

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 524**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 239/54</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)	<b>C07D 473/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/522</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/JP2013/062121**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13161904**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13781307 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2842945**

54 Título: **Derivado se sulfonamida y uso medicinal del mismo**

30 Prioridad:

**24.04.2012 JP 2012098562**  
**15.03.2013 JP 2013054270**

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

**20.04.2017**

73 Titular/es:

**EA PHARMA CO., LTD. (100.0%)**  
**2-1-1, Irifune**  
**Chuo-ku, Tokyo 104-0042, JP**

72 Inventor/es:

**UENO HIROKAZU; YAMAMOTO TAKASHI;**  
**TAKASHITA RYUTA; YOKOYAMA RYOHEI;**  
**SUGIURA TOSHIHIKO; KAGEYAMA SHUNSUKE;**  
**ANDO AYATOSHI; EDA HIROYUKI;**  
**EVIRYANTI AGUNG; MIYAZAWA TOMOKO;**  
**KIRIHARA AYA; TANABE ITSUYA;**  
**NAKAMURA TAROU; NOGUCHI MISATO;**  
**SHUTO MANAMI; SUGIKI MASAYUKI y**  
**DOHI MIZUKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 609 524 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

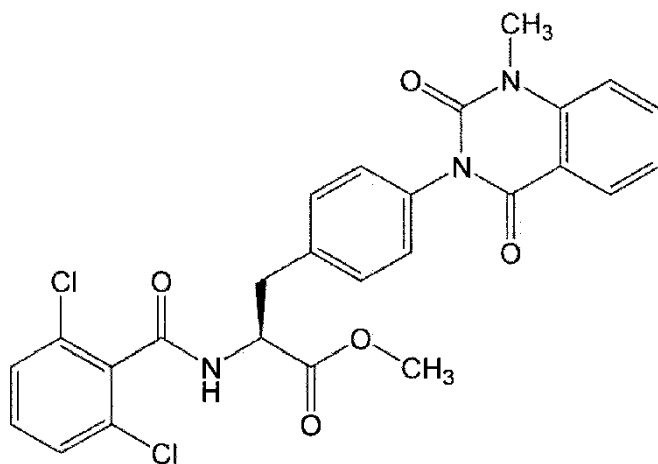
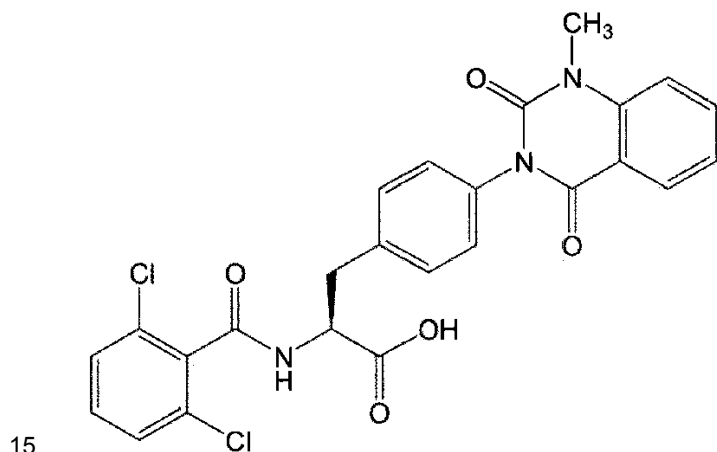
Derivado de sulfonamida y uso medicinal del mismo

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de sulfonamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los mismos compuestos como un ingrediente activo. Especialmente, la presente invención se refiere a un compuesto útil como un fármaco para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4$  está asociado con una afección patológica.

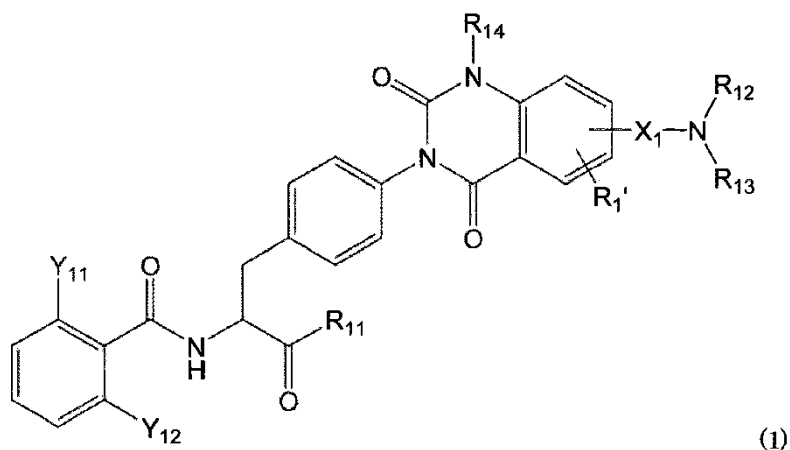
## Técnica previa

- 10 Se conocen los compuestos que se pueden administrar oralmente que tienen acción inhibitoria de integrina  $\alpha 4$  y que son útiles como fármacos para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4$  está asociado con una afección patológica. Por ejemplo, la Bibliografía de Patente 1 describe un derivado de fenilalanina representado por la fórmula general (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y compuestos representativos de este con las siguientes estructuras químicas.



Además, la Bibliografía de Patente 1 muestra resultados de actividades de inhibición de VCAM (ensayo de unión de VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$ ) y (ensayo de unión de VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ ).

- 20 Además, la Bibliografía de Patente 2 describe un derivado de fenilalanina representado por la fórmula general (1) a continuación y con un grupo R<sub>12</sub>(R<sub>13</sub>)N-X<sub>1</sub>- como su extremo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



Este compuesto demuestra tener una actividad de inhibición de integrina VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$  en presencia de suero mayor que el compuesto del Ejemplo 1 de la Bibliografía de Patente 1. Además, la Bibliografía de Patente 3 también describe un compuesto con acción inhibitoria de integrina  $\alpha 4$ .

## 5 Lista de citas

Bibliografías de patentes

Bibliografía de Patente 1: WO02/16329A1

Bibliografía de Patente 2: WO05/061466A1

Bibliografía de Patente 3: WO03/070709A1

## 10 Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso con una fórmula estructural química que no se conoce todavía y con excelente acción inhibitoria de integrina  $\alpha 4$ .

En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso con acción inhibitoria de integrina  $\alpha 4$  altamente selectiva con un bajo efecto sobre  $\alpha 4\beta 1$  y un alto efecto sobre  $\alpha 4\beta 7$ .

## 15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que se puede administrar oralmente con acción inhibitoria de integrina $\alpha 4$ excelente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el compuesto novedoso antes descrito y un portador farmacéuticamente aceptable.

## 20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco que comprende el compuesto novedoso antes descrito.

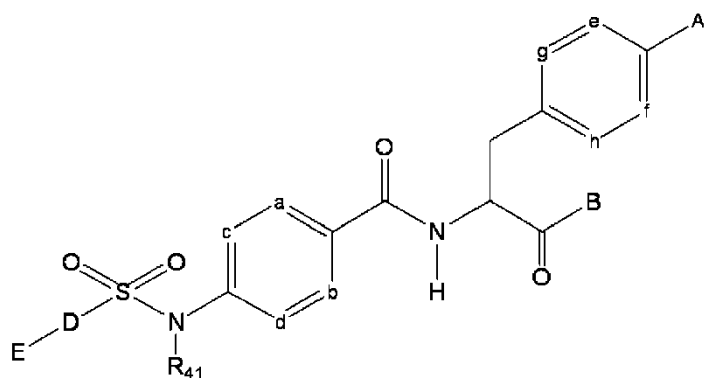
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4\beta 7$  está asociado con una afección patológica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de integrina  $\alpha 4$ .

## 25 La presente invención se realiza en base a descubrimientos de que derivados de sulfonamida con una estructura química específica en donde un grupo sulfonamida con, un sustituyente, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos como elementos constitutivos está presente en su extremo terminal y sales farmacéuticamente aceptables de este con excelente actividad de inhibición de integrina $\alpha 4$ , y que los objetos descritos anteriormente se pueden alcanzar usando estos compuestos.

Específicamente, la presente invención incluye los siguientes modos [1] a [17].

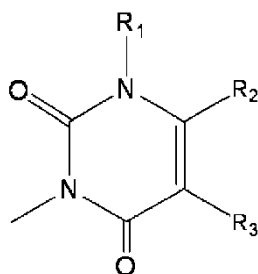
## 30 [1] Un derivado de sulfonamida representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



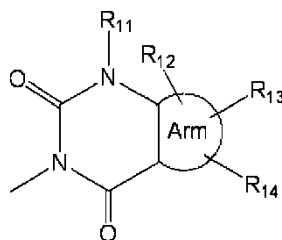
(1),

en donde

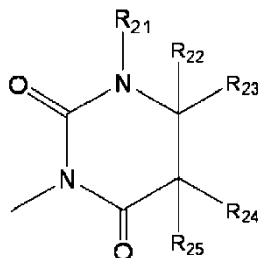
A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (2-1), (2-2), o (2-3),



(2-1)



(2-2)



(2-3)

5

, en donde

El brazo es un grupo alquilo cíclico o anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno,

10 cada uno de R1, R11, y R21 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alquiloicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo aquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

15

20 cada uno de R12, R13, y R14 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo

20

alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo aquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

5 cada uno de R2, R3, R22, R23, R24, y R25 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo aquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

B representa cualquiera de un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos arilo, uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos alquilo inferior, uno o más grupos alquilamino inferior, y/o uno o más grupos heterocíclicos, un grupo hidroxilo, y un grupo hidroxiamino,

R41 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

15 cada uno de a, b, c, y d independientemente representa C-R31, C-R32, C-R33, y C-R34, respectivamente, pero cada uno o dos de a, b, c, y d puede representar un átomo de nitrógeno,

cada uno de R31, R32, R33, y R34 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo nitro, siempre que cualquiera de R31, R32, R33, y R34 sea un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior,

20 cada uno de e, f, g, y h independientemente representa C-R35, C-R36, C-R37, y C-R38, respectivamente, pero cada uno o dos de e, f, g, y h puede representar un átomo de nitrógeno,

cada uno de R35, R36, R37, y R38 es independientemente cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, y un grupo nitro,

25 D representa un grupo fenilo o grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos alquiltio inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoalquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquiltio inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos carboxilo, grupos alquiloxicarbonilo inferior, grupos carbamoilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos alquilsulfonilo inferior, grupos sulfamoilo, y grupos amonio, y

30 E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos alquiltio inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoalquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquiltio inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos amino cíclicos de 4 a 6 miembros, grupos carboxilo, grupos alquiloxicarbonilo inferior, grupos carbamoilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos inferior, grupos sulfamoilo, y grupos amonio; un grupo aminocarbonilo con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoalquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos amino, grupos alquilamino inferior, grupos arilo, grupos heterocíclicos, grupos alquilo inferior sustituidos con heterociclo, grupos alquilsulfonilo inferior, y grupos sulfamoilo; un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo dihidroxiborilo, un grupo alquilcarbonilo inferior, un grupo alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo amonio, o un grupo alquilaminoalquilenilo inferior, siempre que cada uno del grupo alquilcarbonilo inferior y el grupo alquiloxicarbonilo inferior pueda estar unido al grupo fenilo representado por D para formar un anillo condensado.

[2] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

35 E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos alquiltio inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoalquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquiltio inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos nitro, grupos ciano, grupos

amino, grupos carboxilo, grupos alquiloxicarbonilo inferior, grupos carbamoilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos inferior, grupos sulfamoilo, y grupos amonio; un grupo aminocarbonilo con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoalquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos amino, grupos alquilamino inferior, grupos arilo, grupos heterocíclicos, grupos alquilsulfonilo inferior, y grupos sulfamoilo; un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo dihidroxiborilo, un grupo alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo amonio, o un grupo alquilaminoalquilenilo inferior.

[3] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, y grupos alcoxi inferior.

[4] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

D es un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno como uno o más átomos de componente de anillo y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos alcoxi inferior.

[5] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el grupo heterocíclico representado por D es un grupo piridilo o grupo pirrolo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos alcoxi inferior.

[6] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

E es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior y átomos de halógeno.

[7] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [6] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el grupo heterocíclico aromático se selecciona del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, y un grupo tetrazolo.

[8] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

E es un grupo aminocarbonilo o grupo alquilaminoalquilenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, uno o más grupos heterocíclicos, y/o uno o más grupos alquilo inferior sustituidos con heterociclo.

[9] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [6] y [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico.

[10] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1, R11, y R21 son grupos alquilo inferior.

[11] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el brazo se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, y un grupo imidazolilo.

[12] El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

uno de R31, R32, R33, y R34 es un átomo de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno, o

dos de R31, R32, R33, y R34 son átomos de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno.

[13] El derivado de sulfonamida de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es un grupo representado por la fórmula general (2-1) o (2-2), en donde el brazo es un grupo piridilo o un grupo imidazolilo, y R1 y R11 son grupos alquilo inferior,

5 dos de R31, R32, R33, y R34 son átomos de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno,

g es un átomo de carbono o nitrógeno,

e es un átomo de carbono o nitrógeno,

10 D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alquilo inferior, y/o uno o más grupos alcoxi inferior, un grupo furilo, o un grupo piridilo que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alquilo inferior, y/o uno o más grupos alcoxi inferior, y

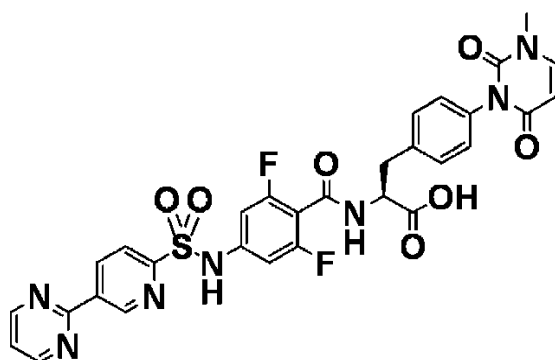
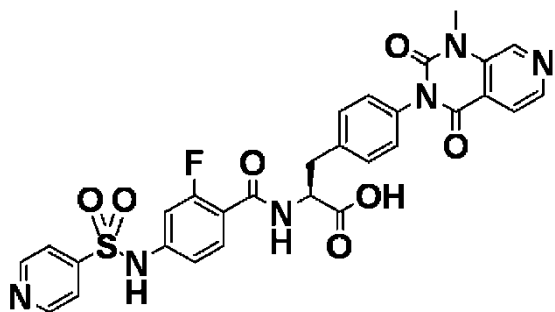
E es un grupo piridilo, grupo pirimidilo, grupo triazolilo, o grupo pirrolilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior y/o uno o más grupos amino cíclicos de 4 a 6 miembros, o un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con heterociclo.

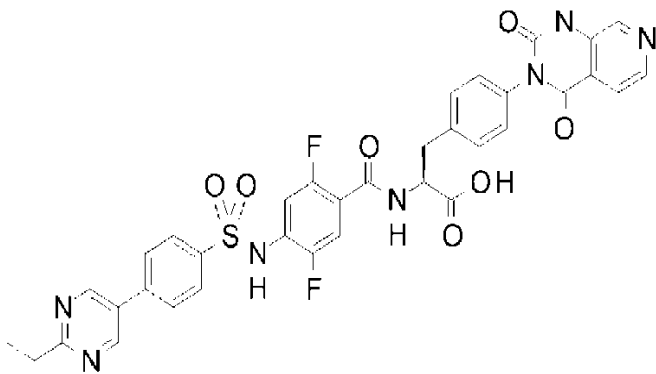
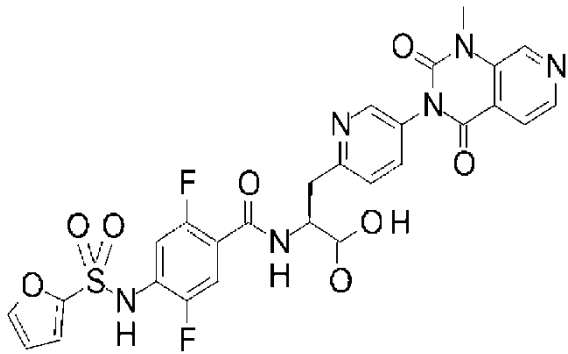
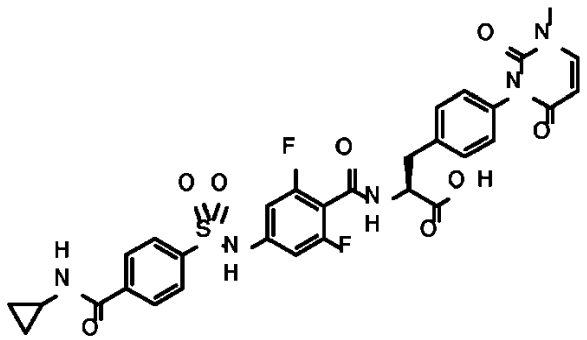
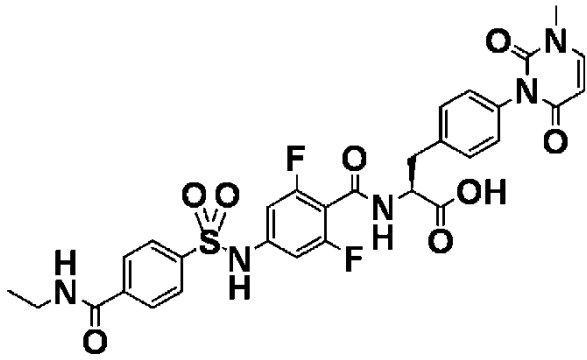
15 [14] Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[15] Un agente para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4\beta 7$  está asociado con una afección patológica, el agente comprende, como un ingrediente activo, el derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

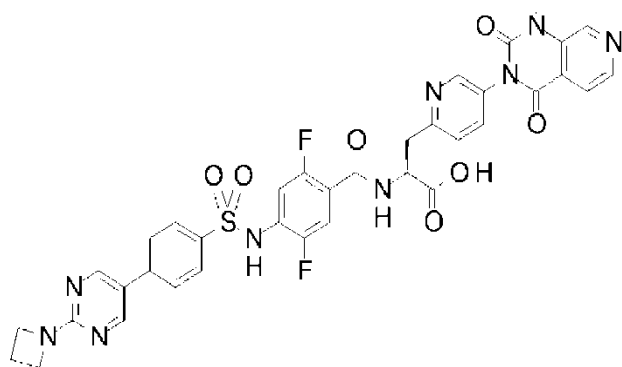
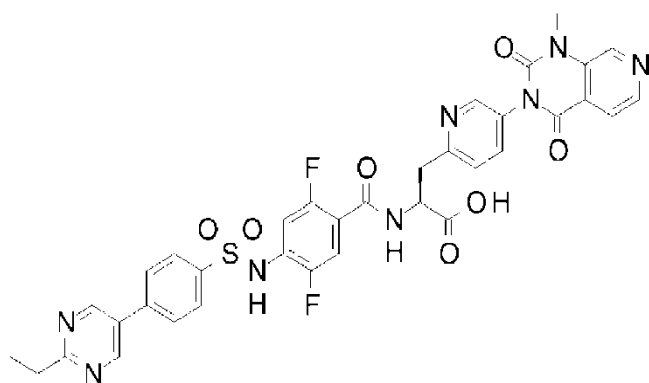
20 [16] Un inhibidor de integrina  $\alpha 4\beta 7$  que comprende, como un ingrediente activo, el derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[17] Un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

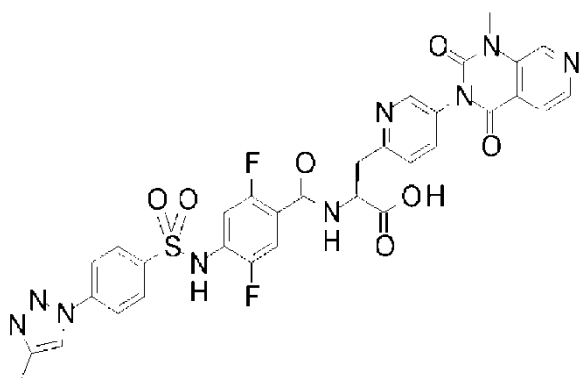








y



## 5 Descripción de las realizaciones

En esta memoria descriptiva, el término "inferior" en un grupo alquilo inferior y similares se refiere a que el grupo tiene 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente la cantidad de átomos de carbono es 1 a 4. Un grupo alquilo, un grupo alquenilo, o un grupo alquinilo como un componente de un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alcanilo, un grupo alquilamino, o similares, puede ser lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo butilo secundario, un grupo butilo terciario, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, y similares. El grupo alquilo preferentemente tiene 1 a 6 átomos de carbono y más preferentemente tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede ser un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo penterilo, o similares, y preferentemente tiene 2 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede ser un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, o similares, y preferentemente tiene 2 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente tiene 2 a 4 átomos de carbono.

El grupo alcoxi puede ser un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi, un grupo isopropiloxi, o similares, y preferentemente tiene 1 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente tiene 1 a 4 átomos de carbono. Un heteroátomo puede ser un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o similares. Un átomo de halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Un grupo

halogenoalquilo puede ser un grupo clorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo pentafluorometilo o similares. Un grupo halogenoalcoxi puede ser un grupo triclorometoxi, un grupo trifluorometoxi, o similares. Un grupo hidroxialquilo puede ser un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, o similares.

5 En esta memoria descriptiva, un grupo arilo se refiere a un grupo arilo sustituido o insustituido, y puede ser un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, o similares. El grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido. Aquí, los átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halogenoalquilo, y grupos halogenoalcoxi son particularmente preferibles como los sustituyentes. Un grupo heterocíclico se refiere a un grupo cíclico que contiene heteroátomo que está constituido por carbono con nitrógeno, oxígeno, azufre y/o similares, y que está formado por uno a tres anillos sustituidos o insustituidos de 4 a 7 miembros. Ejemplos específicos del grupo heterocíclico incluyen un grupo piridilo, un grupo dihidropirano, un grupo tetrahidropirano, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazilo, un grupo morfolilo, un anillo oxetanilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzofurilo, un grupo isobenzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzopirazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, y similares. El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo sustituido, un grupo furilo sustituido, un grupo tienilo sustituido, o similares. Aquí, los átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halogenoalquilo, grupos halogenoalcoxi son particularmente preferibles como los sustituyentes.

En la fórmula general (1) de la presente invención, se prefiere que (i) D sea un grupo fenilo opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, y grupos alcoxi inferior, o que (ii) D sea un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno como uno o más átomos componentes del anillo y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos alcoxi inferior. Aquí, el grupo heterocíclico representado por D es particularmente preferible un grupo piridilo o un grupo pirrolo.

Además, en la fórmula general (1) de la presente invención o en combinación con (i) o (ii) antes descrito, E es preferentemente un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior y átomos de halógeno. Aquí, el grupo heterocíclico aromático se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, y un grupo tetrazolo.

De manera alternativa, en la fórmula general (1) de la presente invención o en combinación con (i) o (ii) antes descrito, E es preferentemente un grupo aminocarbonilo o grupo alquilaminoalquileno inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, heterocíclicos, o alquilo inferior sustituido con heterociclo. Además, también es preferible que E sea un grupo piridilo, grupo pirimidilo, grupo triazolilo, o grupo pirrolilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior y/o uno o más grupos amino cíclicos de 4 a 6 miembros, o un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con heterociclo. Aquí el grupo amino cíclico de 4 a 6 miembros puede ser un grupo azetidilo o similares, y el grupo alquilo inferior sustituido con heterociclo puede ser un grupo alquilo inferior de tetrapirano o similares.

Además, cuando E representa un grupo alquilcarbonilo inferior o un grupo alquilo carbonilo inferior, un anillo condensado formado por dicho grupo unido al grupo fenilo de D puede ser un grupo 1-oxoindanilo, un grupo 3-oxo-1H-isobenzofuranilo, o similares.

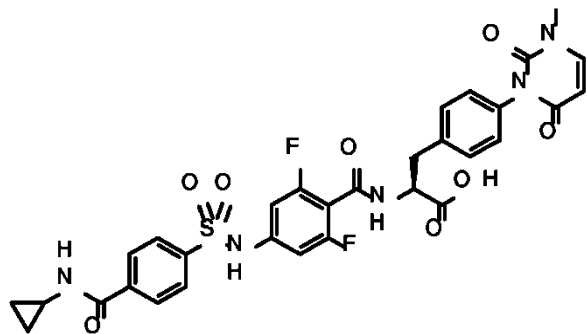
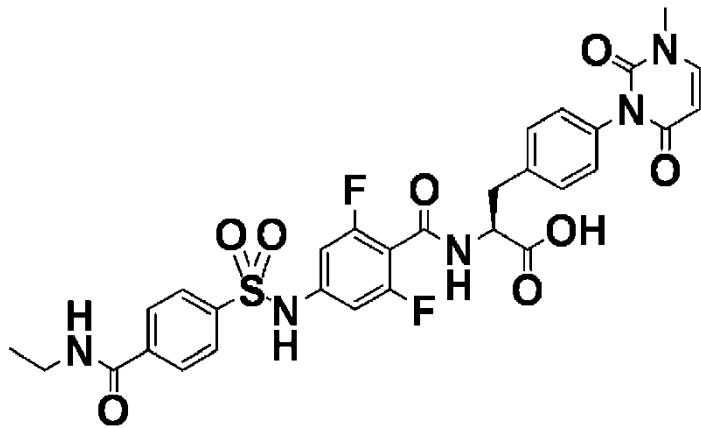
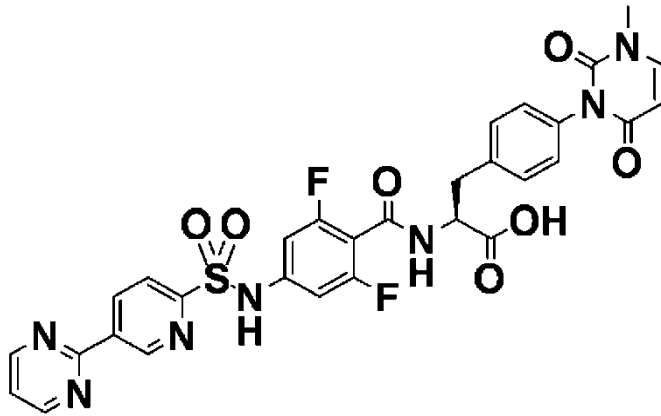
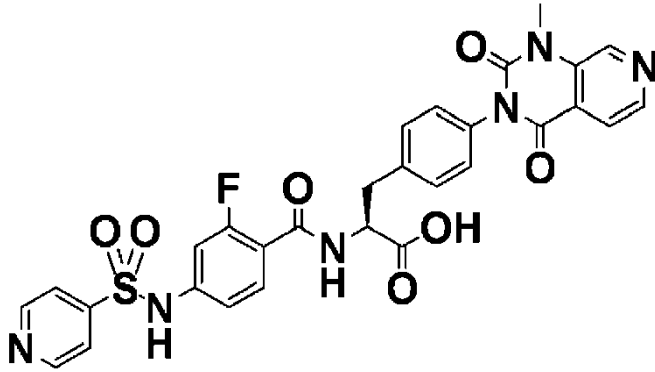
Además, en la fórmula general (1) de la presente invención o en cualquiera de los modos preferidos antes descritos, R1, R11, y R21 son preferentemente grupos alquilo inferior.

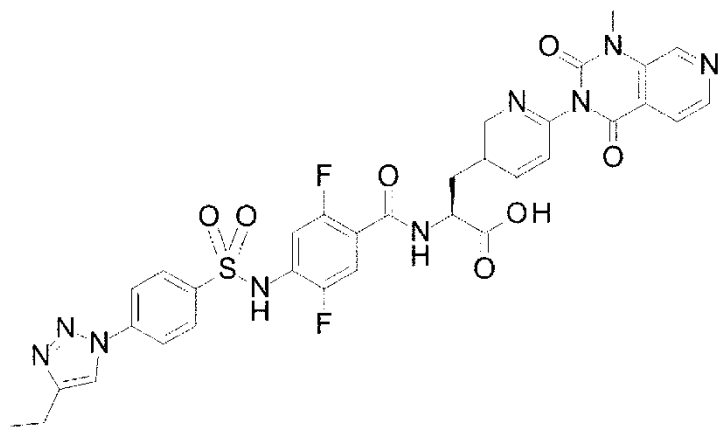
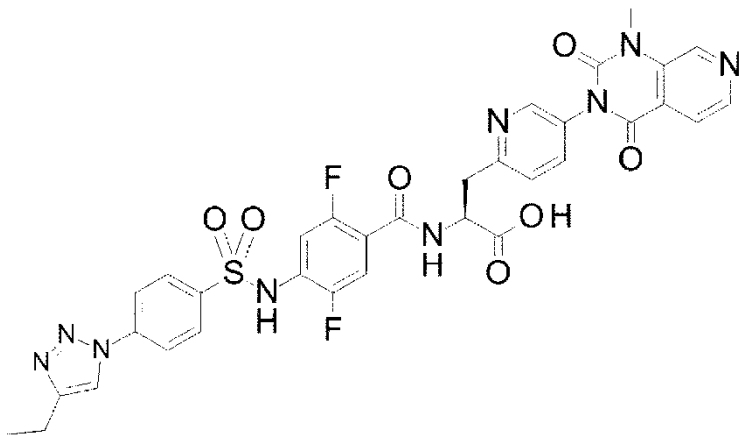
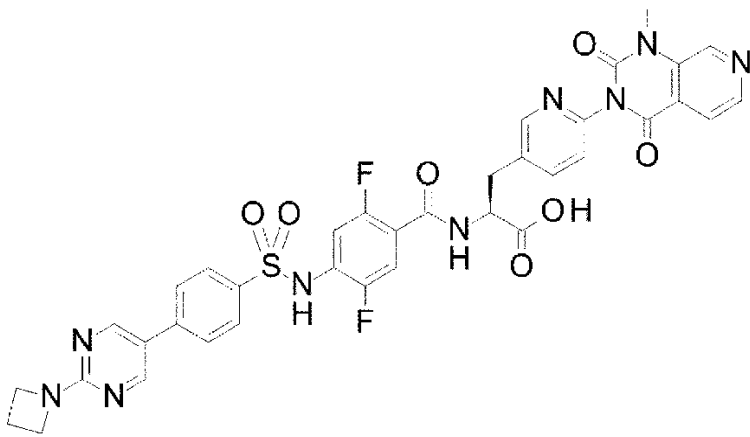
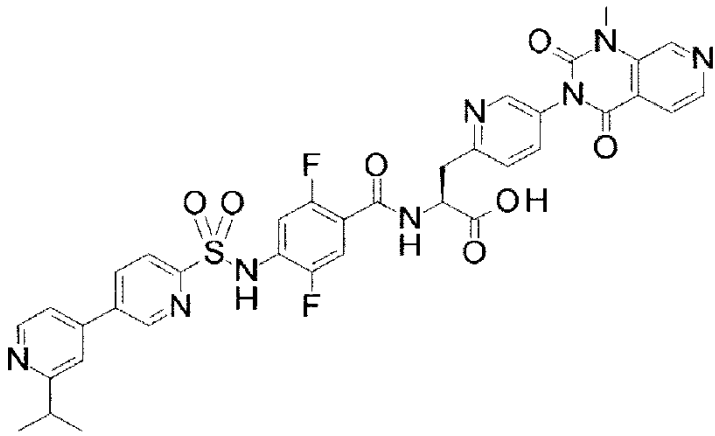
Además, en la fórmula general (1) de la presente invención o en cualquiera de los modos preferidos antes descritos, el brazo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, y un grupo imidazolilo.

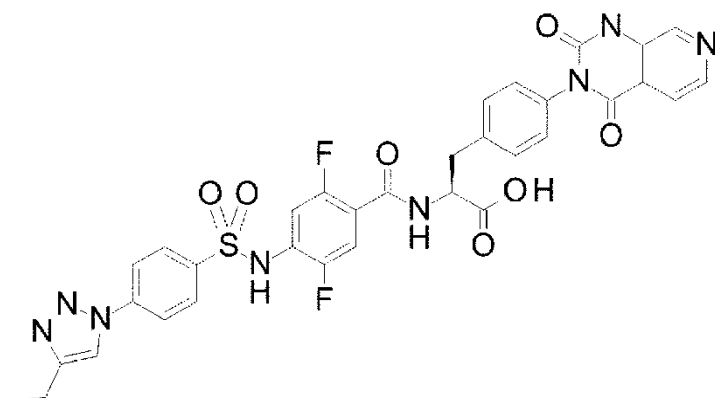
Además, en la fórmula general (1) de la presente invención o en cualquiera de los modos preferidos antes descritos, es preferible que uno de R31, R32, R33, y R34 sea un átomo de halógeno, y el resto sean átomos de hidrógeno, o que dos de R31, R32, R33, y R34 sean átomos de halógeno, y el resto sean átomos de hidrógeno.

Además, en la fórmula general (1) de la presente invención o en cualquiera de los modos preferidos antes descritos, se prefiere que g sea un átomo de carbono o nitrógeno, y e sea un átomo de carbono o nitrógeno.

En la presente invención, se prefieren particularmente los compuestos representados por las fórmulas a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se prefieren profármacos de los mismos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.







Además, también se prefieren los compuestos de Ejemplos 140, 237, 229, 232, 234, 246, 247, 248, 249, y 257 y sales y profármacos de los mismos.

5 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede estar en la forma de una sal, la sal solo necesita ser una farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal para un grupo ácido tal como un grupo carboxilo en la fórmula incluyen sal de amonio, sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, sal de aluminio, sal de zinc, sales con aminas orgánicas tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, y dicitclohexilamina, y sales con aminoácidos básicos tales como arginina y lisina. En el caso en que un grupo básico esté presente en la fórmula, los ejemplos de la sal para el grupo básico incluye sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido succínico, y sales con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Un método para formar la sal puede ser un método en donde el compuesto de fórmula general (1) se mezcla con un ácido o base necesario a una relación de cantidad apropiada en un solvente o medio de dispersión, o la sal se puede obtener también sometiendo el compuesto de fórmula general (1) en la forma de otra sal a intercambio catiónico o intercambio aniónico.

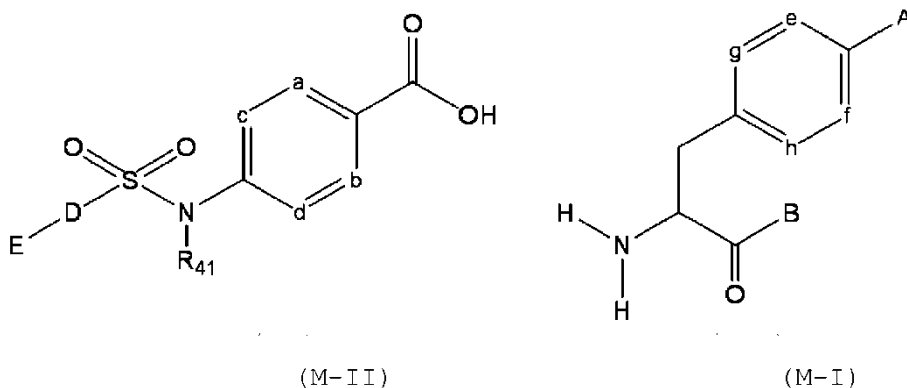
El compuesto de la presente invención puede incluir solvatos del compuesto representados por la fórmula general (1), tal como aductos de alcohol o hidrato.

20 También se describen formas de profármaco del compuesto representado por la fórmula general (1). Un profármaco del compuesto de la presente invención se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (1) por una reacción debido a una enzima, ácido gástrico, o similar en un organismo vivo en condiciones fisiológicas, a saber, un compuesto que se somete a oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares, y por tanto se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (1), o un compuesto que se somete a hidrólisis o similar debido a un ácido gástrico o similar, y por tanto se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (1). Ejemplos del profármaco del compuesto representado por la fórmula general (1) incluyen compuestos ilustrados en los Ejemplos, pero no se limitan a los mismos. Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene un amino, ejemplos de compuestos usados como los profármacos incluyen compuestos en donde el amino se somete a acilación, aquilación, o fosforilación (por ejemplo, compuestos en los que el amino del compuesto representado por la fórmula general (1) se somete a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, o terc-butilación), etc. Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene un hidroxilo, ejemplos de compuestos usados como los profármacos incluyen compuestos en donde el hidroxilo se somete a acilación, aquilación, fosforilación, o boración (por ejemplo, compuestos en los que el hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (1) se somete a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, o dimetilaminometilcarbonilación), etc. Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene un carboxilo, ejemplos de compuestos usados como los profármacos incluyen compuestos en donde el carboxilo se somete a esterificación o amidación (por ejemplo, compuestos en los que el carboxilo del compuesto representado por la fórmula general (1) se somete a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de isopropilo, esterificación de isobutilo, esterificación de ciclopentilo, esterificación de ciclohexilo, esterificación de cicloheptilo, esterificación de ciclohexilmetilo, esterificación de hexilo normal, esterificación de sec-butilo, esterificación de terc-butilo, esterificación de (4-tetrahidropiranil)metilo, esterificación de (4-tetrahidropiranilo), esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo o amidación de metilo), etc. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto representado por la fórmula general (1) mediante métodos conocidos por sí mismos.

Además, el profármaco del compuesto (1) puede ser un compuesto que se convierte en compuesto (1) bajo condiciones fisiológicas como se describe en Páginas 163 a 198 de "IYAKUHIN NO KAIHATSU (Pharmaceutical Research and Development)," Vol. 7, BUNSHI SEKKEI (Molecular Design), publicado por HirokawaShoten., 1990.

5 La presente invención incluye todas las formas isotópicamente sustituidas del compuesto representado por la fórmula (1). Una forma isotópicamente sustituida del compuesto de la presente invención se refiere a una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) pero con diferente número másico (la suma del número de protones y el número de neutrones). Ejemplos de isótopos contenidos en el compuesto de la presente invención incluyen átomos de hidrógeno, átomos de carbono, átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de fósforo, átomos de azufre, átomos de flúor, átomos de cloro, y similares e incluyen  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y similares. Especialmente, los radioisótopos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , que son inestables y que muestran radioactividad y liberan neutrones, son útiles para una prueba de distribución de tejido corporal de fármacos compuestos, y similares. Los isótopos estables se pueden usar de forma segura dado que no se descomponen, someten a poco cambio en la abundancia y no tienen radioactividad. El isótopo en el compuesto de la presente invención se puede introducir de forma normal reemplazando un reactivo usado para síntesis con un reactivo correspondiente que contiene el isótopo.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención se puede producir por, por ejemplo, una reacción de deshidratación entre un intermedio representado por la fórmula general (M-I) y con un grupo amino en su extremo terminal y un intermedio representado por la fórmula general (M-II) y con un grupo carboxilo en su extremo terminal.

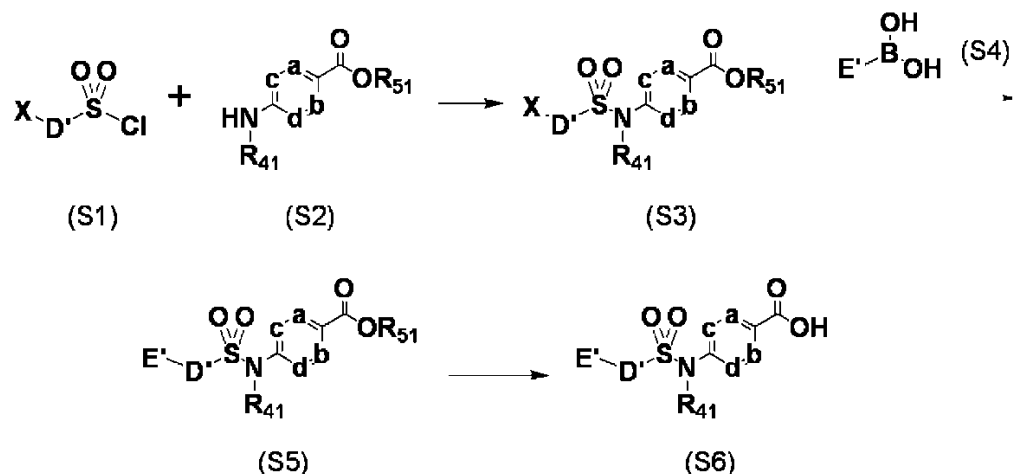


20 De los mismos intermedios, el intermedio representado por la fórmula general (M-II) y con un grupo carboxilo en su extremo terminal se puede producir por, por ejemplo, los siguientes métodos.

25 Los siguientes son métodos para producir compuestos representativos entre intermedios que están representados por la fórmula general (M-II) y con un grupo carboxilo en su extremo terminal, que son compuestos de la presente invención. Obsérvese que, en la descripción a continuación, los signos en las fórmulas son los mismos que los definidos en la fórmula (1) anteriormente, salvo que se observe lo contrario.

30 (1) El Intermedio (S6) con un grupo carboxilo en su extremo terminal y representado por la fórmula general (M-II), en donde D es un grupo fenilo o grupo piridilo con opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo inferior y átomos de halógeno, y E es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno y con opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de grupos alquilo inferior y átomos de halógeno que se pueden sintetizar usando, por ejemplo, uno de los métodos descritos a continuación (métodos de producción A, B, C, y D).

&lt;Método de producción A&gt;

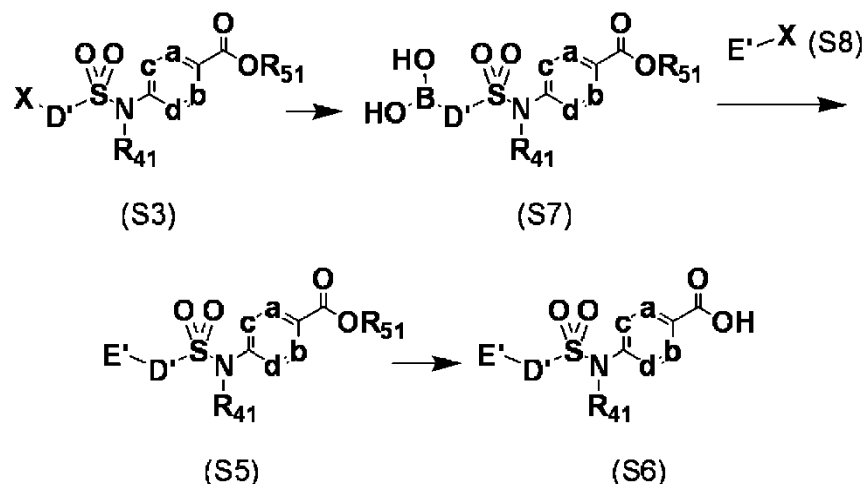


En las fórmulas, D' representa el sustituyente antes descrito representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D mediante una operación tal como desprotección. En las fórmulas, E' representa el sustituyente antes descrito representado por E o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en E mediante una operación tal como desprotección. Mientras tanto, R51 representa, por ejemplo, un sustituyente de éster ordinario tal como un grupo alquilo inferior.

El derivado de cloruro de sulfonilo (S1) (en la fórmula, X representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como un grupo trifluorometanosulfonilo) se hace reaccionar con derivado de amina (S2) en un solvente que no afecte esta reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como piridina. Entonces, se puede sintetizar el derivado de sulfonamida (S3). El derivado de sulfonamida obtenido (S3) se puede convertir en el derivado de sulfonamida correspondiente (S5) mediante la reacción de acoplamiento Suzuki con derivado de ácido borónico (S4). Posteriormente, el derivado de sulfonamida obtenido (S5) se somete a desprotección en un solvente que no afecte esta reacción tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol por hidrólisis alcalina usando una base tal como hidróxido de sodio, hidrólisis ácida usando, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, o similares. Entonces, se puede producir el intermedio diana (S6) con un grupo carboxilo en su extremo terminal.

La reacción de acoplamiento Suzuki se conoce y se realiza haciendo reaccionar un derivado de ácido borónico o un derivado de éster de ácido borónico con un derivado de halógeno, un trifluorometanosulfonato, o un metanosulfonato en un solvente que no afecte esta reacción tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetil sulfóxido, o 1,2-dimetoxietano en presencia o ausencia de un cosolvente tal como agua, usando un catalizador metálico de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o usando un catalizador metálico de transición tal como acetato de paladio(II) y un ligando tal como trifenilfosfina, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio, metóxido de sodio, o hidróxido de sodio.

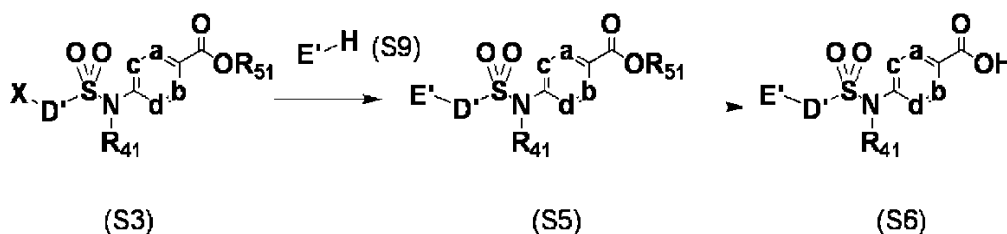
&lt;Método de producción B&gt;



En las fórmulas, D' representa el sustituyente antes descrito representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D mediante una operación tal como desprotección. En las fórmulas, E' representa el sustituyente antes descrito representado por E o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en E mediante una operación tal como desprotección. Mientras tanto, R51 representa un sustituyente de éster ordinario tal como un grupo alquilo inferior.

El derivado de sulfonamida (S3) que es el intermedio descrito en <Método de producción A>, y un derivado de borano tal como bis(pinacolato)diborano se convierte en el derivado de éster del ácido borónico correspondiente por reacción de acoplamiento en un solvente que no afecte esta reacción tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como acetato de potasio, usando un catalizador metálico tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Posteriormente, el derivado de éster del ácido borónico obtenido se trata en un solvente que no afecte esta reacción tal como acetona agregando, por ejemplo, periodato de sodio, acetato de amonio, y agua para remover el éster del ácido borónico. Entonces, se puede sintetizar el derivado de ácido borónico correspondiente (S7). El derivado de ácido borónico obtenido (S7) se puede convertir en el derivado de sulfonamida correspondiente (S5) por la reacción de acoplamiento Suzuki (descrita anteriormente) con derivado de halógeno (S8) (en la fórmula, X representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo, o yodo o un grupo saliente tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi). Mediante desprotección de derivado de sulfonamida (S5) por hidrólisis o similar usando el método descrito en <Método de producción A>, se puede producir el intermedio diana (S6) con un grupo carboxilo en su extremo.

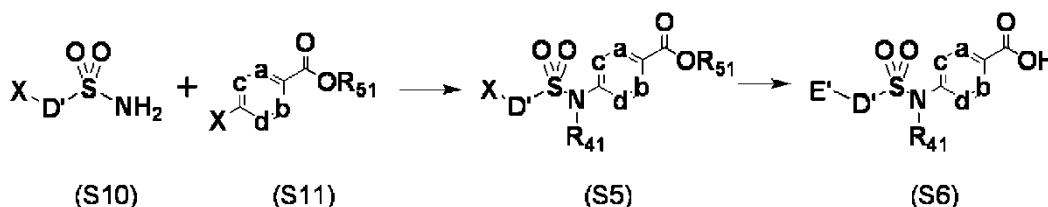
<Método de producción C>



En las fórmulas, D' representa el sustituyente antes descrito representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D mediante una operación tal como desprotección. En las fórmulas, E' representa el sustituyente antes descrito representado por E o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en E mediante una operación tal como desprotección. Mientras tanto, R51 representa un sustituyente de éster ordinario tal como un grupo alquilo inferior.

El derivado de sulfonamida (S3), que es el intermedio descrito <Método de producción A> (en la fórmula, X representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como grupo trifluorometanosulfoniloxi) y heterociclo aromático (S9) se puede convertir en el derivado de sulfonamida correspondiente (S5) por una reacción de acoplamiento en un solvente que no afecte esta reacción tal como N-metilpirrolidina en presencia de un ligando generalmente usado en síntesis orgánica tal como trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base tal como fosfato de potasio usando un catalizador metálico tal como yoduro de cobre (I). Posteriormente, el derivado de sulfonamida obtenido (S5) se desprotege por hidrólisis o similar usando el método descrito en <Método de producción A>. Entonces, se puede producir el intermedio diana (S6) con un grupo carboxilo en su extremo terminal.

<Método de producción D>



En las fórmulas, D' representa el sustituyente antes descrito representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D mediante una operación tal como desprotección. En las fórmulas, E' representa el sustituyente antes descrito representado por E o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en E mediante una operación tal como desprotección. Mientras tanto, R51 representa un sustituyente de éster ordinario tal como un grupo alquilo inferior.

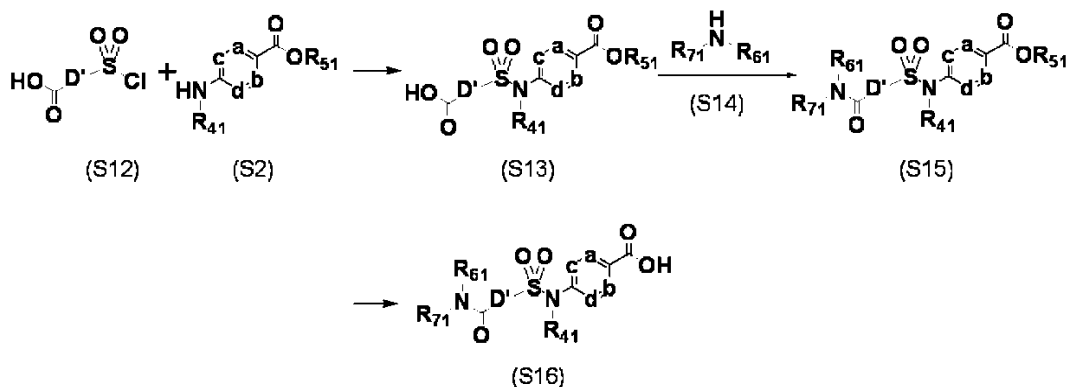
El derivado de sulfonamida (S10) (en la fórmula, X representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi) y derivado de halógeno (S11) se puede convertir en el derivado de sulfonamida correspondiente (S5) realizando una reacción de acoplamiento en un solvente que no afecte esta reacción tal como 1,4-dioxano en presencia de un catalizador metálico tal como



tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), un ligando generalmente usado en síntesis orgánica tal como XantPHOS, y una base tal como carbonato de cesio. Posteriormente, el derivado de sulfonamida obtenido (S5) se desprotege por hidrólisis o similar por el método descrito en <Método de producción A>. Entonces, se puede producir el intermedio diana (S6) con un grupo carboxilo en su extremo terminal.

- 5 El intermedio con un grupo carboxilo en su extremo y representado por la fórmula general (M-II), en donde D es un grupo fenilo o grupo piridilo opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior y átomos de halógeno, y E es un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, heterociclo, o alquilo inferior sustituido con heterociclo se puede sustituir usando el método descrito a continuación (Método de producción E).

10 <Método de producción E>



- En las fórmulas, D' representa el sustituyente antes descrito representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D mediante una operación tal como desprotección. R51 representa un sustituyente de éster ordinario tal como un grupo alquilo inferior. Cada uno de R61 y R71 representa un sustituyente común en una amina, tal como un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico, o un grupo alquilo inferior sustituido con heterociclo.

- El derivado de cloruro de sulfonilo (S12) con un ácido carboxílico o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en un derivado de amina y ácido carboxílico (S2) se hacen reaccionar entre sí en un solvente que no afecte esta reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como piridina. Entonces, se puede sintetizar el derivado de ácido carboxílico correspondiente (S13). Por amidación entre el derivado de ácido carboxílico obtenido (S13) y derivado de amina (S14), el derivado de amida correspondiente (S15) se puede sintetizar. Posteriormente, el derivado de amida obtenido (S15) se desprotege por hidrólisis o similar usando el método descrito en <Método de producción A>. Entonces, se puede producir el intermedio (S16) con un grupo carboxilo en su extremo terminal.

La reacción de amidación se conoce, y ejemplos de la misma incluyen (1) un método usando un agente de condensación, (2) un método usando un haluro de ácido, y similares.

- El método (1) que usa un agente de condensación se realiza mediante una reacción entre, por ejemplo, un ácido carboxílico y una amina o una sal de este en un solvente que no afecte esta reacción tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o acetonitrilo en presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina, o N-etildiisopropilamina y en presencia o ausencia de una ayuda de condensación tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), o N-hidroxisuccinimida (HOSu) usando un agente de condensación tal como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU).

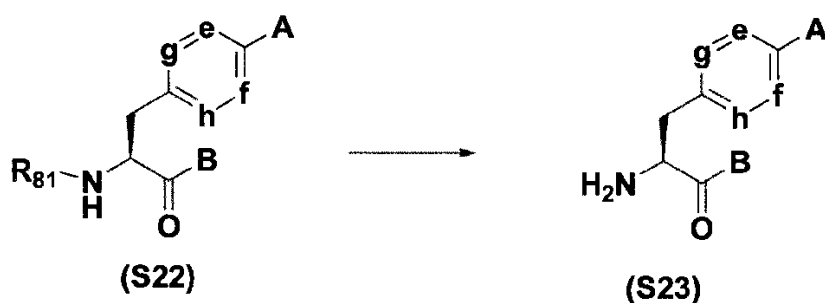
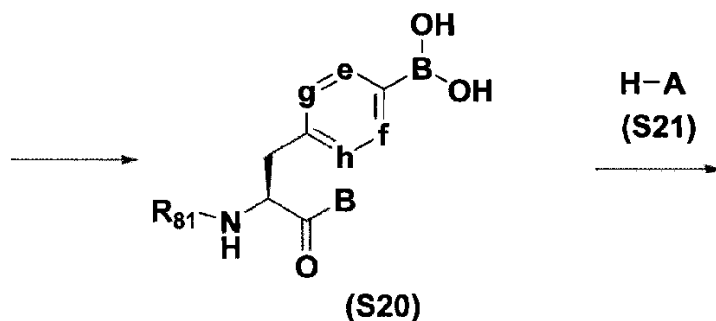
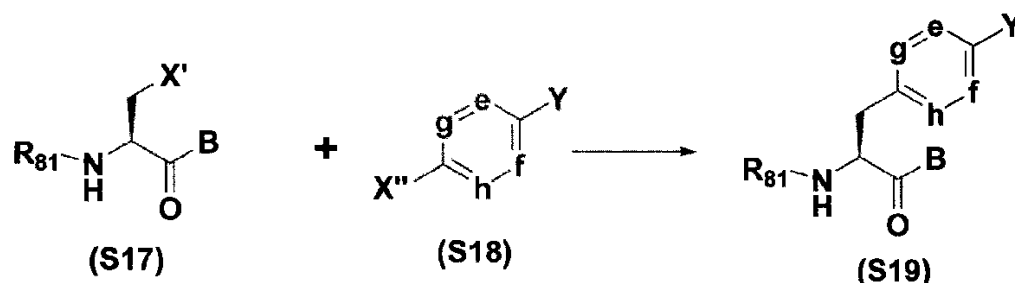
- El método (2) que usa un haluro de ácido se realiza mediante una reacción de un haluro de ácido, que se obtiene por una reacción de un ácido carboxílico con, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, bromuro de tionilo o similares, en un solvente que no afecte esta reacción tal como diclorometano o en ausencia de cualquier solvente en presencia o ausencia de un catalizador tal como N,N-dimetilformamida, con una amina o una sal de la misma en un solvente que no afecte esta reacción tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o N-etildiisopropilamina.

- En cada paso, el compuesto se puede sintetizar usando condiciones de reacción generalmente intercambiables, y las condiciones de reacción se pueden seleccionar, como apropiadas, de acuerdo con los tipos de los compuestos de materia prima y similares. Obsérvese que los compuestos de la presente invención obtenidos por los métodos descritos anteriormente se pueden purificar usando un método usado generalmente en síntesis orgánica, tal como extracción, destilación, cristalización o cromatografía en columna.

- El intermedio con un grupo amino en su extremo y representado por la fórmula general (M-I), que es el compuesto de la presente invención, se puede sintetizar, por ejemplo, por el método descrito en la Bibliografía de Patente 1, un método de producción (Método de producción F) que se muestra a continuación, o similar. Obsérvese que, en la

descripción a continuación, signos en las fórmulas tienen las mismas definiciones que las de la fórmula (I) descritas anteriormente, salvo que se observe lo contrario.

<Método de producción F>



5 En las fórmulas, R81 representa un sustituyente común o una amina tal como un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo, que se puede remover por una operación tal como desprotección. En las fórmulas, cada uno de X', X'', y Y independientemente representa un átomo de halógeno tal como átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo saliente tal como un grupo trifluorometanosulfonilo.

10 El derivado de aminoácido (S17) y derivado de halógeno (S18) se convierten en el derivado de aminoácido correspondiente (S19) mediante una reacción de acoplamiento en un solvente que no afecte esta reacción tal como N,N-dimetilformamida en presencia de un metal tal como zinc usando un catalizador metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Posteriormente, el derivado de aminoácido obtenido (S19) se somete a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico tal como bis(2,2,3,3-tetrametil-2,3-butanodionato)diboro en un solvente que no afecte esta reacción tal como 1,4-dioxano en presencia de una base tal como acetato de potasio usando un catalizador metálico [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Entonces, se puede sintetizar el derivado de ácido borónico correspondiente (S20). El derivado de ácido borónico obtenido (S20) se somete a una reacción de acoplamiento con compuesto (S21) en un solvente que no afecte esta reacción tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina usando un catalizador metálico tal como acetato de cobre(II). Entonces, se puede producir el derivado de aminoácido (S22). El derivado de aminoácido obtenido (S22) se desprotege por hidrólisis ácida usando, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, una reacción de hidrogenación usando un catalizador tal como paladio carbono en presencia de hidrógeno, o similares. Entonces, se puede producir el intermedio diana (S23) con un grupo amino en su extremo terminal.

20

El compuesto representado por fórmula general (1) o una sal de este se administra como está o en las formas de varias composiciones farmacéuticas. Ejemplos de formas de dosificación de las composiciones farmacéuticas incluyen comprimidos, polvos, pastillas, gránulos, cápsulas, supositorios, líquidos, agentes revestidos con azúcar, depósitos, y jarabes, que se pueden producir de una forma usual usando excipientes comunes.

5 Por ejemplo, los comprimidos se pueden obtener mezclando el derivado de sulfonamida, que es un ingrediente activo de la presente invención, con cualquier sustancia auxiliar conocida que incluye diluyentes inactivos tales como lactosa, carbonato de calcio, y fosfato de calcio; aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz, y gelatina; agentes de volumen tales como ácido algínico, almidón de maíz, y almidón pregelatinizado; endulzantes tales como sucrosa, lactosa, o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite Gaultheria adeno-thrix, y cereza; agentes lubricantes y humectantes tales como estearato de magnesio, talco, y carboximetilcelulosa; vehículos para cápsulas de gelatina blanda o supositorios tales como grasas, ceras, polioles semisólidos o líquidos, aceites naturales, y aceites hidrogenados; y vehículos para soluciones tales como agua, alcohol, glicerol, poliol, sucrosa, jarabe de azúcar invertido, glucosa, y aceite vegetal.

10 El inhibidor que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal de este se puede usar como un agente para tratar o prevenir cualquiera de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, restenosis, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, y rechazo de transplantes, en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4$  se asocia con una afección patológica.

15 La cantidad administrada del compuesto representado por fórmula general (1) o una sal de este usada para el fin antes descrito se determina de acuerdo con el efecto terapéutico diana, el método de administración, el período de tratamiento, la edad, el peso corporal y similares. La cantidad administrada varía entre vías orales y vías parenterales, y, en general, es preferible que la cantidad administrada a un adulto humano sea 1  $\mu\text{g}$  a 5 g por día para administración oral, y 0,01  $\mu\text{g}$  a 1 g por día para administración parenteral.

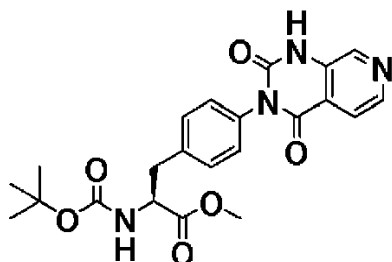
25 Ejemplos

La presente invención se describe en detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, que son realizaciones preferidas de la presente invención. La presente invención no se limita a estos Ejemplos.

30 Obsérvese que los Ejemplos 1 a 5, 97 a 103, y 186 a 188 muestran los Ejemplos de Síntesis de intermedios representados por la fórmula general (M-I) y con un grupo amino en sus terminales, y los Ejemplos 6 a 38, 104 a 136, 189 a 210, y 240 a 245 muestran los Ejemplos de Síntesis de intermedios representados por la fórmula general (M-II) y con un grupo carboxilo en sus terminales. Los Ejemplos 39 a 96, 137 a 185, 211 a 239, y 246 a 257 son Ejemplos de Síntesis de compuestos de la presente invención. De los mismos, B-1 a B-5, B-7, B-9, B-10, B-12 a B-15, B-17 a B-20, B-22 a B-24, B-26 a B-32, y B-36 a B-40 en los Ejemplos 39 a 78, B-41 a B-54, B-56 a B-57, y B-59 a B-88 en los Ejemplos 79 a 96 y Ejemplos 137 a 185, B-90 a B-113 y B-115 a B-118 en Ejemplos 211 a 239, y B-119 a B-130 en Ejemplos 246 a 257 muestran los Ejemplos de Síntesis de profármacos.

35 Ejemplo 1: Síntesis de M-1

(Paso 1) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo

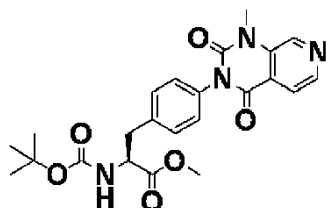


40 Se disolvió 3-aminoisonicotinato de metilo (10,0 g, 65,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), y se agregó diisopropiletilamina (17,0 g, 130 mmol) y trifosgeno (6,40 g, 22,0 mmol) allí, seguido de agitación a 0°C durante 3 horas. A la solución, se agregó 4-amino-N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de metilo (19,0 g, 65,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas, mientras que la temperatura se elevó gradualmente de 0°C hasta temperatura ambiente. Después de la solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se removió a presión reducida, se condujo purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:1). El compuesto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml), y se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio (1,20 g, 8,70 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

Después de que el solvente se removió a presión reducida, se condujo purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:1) para obtener el compuesto del título (12,0 g, 43% sobre dos pasos).

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,07 (1H, s), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,12-6,10 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,22-3,21 (m 2H), 1,44 (s, 9H).

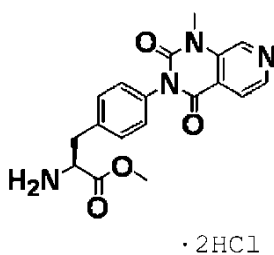
(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo



- 10 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (8,00 g, 18,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), y se agregó carbonato de potasio (5,10 g, 37,0 mmol) y yoduro de metilo (1,9 ml, 37 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado a presión reducida. Luego, la purificación se condujo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (3,5 g, 43%).

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,81 (1H, s), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J =8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,18-3,16 (m 2H), 1,44 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 355 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

(Paso 3) 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1)

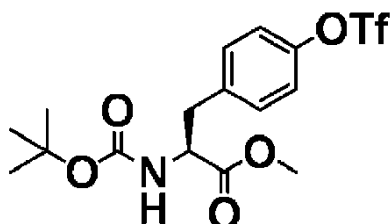


- 20 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (3,5 g, 7,7 mmol) en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtrar el líquido de reacción, el sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,0 g, 94%).

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,76 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,56(d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,49-3,44 (m 1H), 3,30-3,24 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 2: Síntesis de M-2

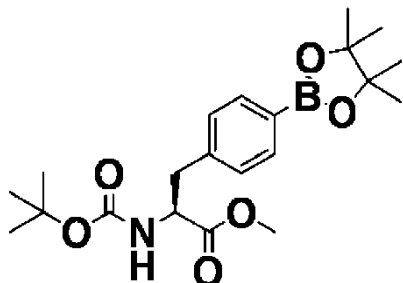
(Paso 1) N-(terc-Butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonyl]-L-tirosinato de metilo



- 30 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosinato de metilo (60,0 g, 203 mmol) en tetrahidrofurano, y se agregó N-fenil bis(trifluorometanosulfonamida) (79,8 g, 224 mmol) y diisopropiletilamina (90,0 g, 714 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (74 g, 85%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7,25-7,19 (m, 4H), 5,08-5,06(m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 3,71 (3H, s), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,06-3,01(m, 1H), 1,41 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 328 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

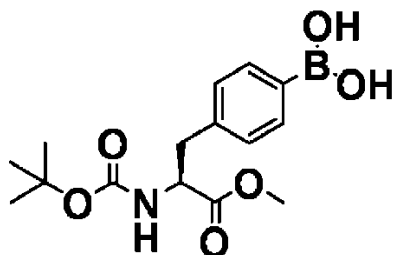
(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxab orolan-2-il)-L-fenilalaninato de metilo



- 5 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonyl]-L-tirosinato de metilo (74,0 g, 173 mmol) y bis(pinacolato)diborano (66,0 g, 260 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 L). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (13,6 g, 18,6 mmol) y acetato de potasio (60,0 g, 612 mmol), seguido de agitación a 95°C durante 12 horas. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la solución de reacción mediante Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (45,0 g, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,70 (3H, s), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (s, 12H).; MS (ESI) m/z 306 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

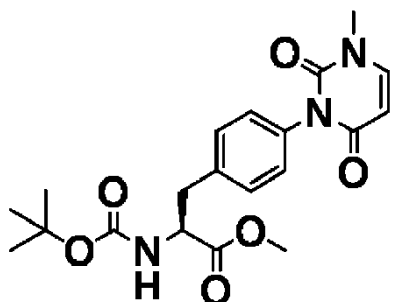
(Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(dihidroxoboril)-L-fenilalaninato de metilo



- 15 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxab orolan-2-il)-L-fenilalaninato de metilo (67,0 g, 165 mmol) en acetona (700 ml). A la solución, se agregó periodato de sodio (71,0 g, 330 mmol), acetato de amonio (25,0 g, 330 mmol), y agua (300 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 55 horas. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida y se agregó acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con un solvente de mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1:10) y se secó para obtener el compuesto del título (29 g, 55%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ: 7,71-7,56 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 2H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 224 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

- 25 (Paso 4) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo

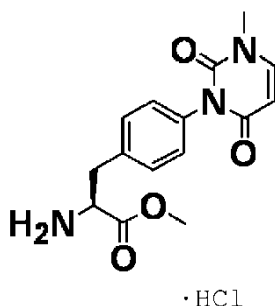


- 30 Se agitó Pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (30,0 g, 268 mmol), 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (550 ml), y trimetilclorosilano (55 ml) a 130°C durante 5 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta 60°C, se agregó yoduro de metilo (200 ml), seguido de agitación a 60°C durante 30 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó ácido acético (500 ml) lentamente. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. Al

residuo, se agregó 2-propanol (1600 ml), seguido de agitación vigorosa. Entonces, el sólido obtenido se filtró, y se lavó con agua (500 ml) para obtener un sólido blanco (22 g, 67%). Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(dihidroxiboril)-L-fenilalaninato de metilo (49,0 g, 152 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), y luego se agregó el sólido blanco obtenido (22,0 g, 175 mmol) acetato de cobre(II) (18,0 g, 98,9 mmol), y trietilamina (40 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (6,0 g, 10%) como cristales blancos.

$^1\text{H NMR}$  (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 421 (M+H+NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

(Paso 5) 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo ((M-2)



Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (6,00 g, 15,0 mmol) en una solución 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (100 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo (50 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se concentró la suspensión, y se secó el sólido obtenido para obtener el compuesto del título (4,0 g, 80%) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz):  $\delta$  7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,49-3,45 (m, 4H), 3,23-3,17 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>

### 20 Ejemplo 3: Síntesis de M-3

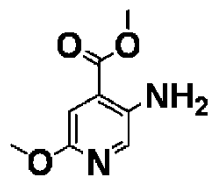
(Paso 1) Ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico



Se disolvió 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (20,5 g, 119 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml), y se agregó trióxido de cromo (40,0 g, 400 mmol) allí, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora. Luego, la temperatura se elevó gradualmente de 0°C a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se vertió en agua helada (2000 ml), y la temperatura se elevó de 0°C a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (18 g, 75%).

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  10,8 (1H, br, s), 9,13 (1H, s), 7,70 (1H, s).

(Paso 2) 5-Amino-2-metoxiisonicotinato de metilo

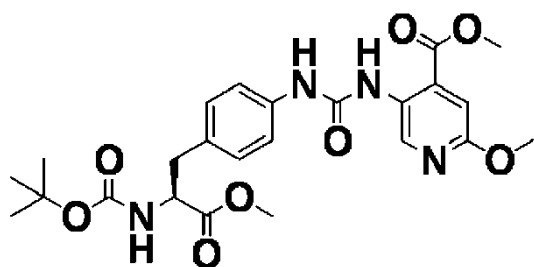


Se disolvió hidróxido de potasio (90 g) en dietil éter (300 ml) y agua (30 ml), y se agregó lentamente N-metil-N-nitrosourea (30,9 g, 300 mmol) allí. Después de la agitación a 0°C durante 20 minutos, se separó la carga orgánica (solución de éter). Se disolvió ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico (20,2 g, 100 mmol) en acetato de etilo (100 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Entonces, la solución de éter antes descrita se agregó a esta mezcla, seguido de agitación durante 1 hora. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=6:1 a 2:1). El compuesto obtenido (10,8

g, 50,0 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), y se agregó metóxido de sodio (8,10 g, 150 mmol) allí, seguido de agitación a 65°C durante 4 horas. Después enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=8:1 a 4:1). El compuesto obtenido (8,0 g, 37 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), y se agregó hierro (10,6 g, 175 mmol) y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) allí, seguido de agitación a 65°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el pH se ajustó hasta 7 o más agregando una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. Entonces, se agregó acetato de etilo (100 mlx3), y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se removió a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (5,8 g, 58% sobre tres pasos).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

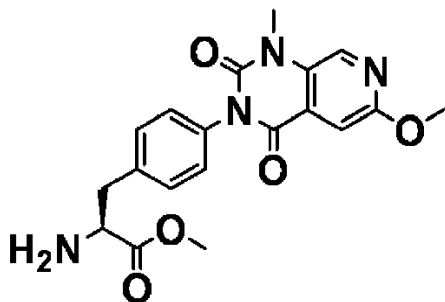
(Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[[[6-metoxi-4-(metoxicarbonil) piridin-3-il]amino]carbonil]amino]-L-fenilalaninato de metilo



Se disolvió 5-amino-2-metoxiisonicotinato de metilo (5,0 g, 27 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), y se agregó una solución de trifosgeno (2,6 g, 9,0 mmol) en cloruro de metileno y diisopropiltilamina (10,0 g, 82,0 mmol) allí, seguido de agitación a 0°C durante 3 horas. Luego, se agregó 4-amino-N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de metilo (7,9 g, 27 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de remover el solvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título.

MS (ESI)  $m/z$  503 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(Paso 4) 4-(6-Metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-3)



$\cdot 2\text{HCl}$

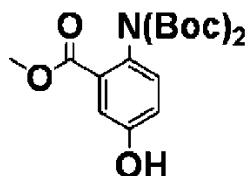
Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-[[[6-metoxi-4-(metoxicarbonil) piridin-3-il]amino]carbonil]amino]-L-fenilalaninato de metilo en N,N-dimetilformamida (20 ml), y se agregó una solución de carbonato de potasio acuoso (0,75 g, 5,3 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución de reacción, se agregó 4-metilbencenosulfonato de metilo (5,5 g, 30 mmol) y carbonato de potasio (7,5 g, 54 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua (200 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se removió. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1).

Se disolvió el compuesto obtenido (6,0 g, 12 mmol) en una solución 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,6 g, 45% sobre tres pasos).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H) 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,69-4,35 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,49-3,44 (m 1H), 3,26-3,22 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 385 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 4: Síntesis de M-4

(Paso 1) 2-[Bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-benzoato de metilo

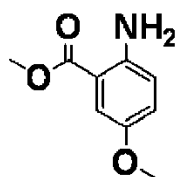


5 Se disolvió ácido 2-Amino-5-hidroxi-benzoico (10,0 g, 65,3 mmol) en metanol (200 ml). A la solución, se agregó lentamente gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10 ml), seguido de agitación a 65°C durante 48 horas. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con carbonato de hidrógeno de sodio y se concentró a presión reducida. Se agregó agua (150 ml) al residuo obtenido, y luego el pH se ajustó hasta 7 o más agregando carbonato de hidrógeno de sodio. El sólido precipitado se filtró, lavó con agua, y luego se secó a presión reducida.

15 Se disolvió una parte (6,0 g, 36 mmol) del sólido obtenido en cloruro de metileno (300 ml), y se agregó di-terc-butil-dicarbonato (18,8 g, 86,0 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (1,1 g, 8,7 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10:1 a 4:1) para obtener el compuesto del título (8,1 g, 54% sobre dos pasos).

MS (ESI) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>

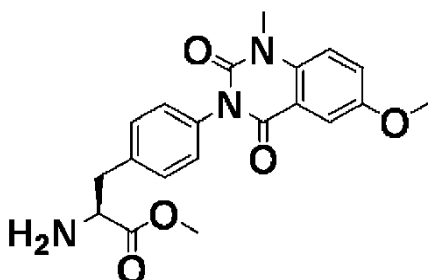
(Paso 2) 2-Amino-5-metoxibenzoato de metilo



20 Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-benzoato (3,67 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y se agregó 60% de hidruro de sodio (667 mg, 27,8 mmol) y yoduro de metilo (2,9 ml, 46 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la temperatura se elevó hasta 65°C seguido de agitación durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se removió. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =6:1 a 2:1). Se enfrió el compuesto obtenido (9,0 g, 23 mmol) hasta 0°C, y luego se agregó una solución 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (100 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió para obtener el compuesto del título (3,8 g, 70% sobre dos pasos).

MS (ESI) m/z 182 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) 4-(6-Metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-4)



35 ·HCl

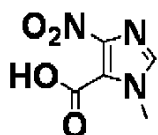


Se disolvió Carbonildiimidazol (5,1 g, 32 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), y se agregó 2-amino-5-metoxibenzoato (5,4 g, 30 mmol) y 4-amino-N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de metilo (8,8 g, 30 mmol) allí, seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1 a 1:1). El compuesto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio (1,0 g, 7,2 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución de reacción, se agregó 4-metilbencenosulfonato de metilo (7,7 g, 42 mmol) y carbonato de potasio (7,5 g, 54 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se removió. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1). Además, se disolvió el compuesto obtenido (9,6 g, 20 mmol) en acetato de etilo, y se agregó una solución 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (50 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,0 g, 46% sobre cuatro pasos).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7.65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 5: Síntesis de M-5

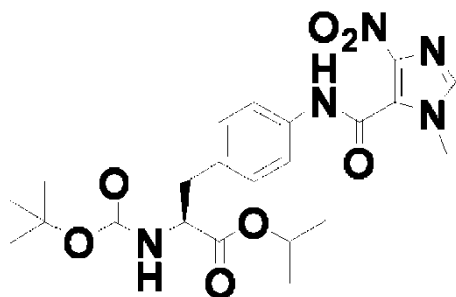
(Paso 1) Ácido 1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-carboxílico



Se suspendió 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-imidazol (3,21 g, 20,0 mmol) en etanol (50 ml), y luego se agregó cianuro de potasio (3,91 g, 60,0 mmol) y yoduro de potasio (10,0 g, 60,0 mmol) allí, seguido de agitación a 70°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó diétil éter a la solución de reacción, que luego se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el solvente se concentró a presión reducida, se agregó agua (20 ml), ácido sulfúrico concentrado (20 ml), y nitrito de sodio (1,38 g, 20,0 mmol) al residuo obtenido, seguido de agitación a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (1,36 g, 45%).

MS (ESI) m/z 172 (M+H)<sup>+</sup>

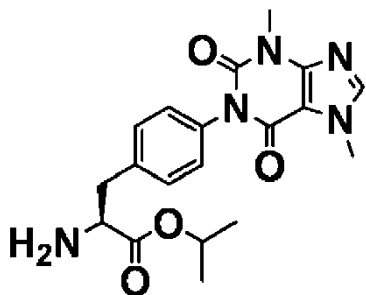
(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)carbonil]amino}-L-fenilalaninato de isopropilo



Se suspendió ácido 1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-carboxílico (1,71 g, 10,0 mmol) en cloruro de tienilo (20 ml), seguido de agitación a 60°C durante 6 horas. Después de concentración a presión reducida, se agregó diclorometano (20 ml), 3-isopropil éster del ácido (4-amino-fenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropanoico (3,22 g, 10,0 mmol), y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió por destilación a presión reducida, y se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para obtener el compuesto del título (2,46 g, 52%).

MS (ESI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) Isopropil 4-(3,7-Dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -L-fenilalaninato (M-5)



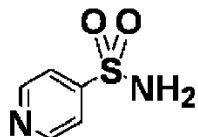
· TFA

Se disolvió isopropil N-(terc-butoxicarbonil)-4-[[[1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)carbonil]amino]-L-fenilalaninato (2,38 g, 5,00 mmol) en etanol (100 mL), y la reacción de reducción del grupo nitro se condujo en un reactor de hidrogenación H-Cube (10% catalizador Pd/C, 40°C, hidrógeno: 2,0 atm, velocidad de flujo: 1,0 ml/min). La solución se concentró a presión reducida y luego se agregó acetonitrilo (20 mL) y carbonildiimidazol (1,62 g, 10,0 mmol) a esta, seguido de agitación a 60°C durante 6 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se concentró a presión reducida, se agregó dimetilformamida (20 mL), (1,42 g, 10,0 mmol) y carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se concentró a presión reducida, se agregó TFA (5,0 mL) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de remover TFA a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (1,20 g, 48%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 6: Síntesis de M-6

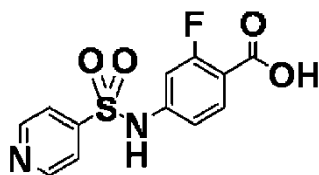
(Paso 1) Piridina-4-sulfonamida



Se disolvió 4-Piridinatiol (16,7 g, 15,0 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (110 ml) y agua (30 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se burbujeó gas de cloro generado agregando ácido clorhídrico concentrado (200 ml) a dióxido de manganeso (300 g) a temperatura ambiente en el líquido de reacción durante 1 hora. Después de verter el líquido de reacción en agua helada (75 g), se agregó amoníaco (600 mg) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se almacenó a 0°C durante 12 horas, y el sólido obtenido se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,6 g, 45%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz,) δ 8,85-8,38 (m, 2H), 7,78-7,77 (m, 4H) .; MS (ESI) m/z 159 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) Ácido 2-Fluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoico (M-6)



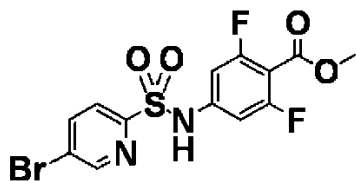
Se suspendió piridina-4-sulfonamida (14,0 g, 90,0 mmol) y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (14,0 g, 60,0 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml). A la solución, se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,84 g, 3,00 mmol), XantPHOS (3,42 g, 3,00 mmol), y carbonato de cesio (38,0 g, 120 mmol), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas en presencia de gas nitrógeno. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la solución de reacción mediante Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =5:1 a 1:1). Un compuesto (9,30 g, 30,0 mmol) obtenido por repetición del proceso antes descrito se disolvió en metanol (30 ml), y se agregó una solución de

hidróxido de sodio acuoso 2 N (30 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 2 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,1 g, 36% sobre dos pasos).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,82-8,80 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 5 Ejemplo 7: Síntesis de M-7

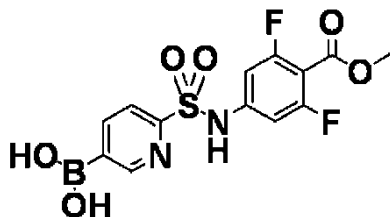
(Paso 1) 4-[[5-Bromopiridin-2-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



Fenilmetanetriol (80,0 g, 645 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (600 ml), y se agregó 60% de hidruro de sodio (45,0 g, 1,13 mol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta solución de reacción, se agregó 5-bromo-2-cloropiridina (123 g, 640 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con dietil éter. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. Un compuesto (250 g, 0,90 mol) obtenido por repetición del proceso antes descrito se suspendió en una mezcla de solvente de ácido acético (2250 ml) y agua (750 ml), y se agregó N-clorosuccinimida (340 g, 2,60 mol) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y agua, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1). Se suspendió el compuesto obtenido (47,0 g, 185 mmol) y 4-amino-2,6-difluorobenzoato (26,0 g, 139 mmol) en cloruro de metileno (1000 ml) y se agregó piridina (30 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =4:1) para obtener el compuesto del título (50 g, 15% sobre tres pasos).

$^1\text{H NMR}$  ( $d\text{-DMSO}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8,92 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

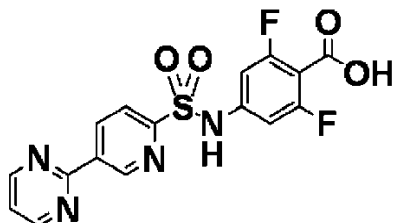
(Paso 2) Ácido [6-[[[3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonil]piridin-3-il]borónico



Se disolvió 4-[[5-bromopiridin-2-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (25 g, 61,7 mmol) y bis(pinacolato)diborano (18,7 g, 73,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,30 g, 1,80 mmol) y acetato de potasio (18,0 g, 184 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11,0 g, 50%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,91(s, 1H), 8,33 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  373 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(Paso 3) Ácido 2,6-difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonylamino]benzoico (M-7)



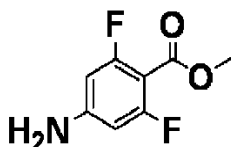
5 Se disolvió ácido 6-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonilpiridin-3-il]borónico (11,0 g, 26,9 mmol) y 2-bromopirimidina (9,40 g, 59,2 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (200 ml) y agua (20 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (650 mg, 0,89 mmol) y carbonato de sodio (9,40 g, 88,8 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:2 a 1:10).

10 El compuesto obtenido (6,60 g, 16,2 mmol) se disolvió en metanol (300 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (300 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 4 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,8 g, 50% sobre dos pasos).

15  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  9,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>

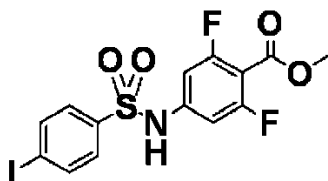
Ejemplo 8: Síntesis de M-8

(Paso 1) 4-Amino-2,6-difluorobenzoato de metilo



20 Se disolvió ácido 4-Bromo-2,6-difluorobenzoico (5,30 g, 23,7 mmol) en metanol (35 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se agregó cloruro de tionilo (10 ml) allí. La solución de reacción se calentó y agitó a 95°C durante 12 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en tolueno (135 ml). A la solución, se agregó benzofenona imina (5,1 ml, 31 mmol), acetato de paladio(II) (135 mg, 0,60 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binafillo (500 mg, 0,80 mmol), y carbonato de cesio (13,0 g, 40,0 mmol). Después de purgar con gas nitrógeno, la mezcla se agitó a 110°C durante 14 horas. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la solución de reacción mediante Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de solvente de tetrahidrofurano (80 ml) y agua (30 ml), y se agregó ácido clorhídrico concentrado (30 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno sódico acuoso seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (3,6 g, 81% sobre tres pasos).

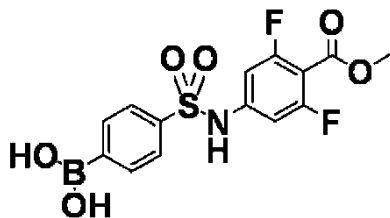
(Paso 2) 2,6-Difluoro-4-[[[4-yodofenil]sulfonylamino]benzoato de metilo



35 Se suspendió 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (3,60 g, 19,2 mmol) en cloruro de metileno (1,5 L), y se agregó cloruro de 4-yodobencenosulfonylo (7,50 g, 25,0 mmol) y piridina (6,0 ml) allí, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Después de concentrada la solución de reacción a presión reducida, se agregó 4 N ácido clorhídrico. Después de agitar durante 10 minutos, se filtró la suspensión obtenida. El sólido obtenido se agitó en una mezcla de

solvente de éter de petróleo/acetato de etilo (8:1) durante 1 hora, y luego se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,4 g, 85%) como un sólido blanco.

(Paso 3) Ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonil)fenil]borónico

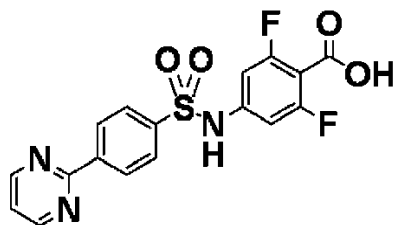


- 5 Se disolvió 2,6-difluoro-4-[(4-iodofenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo (6,00 g, 13,2 mmol) y bis(pinacolato)diborano (4,00 g, 16,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (289 mg, 0,390 mmol) y acetato de potasio (3,84 g, 39,1 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =4:1 a 1:2).

- 15 El compuesto obtenido se disolvió en acetona (30 ml) y se agregó periodato de sodio (2,84 g, 13,2 mmol), acetato de amonio (1,00 g, 13,2 mmol), y agua (10 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 55 horas. Después de concentrada la solución de reacción a presión reducida, el residuo se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (500 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se lavó con una mezcla de solvente de éter de petróleo/acetato de etilo (1/10), y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,5 g, 36% sobre dos pasos).

- 20  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8,37 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 372 (M+H) $^+$

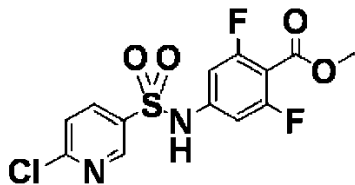
(Paso 4) Ácido 2,6-Difluoro-4-[(4-pirimidin-2-il-fenil)sulfonil]amino]benzoico (M-8)



- 25 Se disolvió ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonilfenil]borónico(3,0 g, 8,1 mmol) y 2-bromopirimidina (4,5 g, 28 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (100 ml) y agua (10 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (592 mg, 0,81 mmol) y carbonato de sodio (2,5 g, 24 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1 a 1:4). El compuesto obtenido (400 mg, 0,98 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (20 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 4 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (313 mg, 10% sobre dos pasos).

- 35  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  8,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 (M+H) $^+$  Ejemplo 9: Síntesis de M-9

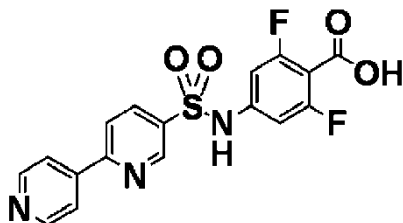
(Paso 1) 4-[[6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



Se disolvió cloruro de 6-Cloropiridina-3-sulfonilo (10,0 g, 47,0mmol) en cloruro de metileno (300 ml), y se agregó 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (7,5g, 40 mmol) y piridina (9,0 ml, 102 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lavó la solución de reacción con agua y 2 N ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloruro de metileno. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se recristalizó desde una mezcla de solvente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:2). El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,0 g, 83%) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,4 Hz, 8,7 Hz 1H), 7,86-7,82 (t, 1H), 7,04 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H)

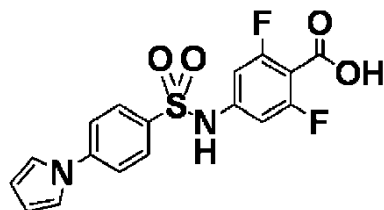
(Paso 2) Ácido 4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-9)



Se disolvió 4-[[6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (688 mg, 2,00 mmol) y ácido 4-piridilborónico (492 mg, 4,00 mmol) en una mezcla de solvente de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2,0 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (162 mg, 0,20 mmol) y carbonato de sodio (212 mg, 2,00 mmol), seguido de agitación a 130°C durante 30 minutos bajo irradiación por microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1 a 1:1). Un compuesto (810 mg, 2,00 mmol) obtenido por repetición del proceso antes descrito se disolvió en metanol (15 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (620 mg, 47% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,77-8,75 (m, 2H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 10 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 10: Síntesis de M-10 Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil]amino}benzoico (M-10)



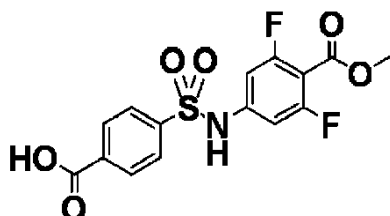
Se disolvió 2,6-difluoro-4-[[4-yodofenil]sulfonil]amino}benzoato de metilo (7,40 g, 16,3 mmol) en N-metilpirrolidona (30 ml), y se agregó yoduro de cobre(I) (1,9 g, 9,8 mmol), fosfato de potasio (8,6 g, 41 mmol), pirrolo (2,2 g, 33 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,2 g, 8,2 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno (50 mlx2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1), seguido de secado a presión reducida para obtener un sólido blanco. El compuesto obtenido (1,3 g, 3,3 mmol) se disolvió en una mezcla de solvente de metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (60 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente

durante 4 horas. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 4 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,1 g, 18% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,85 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 6,34 (s, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  379 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 5 Ejemplo 11: Síntesis de M-11

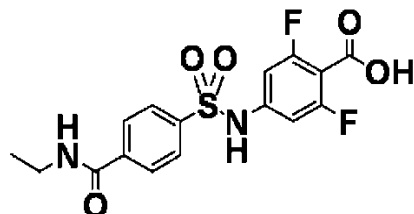
(Paso 1) Ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl)borónico



Se disolvió ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico (25,0 g, 113 mmol) y 4-amino-2,6-difluorobenzoato (19,0 g, 101 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) y se agregó piridina (25,0 ml, 285 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua, y luego el pH se ajustó hasta 1,0 agregando 6 N ácido clorhídrico. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua. El sólido obtenido se resuspendió en agua, y se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). El pH de la capa acuosa obtenida se ajustó hasta 6,0 agregando 6 N ácido clorhídrico allí, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió para obtener el compuesto del título (15,0 g, 36%).

$^1\text{H NMR}$  (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,50 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,01 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,67 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  372 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

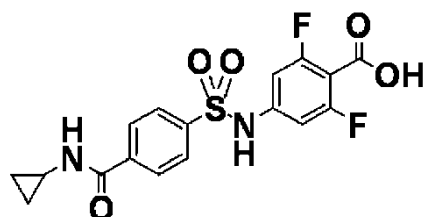
(Paso 2) Ácido 4-([4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-11)



Se disolvió ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl)benzoico (1,5 g, 4,0 mmol) en cloruro de tionilo (40 ml), seguido de agitación a 75°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y clorhidrato de etilamina (648 mg, 8,00 mmol) y se agregó trietilamina (808 mg, 8,00 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1 a 1:1). El compuesto obtenido (800 mg, 2,00 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (10 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (691 mg, 50% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,98-7,92 (m, 4H), 6,80 (d,  $J = 14,8$  Hz, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  385 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 12: Síntesis de M-12 Ácido 4-([4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-12)

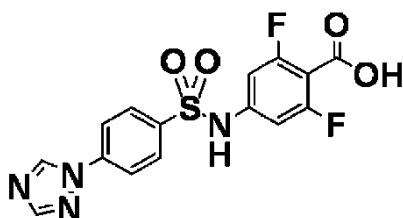


35

Se disolvió ácido 4-((3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)sulfonil)benzoico (1,5 g, 4,0 mmol) en cloruro de tionilo (40 ml), seguido de agitación a 75°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se agregó ciclopropilamina (680 mg, 12,0 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1 a 1:1). Una parte (740 mg, 1,8 mmol) del compuesto obtenido se disolvió en metanol (15 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 3 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (670 mg, 51% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  7,79-7,72 (m, 4H), 6,62 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,67-2,65 (m, 1H), 0,63-0,59 (m, 2H), 0,45-0,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>

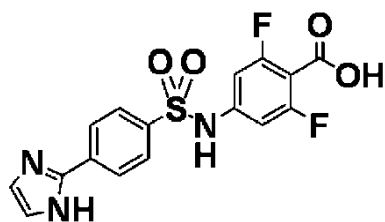
Ejemplo 13: Síntesis de M-13 Ácido 2,6-Difluoro-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonil)amino)benzoico (M-13)



Se disolvió 2,6-difluoro-4-((4-yodofenil)sulfonil)amino)benzoato de metilo (1,50 g, 3,30 mmol) en N-metilpirrolidona (15 ml), y se agregó yoduro de cobre(I) (400 mg, 2,10 mmol), fosfato de potasio (2,0 g, 9,4 mmol), 1,2,4-triazol (500 mg, 7,2 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (500 mg, 3,50 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno (50 mlx2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1), seguido de secado a presión reducida para obtener un sólido blanco. El compuesto obtenido (230 mg, 0,580 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (10 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 3 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (165 mg, 14% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 4H), 6,73(d, J = 10,0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 14: Síntesis de M-14

Ácido 2,6-Difluoro-4-((4-(1H-imidazol-2-il)fenil)sulfonil)amino)benzoico (M-14)

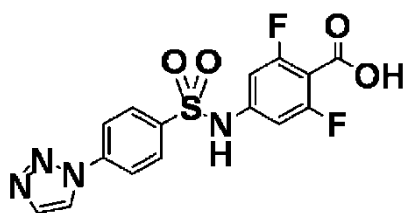


Se disolvió 2,6-difluoro-4-((4-yodofenil)sulfonil)amino)benzoato de metilo (3,0 g, 6,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se agregó yoduro de cobre(I) (2,50 g, 13,2 mmol), acetato de paladio (148 mg, 0,66 mmol) e imidiazol (450 mg, 26,4 mmol) allí, seguido de agitación a 148°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturada, seguido de extracción con acetato de etilo (50 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1), seguido de secado a presión reducida para obtener un sólido amarillo. El compuesto obtenido (450 mg, 1,15 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (20 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (220 mg, 9% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

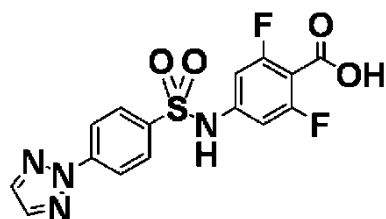
$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  8,01-7,95 (m, 4H), 7,53 (s, 2H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>



Ejemplos 15 a 18: Síntesis de M-15 a M-18 Ácido 2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-15)



Ácido 2,6-Difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-16)



5 Se disolvió 2,6-difluoro-4-({[4-yodofenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo (4,5 g, 9,9 mmol) en N-metilpirrolidona (90 ml), y se agregó 1,2,3-triazol (1,50 g, 21,7 mmol), yoduro de cobre(I) (1,20 g, 6,30 mmol), fosfato de pirrolo (6,0 g, 28 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,50 g, 10,5 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (150 mlx5). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2:1 a 1:1) para obtener 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil} amino)benzoato de metilo (M-17) (650 mg, 17%) y 2,6-difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil} amino)benzoato de metilo (M-18) (800 mg, 20%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) para M-17: 8,63 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) para M-18: 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (s, 2H), 6,83(d, J = 10,0 Hz, 2H) , 3,87 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>

20 El 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil} amino)benzoato de metilo (M-17) obtenido (650 mg, 1,60 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (30 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 6 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (M-15, 470 mg, 75%).

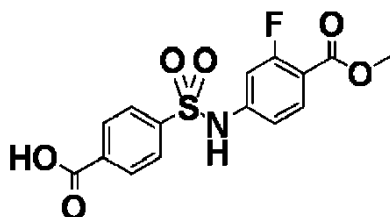
25 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) para M-15: δ 8,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13-8,12 (m, 4H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>

El compuesto del título (M-16, 740 mg, 96%) se obtuvo sometiendo el 2,6-difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil} amino)benzoato (M-18) al mismo método.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) para M-16: δ 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (s, 2H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 19: Síntesis de M-19

(Paso 1) Ácido 4-({[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonil}borónico



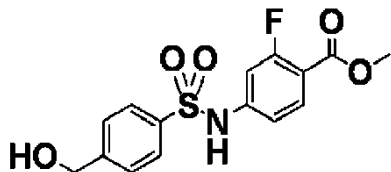
35 Se disolvió ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (17,0 g, 76,9 mmol) y 4-amino-2-fluorobenzoato (10,0 g, 59,2 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) y se agregó piridina (15,0 ml, 171 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura

ambiente durante 12 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo obtenido con agua. Luego, el pH se ajustó hasta 1,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua. El sólido obtenido se resuspendió en agua, y se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo (50 mlx2). El pH de la capa acuosa obtenida se

ajustó hasta 6,0 agregando 6 N ácido clorhídrico allí, seguido de extracción con acetato de etilo (80 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió para obtener el compuesto del título (5,0 g, 24%).

H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

10 (Paso 2) 2-Fluoro-4-([4-(hidroximetil)fenil]sulfonil)amino)benzoato de metilo

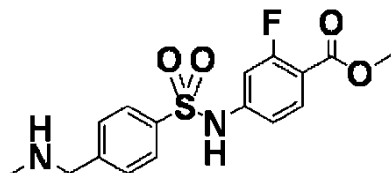


Se disolvió ácido 4-([3-Fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonil)benzoico en solución 1 N borano/tetrahidrofurano (25 ml) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se agregó lentamente agua (20 ml) gota a gota. El sólido precipitado se filtró, luego se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,3 g, 90%).

15

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,11 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,40 (m, 1H) 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 340 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) 2-Fluoro-4-([4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil)amino) benzoato de metilo

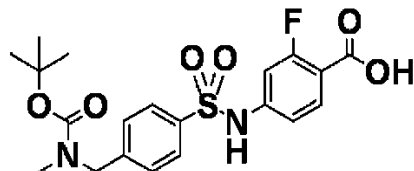


Se suspendió 2-fluoro-4-([4-(hidroximetil)fenil]sulfonil)amino)benzoato de metilo (2,80 g, 8,30 mmol) y dióxido de manganeso (2,90 g, 33,0 mmol) en cloroformo (35 ml), seguido de agitación a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y se agregó una solución 2 N de metilamina/tetrahidrofurano (7,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A este líquido de reacción, se agregó cianoborohidruro de sodio (2,0 g, 32 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró la solución de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mlx2). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,7 g, 60% sobre dos pasos).

25

MS (ESI) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>

30 (Paso 4) Ácido 4-([4-([4-(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]metil)fenil]sulfonil)amino)-2-fluorobenzoico (M-19)



Se disolvió 2-fluoro-4-([4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil)amino) benzoato de metilo (1,7 g, 4,8 mmol) y N,N'-dimetil-4-aminopiridina (0,20 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta 5°C, y luego se agregó trietilamina (1,0 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 g, 5,3 mmol) allí, seguido de agitación durante otros 20 minutos. Después de concentrada el líquido de reacción a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con agua (30 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (30 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol=10:1). Se disolvió el compuesto obtenido en una solución 6 N de hidróxido de litio acuoso (21 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se

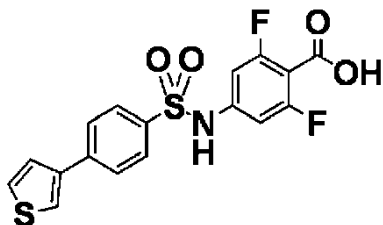
35

40

ajustó a 3,0 agregando ácido cítrico. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (610 mg, 38% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,80-2,68 (m, 3H) 1,38-1,17 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  339 (M+H-Boc) $^+$

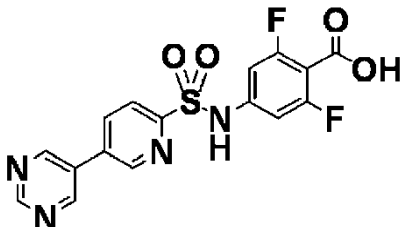
5 Ejemplo 20: Síntesis de M-20 Ácido 2,6-Difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonylamino)benzoico (M-20)



10 Se disolvió 2,6-difluoro-4-([4-yodofenil]sulfonylamino)benzoato de metilo (3,00 g, 6,60 mmol) y ácido 3-tienilborónico (1,70 g, 13,0 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (130 ml) y agua (20 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,76 g, 0,66 mmol) y carbonato de sodio (2,1 g, 20 mmol), seguido de agitación a 110°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =5:1 a 1:4). Se disolvió el compuesto obtenido (1,20 g, 2,90 mmol) en una solución 6 N de hidróxido de litio acuoso (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 3,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,0 g, 86% sobre dos pasos).

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,93-7,82 (m, 5H), 7,53 (t,  $J = 1,2$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  394 (M-H) $^+$  Ejemplo 21: Síntesis de M-21

20 Ácido 2,6-difluoro-4-([5-pirimidin-5-il-piridin-2-il]sulfonylamino)benzoico (M-21)

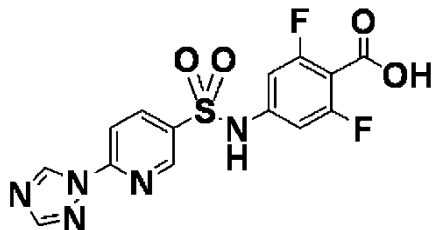


25 Se disolvió 4-([5-bromopiridin-2-il]sulfonylamino)-2,6-difluorobenzoato de metilo (3,30 g, 8,10 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (2,00 g, 16,3 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (50 ml) y agua (20 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,60 g, 0,81 mmol) y carbonato de sodio (2,6 g, 24 mmol), seguido de agitación a 120°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (200 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (70 ml $\times$ 10). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1 a 1:2). El compuesto obtenido (1,20 g, 3,00 mmol) se disolvió en metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (60 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,05 g, 33% sobre dos pasos).

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  9,26 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,08 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  393 (M+H) $^+$  Ejemplo 22: Síntesis de M-22

35

Ácido 2,6-Difluoro-4-([6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il]sulfonil)amino)benzoico (M-22)



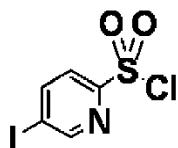
5 Se disolvió 4-([6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il]sulfonil)amino)-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,90 g, 5,00 mmol) en N-metilpirrolidona (30 ml), y se agregó 1,2,4-triazol (0,76 g, 11 mmol), yoduro de cobre(I) (0,76 g, 4,0 mmol), fosfato de potasio (3,0 g, 14 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,15 g, 1,0 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =2:1 a 1:1). Una parte (800 mg, 2,00 mmol) del compuesto obtenido se

10 se disolvió en metanol (15 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó hasta 4,0 agregando 4 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (668 mg, 36% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 13,69 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 9,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 23: Síntesis de M-23

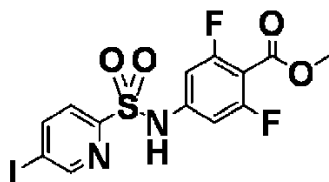
(Paso 1) Cloruro de 5-yodopiridina-2-sulfonilo



20 Se disolvió fenilmetanotiol (9,3 g, 75 mmol) en dimetil formaldehído (120 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se agregó 60% hidruro de sodio (3,8 g, 95 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta solución de reacción, se agregó 2-cloro-5-yodopiridina (15 g, 63 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (200 mlx2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. Una parte (11,3 g, 35,0 mmol) del compuesto obtenido se suspendió en una mezcla de solvente de ácido acético (75 ml) y agua (25 ml), y se agregó N-clorosuccinimida (18,4 g, 138 mmol) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno (100 mlx2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y agua, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 23% sobre dos

30 pasos) como un sólido blanco.

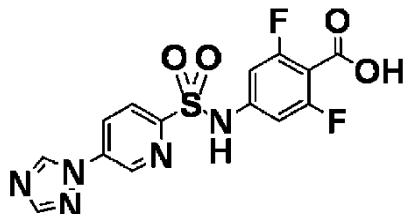
(Paso 2) 2,6-Difluoro-4-([5-yodopiridin-2-il]sulfonil)amino)benzoato de metilo



35 Se disolvió cloruro de 5-yodopiridina-2-sulfonilo (5,1 g, 17 mmol) y 4-amino-2,6-difluorobenzoato (2,5 g, 13 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) y se agregó piridina (5,0 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida. Al residuo obtenido, se agregó 6 N ácido clorhídrico (100 ml). El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,0 g, 69%).

40 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,58 (br, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54-8,51 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 455 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) Ácido 2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-23)

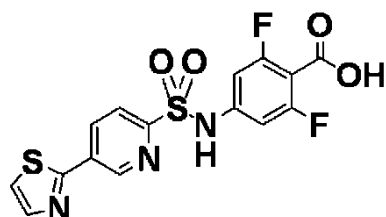


5 Se disolvió 2,6-difluoro-4-({[5-yodopiridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (3,0 g, 6,6 mmol) en N-metilpirrolidona (20 ml), y se agregó 1,2,4-triazol (0,68 g, 9,9 mmol), yoduro de cobre(I) (0,63 g, 3,3 mmol), fosfato de pirrolo (2,8 g, 13 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,94 g, 6,6 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (40 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 mlx4). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo negro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1). Una parte (800 mg, 2,00 mmol) del compuesto obtenido se disolvió en metanol (50 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 4 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,49 g, 19% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 13,70 (br, 1H), 11,58 (br, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 6,95 (d, J = 10,0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 24: Síntesis de M-24

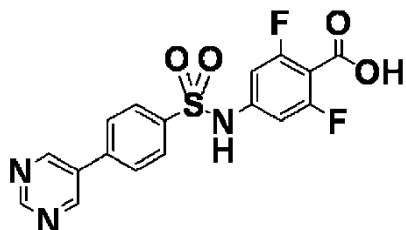
Ácido 2,6-Difluoro-4-({[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]sulfonil }amino)benzoico (M-24)



20 Se disolvió ácido 6-({[3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino}su lfonil)piridin-3-il]borónico(5,00 g, 13,4 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol (7,6 g, 47 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (100 ml) y agua (40 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (980 mg, 1,34 mmol) y carbonato de sodio (4,30 g, 40,6 mmol), seguido de agitación a 120°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (200 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (80 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2). El compuesto obtenido (1,20 g, 2,92 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (70 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,08 g, 20% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 13,6 (br, 1H), 11,60 (br, 1H), 9,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 10,0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 25: Síntesis de M-25

35 Ácido 2,6-Difluoro-4-({[4-pirimidin-5-il-fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-25)

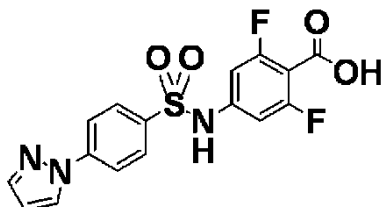


Se disolvió 2,6-difluoro-4-[[4-(4-yodofenil)sulfonyl]amino]benzoato de metilo (3,0 g, 6,6 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (0,89 g, 7,3 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (50 ml) y agua (10 ml). A la solución, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,76 g, 0,66 mmol) y carbonato de sodio (2,00 g, 18,8 mmol), seguido de agitación a 100°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1 a 2:4). El compuesto obtenido (640 mg, 1,58 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (550 mg, 21% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,18 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>

15 Ejemplo 26: Síntesis de M-26

Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonyl]amino]benzoico (M-26)

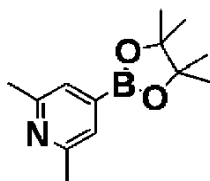


Se disolvió 2,6-difluoro-4-[[4-(4-yodofenil)sulfonyl]amino]benzoato de metilo (3,0 g, 6,4 mmol) en N-metilpirrolidona (30 ml), y se agregó 1H-pirazol (900 mg, 13,2 mmol), yoduro de cobre(I) (0,84 g, 4,4 mmol), fosfato de pirrolo (3,50 g, 16,5 mmol), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,28 g, 2,0 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml x3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =2:1 a 1:1). El compuesto obtenido (1,1 g, 2,8 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (5,0 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (960 mg, 40% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 4H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,46-6,45 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 27: Síntesis de M-27

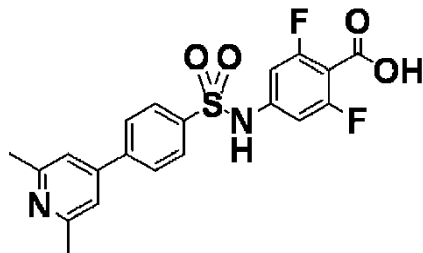
(Paso 1) 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



35 Se disolvió 2,6-Dimetilpiridina (10 g, 93 mmol), 4,4'-bis(1,1'-terc-butil)-2'-bipiridina (1,56 g, 5,80 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (25,4 g, 100 mmol), y dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridip(I) (1,96 g, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), seguido de agitación a 65°C durante 16 horas en presencia de gas nitrógeno. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1) para obtener el compuesto del título (15,0 g, 66%).

40  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,38 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,37 (s, 12H).; MS (ESI) m/z 234 (M+H)<sup>+</sup>

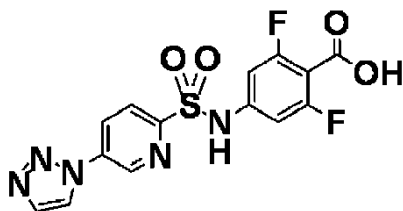
(Paso 2) Ácido 4-({[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)-2,6 -difluorobenzoico (M-27)



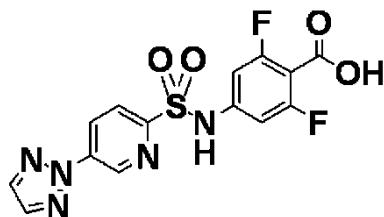
Se disolvió 2,6-difluoro-4-({[4-yodofenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo (29,1 g, 64,3 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (18,0 g, 76,9 mmol) en una mezcla de solvente de N,N-dimetilformamida (750 ml) y agua (75 ml). A la solución, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,7 g, 2,3 mmol) y carbonato de sodio (24,4 g, 155 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:2 a 1:10). El compuesto obtenido (13,0 g, 30,0 mmol) se disolvió en metanol (90 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 6 N (30 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido precipitado se filtró y luego secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,5 g, 39% sobre dos pasos) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 8,02 (s, 4H), 7,57 (s, 2H), 6,88 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 6H); MS (ESI) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplos 28 a 31: Síntesis de M-28 a M-31

Ácido 2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-28)



Ácido 2,6-Difluoro-4-({[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-29)



Se disolvió 4-({[5-bromopiridin-2-il]sulfonil}amino)-2,6-difluorobenzoato de metilo (8,0 g, 20 mmol) en N-metilpirrolidona (120 ml), y se agregó 1,2,3-triazol (2,0 g, 30 mmol), yoduro de cobre(I) (1,9 g, 10 mmol), fosfato de pirrolo (8,4 g, 40 mmol), y N,N-dimetilciclohexilamina (2,8g, 20 mmol) allí, seguido de agitación a 145°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua (300 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (150 ml x 5). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1 a 1:1) para obtener 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (M-30: metil éster de -28) (1,5 g, 19%) y 2,6-difluoro-4-({[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (M-31: metil éster de M-29) (2,0 g, 25%).

El 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (M-30) obtenido (800 mg, 2,00 mmol) se disolvió en metanol (50 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 4 N (50 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El pH se ajustó a 4,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se filtró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (M-28, 920 mg, 63%).

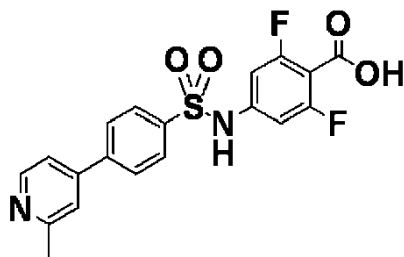
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) para M-28:  $\delta$  9,30 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,76 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,62 (dd,  $J = 11,6, 3,2$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

El compuesto del título (M-29, 910 mg, 46%) se obtuvo sometiendo el 2,6-difluoro-4-([5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]sulfonil) amino)benzoato de metilo (M-31) al mismo método.

- 5  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz) para M-29:  $\delta$  13,58 (br, 1H), 11,72 (br, 1H), 9,38 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 8,30-8,27 (m, 3H), 6,95 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Ejemplo 32: Síntesis de M-32

Ácido 2,6-Difluoro-4-([4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil) amino)benzoico (M-32)



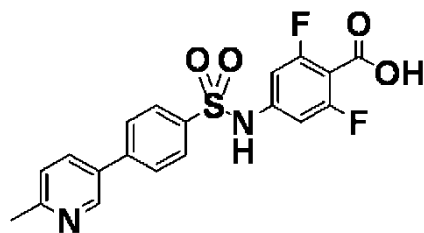
• TFA

- 10 Se disolvió 4-([4-bromofenil]sulfonil)amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (200 mg, 0,440 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml), y ácido 2-metilpiridina-4-borónico (132 mg, 0,970 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (32,0 mg, 44,0  $\mu\text{mol}$ ), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (3,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón. Luego, la solución se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 60°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para obtener la sal de TFA (85,0 mg, 0,210 mmol, 48%) del compuesto del título.

- 20 MS (ESI)  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Ejemplo 33: Síntesis de M-33

Ácido 2,6-Difluoro-4-([4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]sulfonil) amino)benzoico (M-33)



• TFA

- 25 Se disolvió 4-([4-bromofenil]sulfonil)amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml), y ácido 2-picolina-5-borónico (120 mg, 0,777 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30,0 mg, 40,0  $\mu\text{mol}$ ), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (3,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 60°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para obtener la sal de TFA (112 mg, 0,277 mmol, 75%) del compuesto del título.

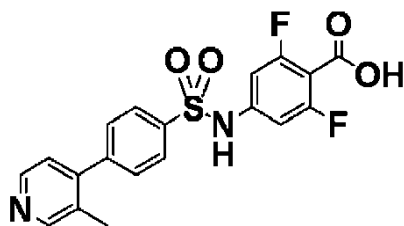
- 30 MS (ESI)  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

35



## Ejemplo 34: Síntesis de M-34

Ácido 2,6-Difluoro-4-({[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}a mino)benzoico (M-34)



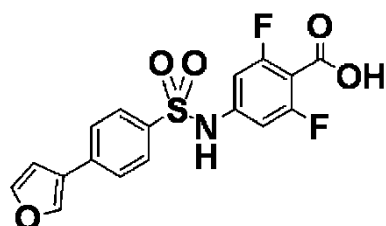
· TFA

5 Se disolvió 4-{{[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}a mino}-2,6-difluorobenzoato de metilo (40,0 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml), y ácido 3-picolina-4-borónico (30,0 mg, 0,219 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7,30 mg, 10,0  $\mu$ mol), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (1,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación a partir de la solución de reacción y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (2,0 ml), agua (0,5 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (1,0 ml), seguido por agitación a 50°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (22,0 mg, 54,4  $\mu$ mol, 55%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 35: Síntesis de M-35

Ácido 2,6-Difluoro-4-({[4-(3-furil)fenil]sulfonil}a mino)benzoico (M-35)

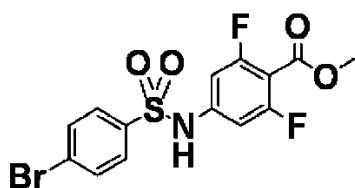


20 Se disolvió 4-{{[4-(3-furil)fenil]sulfonil}a mino}-2,6-difluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,372 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), y 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (158 mg, 0,814 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27,0 mg, 40,0  $\mu$ mol), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (5,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 85°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 60°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,264 mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 36: Síntesis de M-36

30 (Paso 1) 4-{{[4-(Bromofenil)fenil]sulfonil}a mino}-2,6-difluorobenzoato de metilo



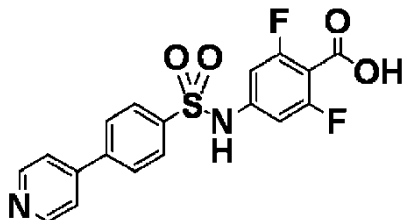
Se disolvió 4-amino-2,6-difluorobenzoato (5,00 g, 26,7 mmol) en diclorometano (100 ml), y se agregó cloruro de p-bromobencenosulfonilo (7,50 g, 29,4 mmol) y piridina (6,5 ml, 80 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida, y la purificación se condujo por

cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol= 95:5) para obtener el compuesto del título (8,50 g, 21,0 mmol, 79%).

MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2)

5 Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-(4-piridin-4-il-fenil)sulfonil]amino]benzoico (M-36)



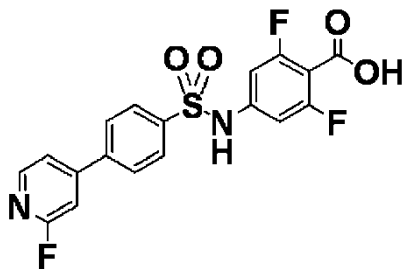
· TFA

Se disolvió 4-[[4-(4-bromofenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (300 mg, 0,743 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), y ácido piridina-4-borónico (200 mg, 1,63 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30,0 mg, 40,0 μmol), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (5,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 85°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 60°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (182 mg, 0,467 mmol, 63%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 37: Síntesis de M-37

Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfonil]amino]benzoico (M-37)



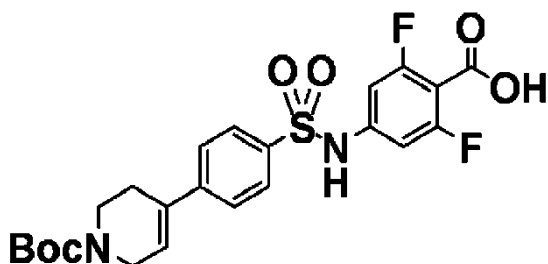
· TFA

Se disolvió 4-[[4-(4-bromofenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml), y ácido 2-fluoropiridina-4-borónico (110 mg, 0,777 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30,0 mg, 40,0 μmol), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (3,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 50°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (114 mg, 0,279 mmol, 75%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 38: Síntesis de M-38

Ácido 4-[[{4-[1-(terc-Butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoico (M-38)

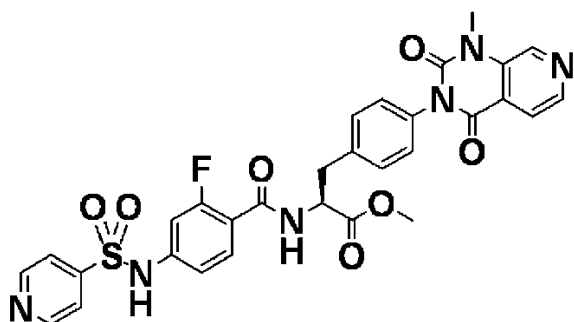


5 Se disolvió 4-[[{4-bromofenil]sulfonylamino}-2,6-difluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml), y ácido 2-fluoropiridina-4-borónico (110 mg, 0,777 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (30,0 mg, 40,0  $\mu$ mol), y se agregó una solución de carbonato de sodio acuoso 1 M (3,0 ml). Esta solución se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas argón seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Después de la agitación, el solvente se removió por destilación y el residuo obtenido se suspendió en metanol (3,0 ml). La suspensión se filtró, y el solvente se removió por destilación a partir del residuo obtenido. A este residuo, se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 50°C durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (102 mg, 0,206 mmol, 56%).

MS (ESI) m/z 495 (M+H)<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 39: Síntesis de A-1 y B-1

(Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonylamino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-1)

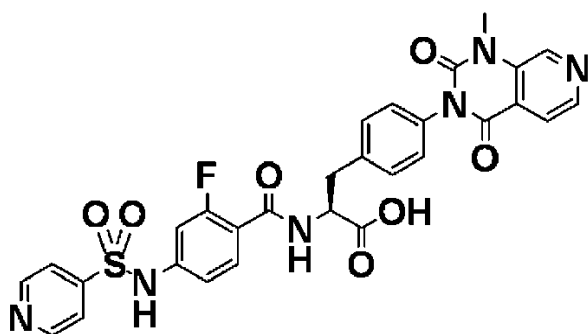


• 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2-fluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonylamino]benzoico (M-6) (69,0 mg, 0,234 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (131 mg, 0,351 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 61%) del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\mu$  11,2 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 4,8, 0,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,22-3,06 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 633 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-{2-Fluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-1)



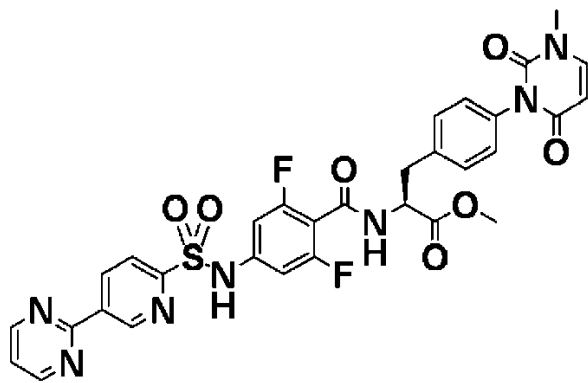
· 2TFA

5 A la sal de TFA (60,0 mg, 70,0  $\mu$ mol) de N-{2-fluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-1), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (45 mg, 76%) del compuesto del título.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\mu$  11,1 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 619 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 40: síntesis de A-2 y B-2

15 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-2)

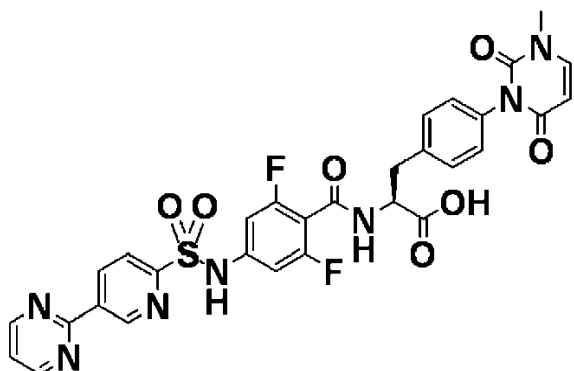


· 2TFA

20 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (80 mg, 0,24 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino)benzoico (M-7) (103 mg, 0,240 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (137 mg, 0,360 mmol) y diisopropiltilamina (0,167 ml, 0,96 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (80 mg, 37%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,58 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,95 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 678 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2)



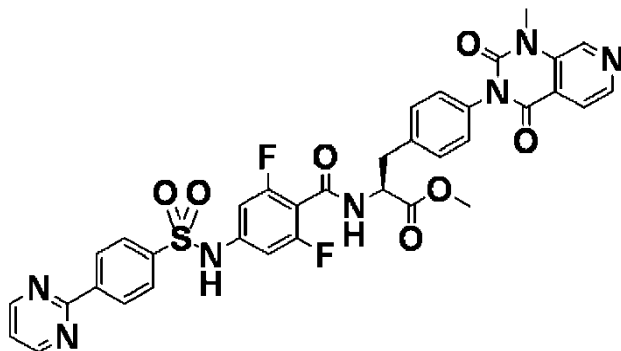
· 2TFA

5 A la sal de TFA (60,0 mg, 66,0  $\mu$ mol) de N-(2,6-difluoro-4-[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-2), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (42,3 mg, 72%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,46 (s, 1H), 9,64 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 9,01 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 14,2, 4,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,2, 9,7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 664 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 41: Síntesis de A-3 y B-3

15 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-3)

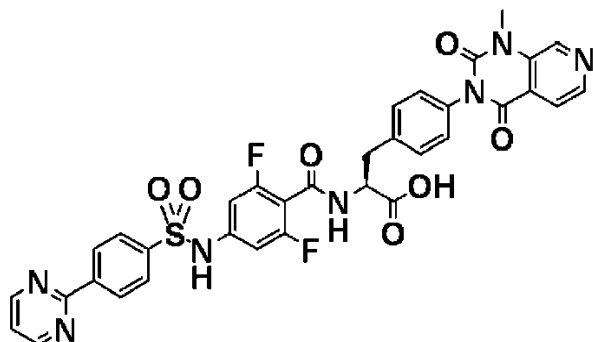


· 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino)benzoico (M-8) (90,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,351 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (100 mg, 45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,59-8,02 (m, 3H), 8,03 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,17-2,98 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 728 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-il-fenil)sulfonil]amino]benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-3)



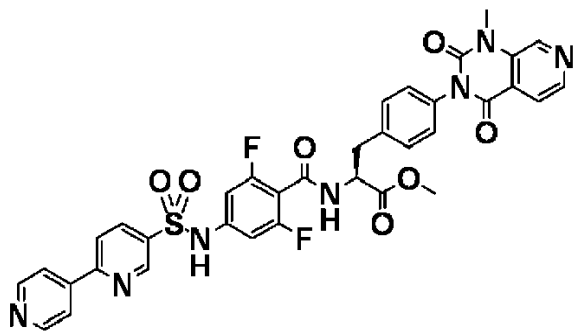
· 2TFA

5 A la sal de TFA (80 mg, 84  $\mu$ mol) de N-(2,6-difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-il-fenil)sulfonil]amino]benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-3), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (52,7 mg, 67%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,18 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 8,61-8,53 (m, 3H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,70-4,28 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 14,0, 4,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 14,2, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 42: Síntesis de A-4 y B-4

15 (Paso 1) N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-4)

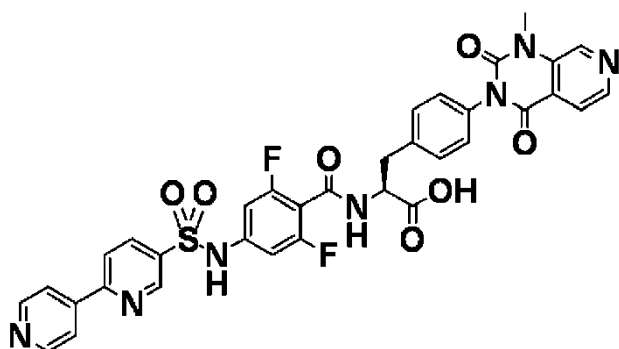


· 3TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 4-[(2,4'-bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-9) (90,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,351 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (105 mg, 43%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,5 (s, 1H), 9,27-9,24 (m, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52-8,46 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 4,8, 0,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,23-3,01 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 728 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4)



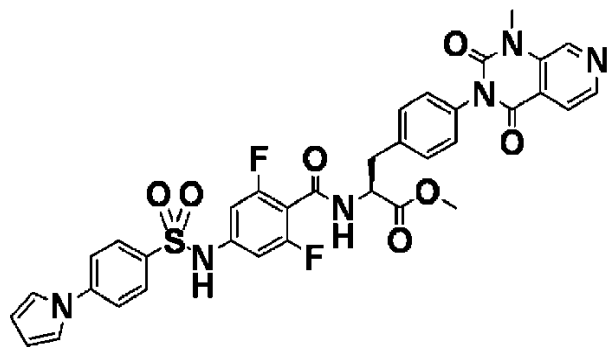
· 3TFA

5 A la sal de TFA (85 mg, 79  $\mu$ mol) de NN-{4-[(2,4'-bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-4), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (51,5 mg, 62%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,34 (s, 1H), 9,16-9,06 (m, 1H), 9,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81-8,70 (m, 2H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,42-8,29 (m, 2H), 8,25-8,09 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,58-4,43 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,2, 9,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 43: Síntesis de A-5 y B-5

15 (Paso 1) N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-5)

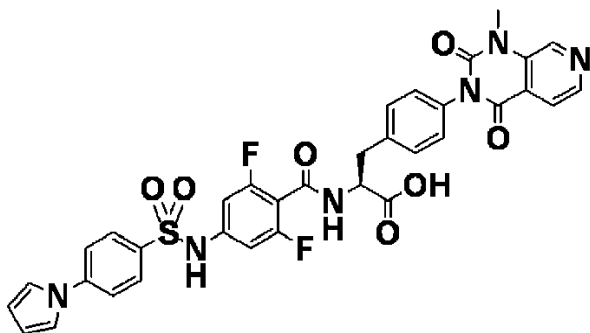


· TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-10) (87,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,351 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (100 mg, 46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,1 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,83 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,32 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 2H); MS (ESI) m/z 715 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-5)



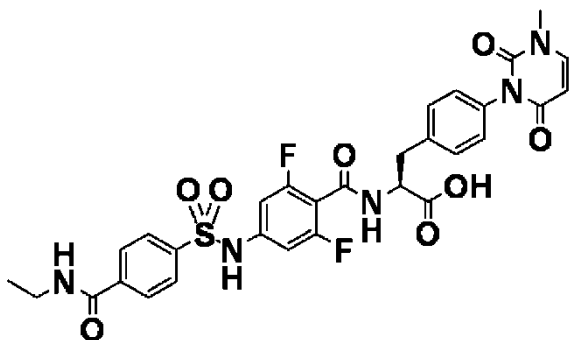
· TFA

5 A la sal de TFA (80 mg, 85  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-5), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (41,0 mg, 52%) del compuesto del título.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,07 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,59-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,40-6,23 (m, 2H), 4,66-4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,1, 4,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 701 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 44: Síntesis de A-6

15 (Paso 2) N-{4-[[4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino}-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-6)



20 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (100 mg, 0,290 mmol) y ácido 4-[[4-[(etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoico (M-11) (111 mg, 0,290 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (165 mg, 0,440 mmol) y diisopropiletilamina (0,202 ml, 1,16 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ). Al sólido blanco obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (3,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener el compuesto del título (80,0 mg, 42%) como un sólido blanco.

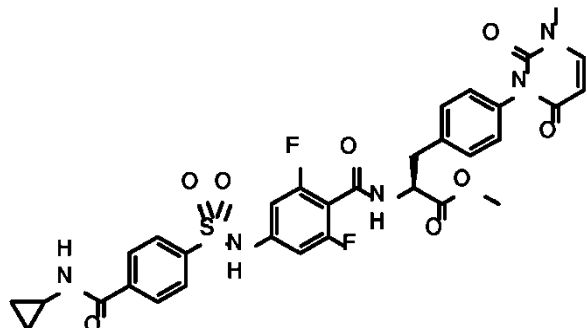
25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  12,85 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 5H), 3,14 (dd, J = 14,3, 4,6 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,3, 9,7 Hz, 1H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 656 (M+H)<sup>+</sup>

30



## Ejemplo 45: Síntesis de A-7 y B-7

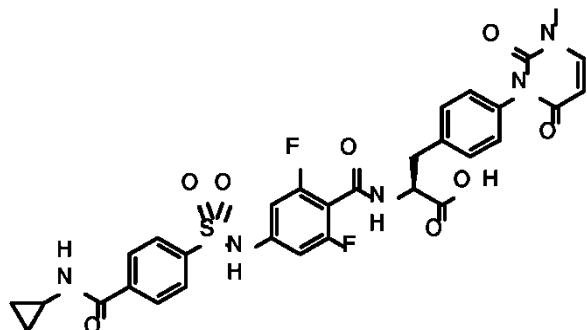
(Paso 1) N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino}-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-7)



- 5 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (77,0 mg, 0,230 mmol) y ácido 4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino}-2,6-difluorobenzoico (M-12) (75,0 mg, 0,190 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (108 mg, 0,290 mmol) y diisopropiletamina (0,132 ml, 0,760 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (80,0 mg, 62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,2 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 4H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 0,71-0,69 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 2H); MS (ESI) m/z 682 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino}-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7)

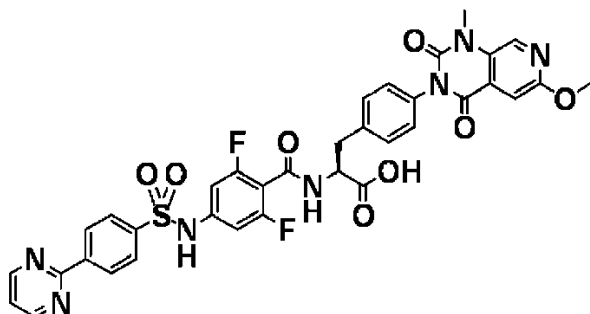


- 20 A la sal de TFA (60 mg, 88 μmol) de N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino}-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-7), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (32,4 mg, 55%).

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,14 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,03-7,86 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 14,2, 4,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,2, 9,8 Hz, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 0,74-0,63 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 668 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 46: Síntesis de A-8

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-il-fenil)sulfonil]amino]benzoil)-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-8)

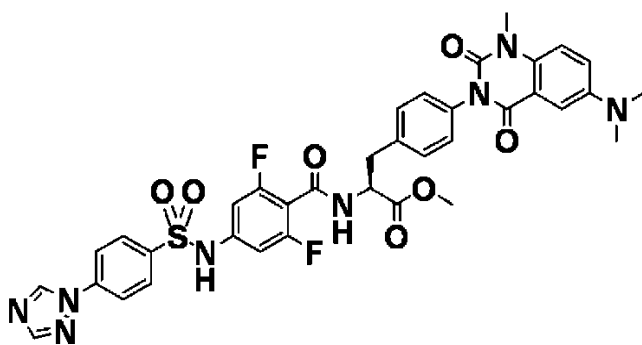


· 2TFA

- 5 Se suspendió 4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-3) (100 mg, 0,220 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-il-fenil)sulfonil]amino]benzoico (M-8) (65,0 mg, 0,170 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (125 mg, 0,330 mmol) y diisopropilamina (0,153 ml, 0,880 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN). Al compuesto obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (18,0 mg, 11% sobre dos pasos) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,18 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,64-4,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 744 (M+H)<sup>+</sup>
- 10
- 15

## Ejemplo 47: Síntesis de A-9 y B-9

- 20 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil)amino]benzoil]-4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalaninato de metilo (B-9)



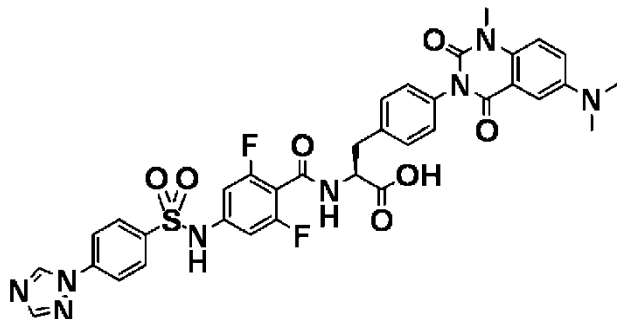
· 2TFA

- 25 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (80,0 mg, 0,170 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-([4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil)amino]benzoico (M-13) (65,0 mg, 0,170 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (97,0 mg, 0,260 mmol) y diisopropilamina (0,118 ml, 0,680 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (100 mg, 67%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

- <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 759 (M+H)<sup>+</sup>
- 30

(Paso 2)

N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalanina (A-9)



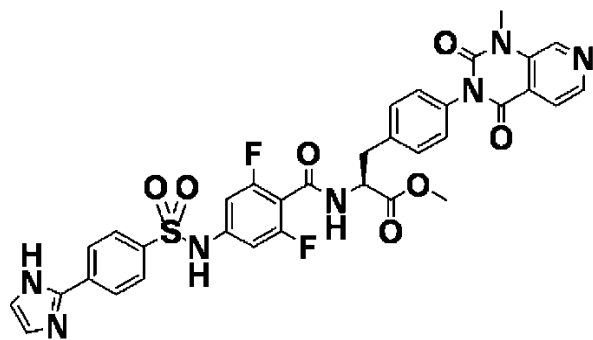
· 2TFA

- 5 A la sal de TFA (80 mg, 92  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalaninato de metilo (B-9), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (58,2 mg, 74%) del compuesto del título.

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,18 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,69-4,44 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 3,05-2,93 (m, 7H).; MS (ESI) m/z 745 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 48: Síntesis de A-10 y B-10

- 15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-10)

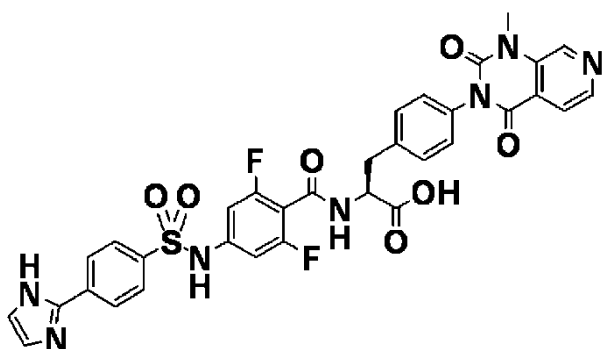


· 2TFA

- 20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-14) (87,0 mg, 0,234 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,351 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 55%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,17-2,99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-10)



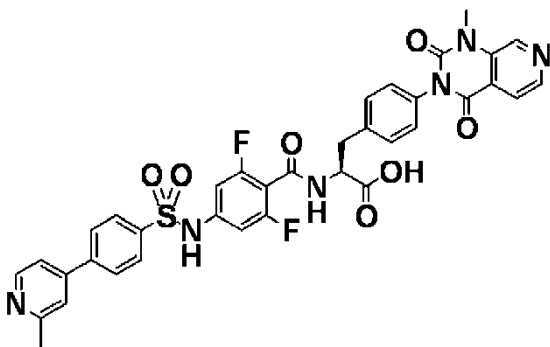
· 2TFA

5 A la sal de TFA (100 mg, 0,110 mmol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (A-10), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (54,9 mg, 54%) del compuesto del título.

10 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,24 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,62-4,51 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 15,2, 4,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,2, 9,9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 702 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 49: Síntesis de A-11

15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-11)



· 2TFA

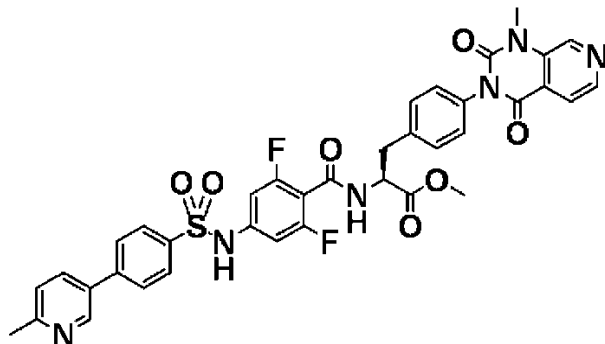
20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-32) (93,0 mg, 0,234 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,351 mmol) y diisopropiltilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN). Al compuesto obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (40,0 mg, 18%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,22 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,06-7,98 (m, 3H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 727 (M+H)<sup>+</sup>

30

## Ejemplo 50: Síntesis de A-12 y Síntesis de B-12

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-12)

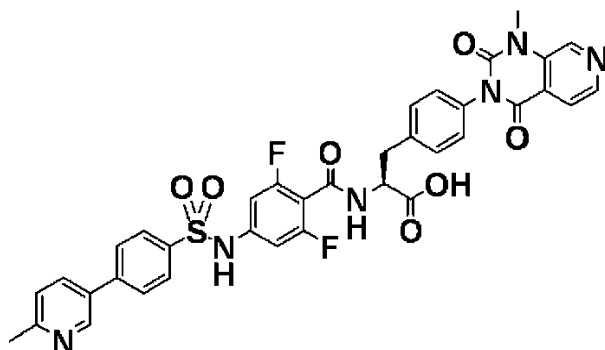


• 2 TFA

- 5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (75,0 mg, 0,180 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoico (M-33) (73,0 mg, 0,180 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (91,0 mg, 0,240 mmol) y diisopropilamina (0,111 ml, 0,640 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (70,0 mg, 40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,2 (s, 1H), 9,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 4H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 741 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-12)

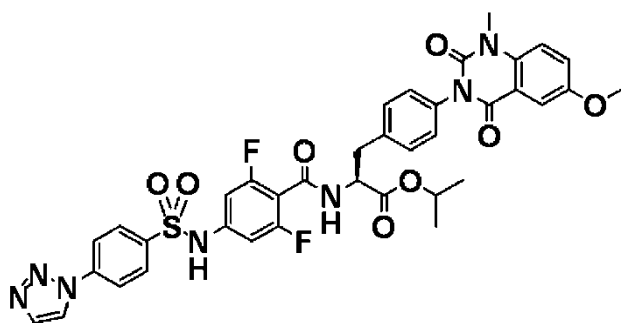


• 2 TFA

- 20 A la sal de TFA (50,0 mg, 52,0 μmol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-12), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (30,8 mg, 62%) del compuesto del título.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,12 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 4H), 7,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,56-4,43 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,2, 9,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 727 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 51: Síntesis de A-13 y B-13

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-13)

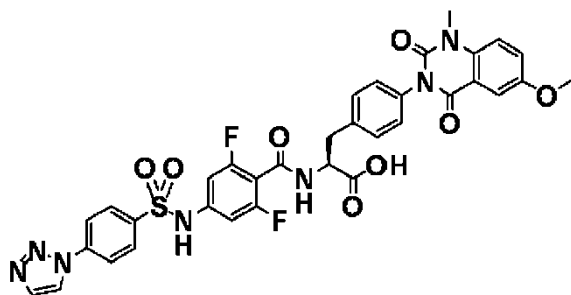


· TFA

5 Se suspendió 4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (M-4) (82,0 mg, 0,200 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl) amino)benzoico (M-15) (76,0 mg, 0,200 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (111 mg, 0,290 mmol) y diisopropiletilamina (0,136 ml, 0,780 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (80,0 mg, 52%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,12-2,99 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 774 (M+H)<sup>+</sup>

15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-13)

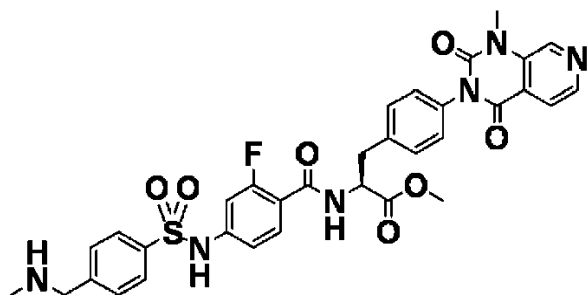


· TFA

20 A la sal de TFA (20,0 mg, 26,0 μmol) de N-[2,6-difluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-13), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (11,9 mg, 63%) del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,21 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 8,12-8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 14,2, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 732 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 52: Síntesis de A-14 y B-14

(Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-14)

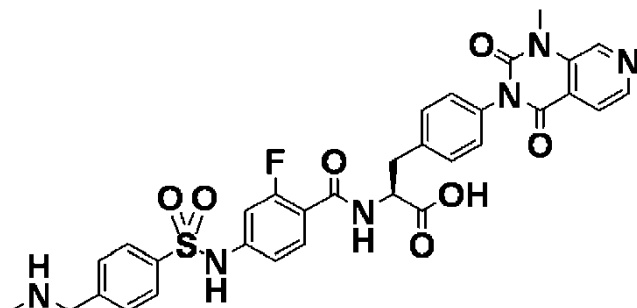


· 2TFA

5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 4-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]fenil]sulfonil]amino]-2-fluorobenzoico (M-19) (101 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (131 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 58%) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,0 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (br, 1H), 8,60 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,57 (t, J = 5,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 675 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-{2-Fluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-14)



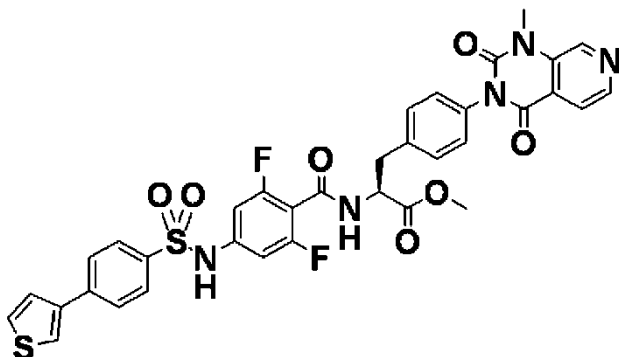
· 2TFA

20 A la sal de TFA (100 mg, 0,110 mmol) de N-{2-fluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-14), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (89,5 mg, 92%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04-6,92 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 661 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 53: Síntesis de A-15 y B-15

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-15)

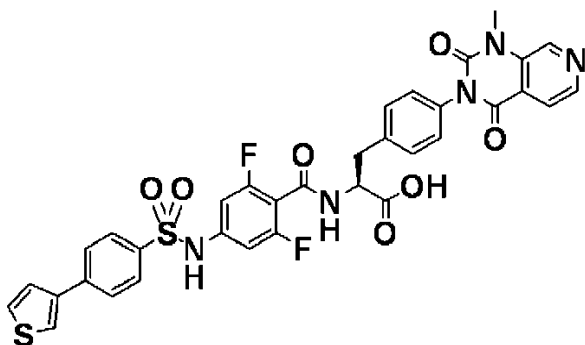


• TFA

- 5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonyl)amino)benzoico (M-20) (91,0 mg, 0,234 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (150 mg, 77%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,266 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 732 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-15)



• TFA

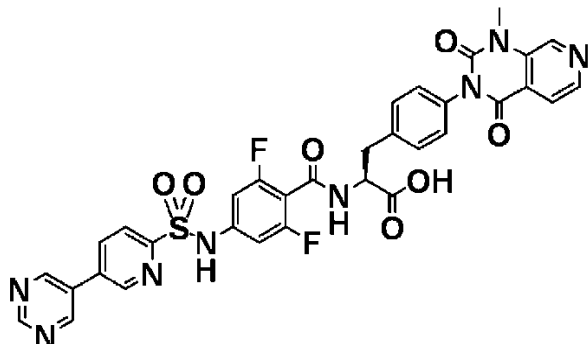
- 20 A la sal de TFA (130 mg, 0,150 mmol) de N-[2,6-difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonyl)amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-15), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (95,6 mg, 73%) del compuesto del título.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,02 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 718 (M+H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 54: Síntesis de A-16

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-(((5-pirimidin-5-il-piridin-2-il)sulfonil)amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-16)

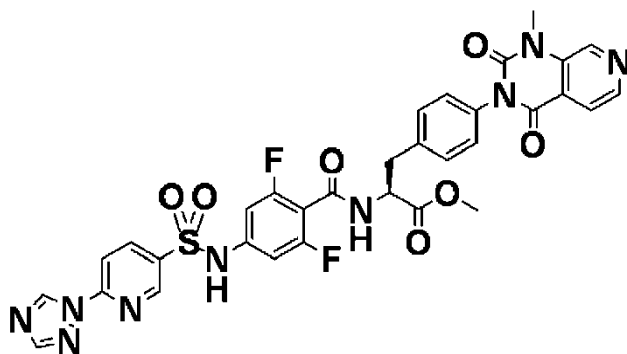


· 3TFA

- 5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-(((5-pirimidin-5-il-piridin-2-il)sulfonil)amino)benzoico (M-21) (99,0 mg, 0,234 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN).
- 10 Al compuesto obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (150 mg, 62%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

- 15 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,41 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 9,20 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61-8,50 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,62-4,49 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 715 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 55: Síntesis de A-17 y B-17

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-(((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-17)

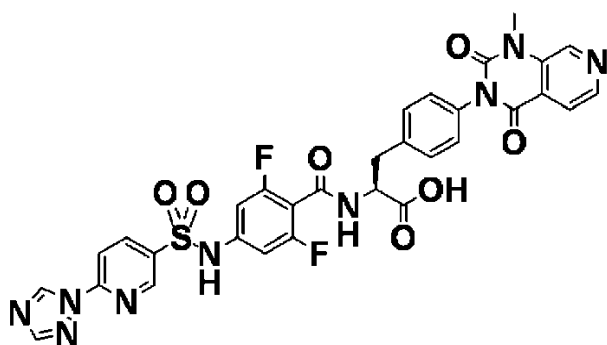


· 3TFA

- 20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-(((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)amino)benzoico (M-22) (88,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (150 mg, 69%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 2H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 0,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,2, 0,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (dd, J = 14,0, 9,2 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,4, 10,0 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 718 (M+H)<sup>+</sup>
- 30

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-17)

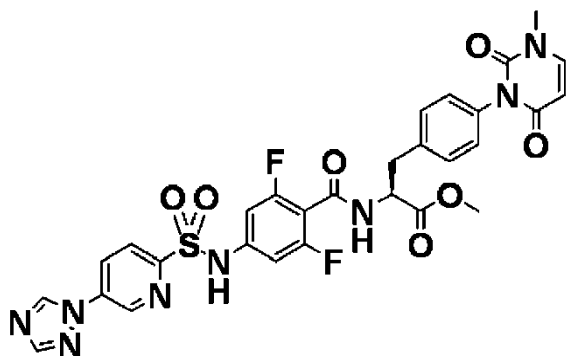


· 3TFA

5 A la sal de TFA (130 mg, 0,140 mmol) de N-[2,6-difluoro-4-({[6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-17), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (106 mg, 81%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,28 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,95-8,84 (m, 2H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,59-4,45 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,2, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 704 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 56: Síntesis de A-18 y B-18

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-18)

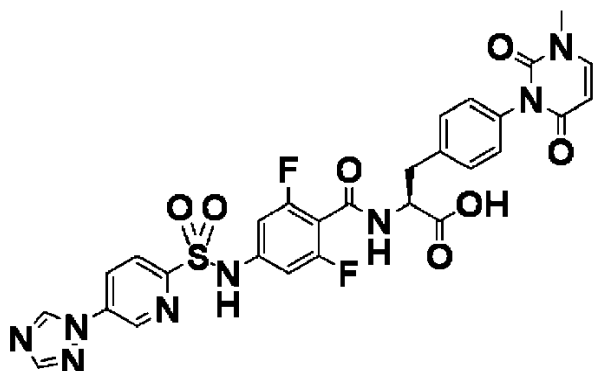


· 2TFA

20 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (80,0 mg, 0,240 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil} amino)benzoico (M-23) (91,0 mg, 0,240 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (137 mg, 0,360 mmol) y diisopropiletilamina (0,167 ml, 0,960 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (38,0 mg, 26%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,3 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,08-2,91 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 667 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil)amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-18)



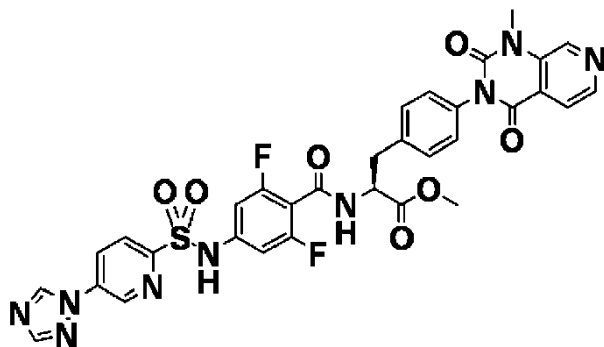
· 2TFA

5 A la sal de TFA (38 mg, 49  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil)amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-18), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (22,9 mg, 61%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,46 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,45-8,35 (m, 3H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 653 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 57: Síntesis de A-19 y B-19

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil)amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-19)

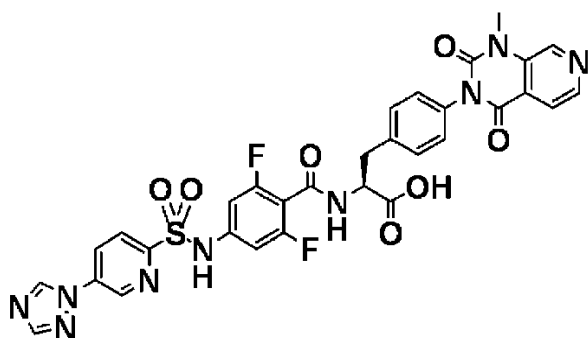


· 3TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil)amino]benzoico (M-23) (89,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (45,0 mg, 21%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 4,8, 0,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 718 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-19)



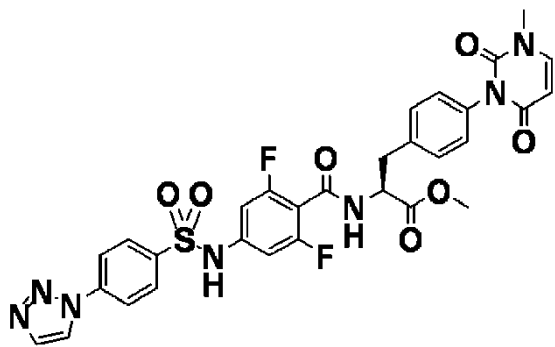
· 3TFA

5 A la sal de TFA (25,0 mg, 26,0  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-19), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (13,1 mg, 54%) del compuesto del título.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,40 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61-8,50 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 704 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 58: Síntesis de A-20 y B-20

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-20)

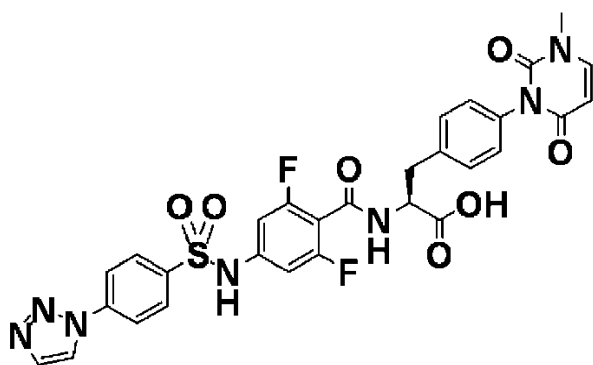


· TFA

20 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (80,0 mg, 0,240 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil} amino)benzoico (M-15) (91,0 mg, 0,240 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (137 mg, 0,360 mmol) y diisopropiletilamina (0,167 ml, 0,960 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (70,0 mg, 44%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 2H) 4,67-4,61 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 666 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-20)

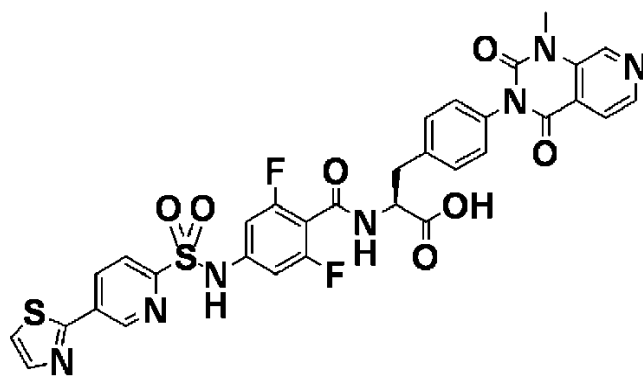


· TFA

- 5 A la sal de TFA (50 mg, 75  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-20), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (34,7 mg, 71%) del compuesto del título como un sólido blanco.
- 10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,14 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 14,2, 4,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 14,2, 9,7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 652 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 59: Síntesis de A-21

- 15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]sulfo nil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-21)

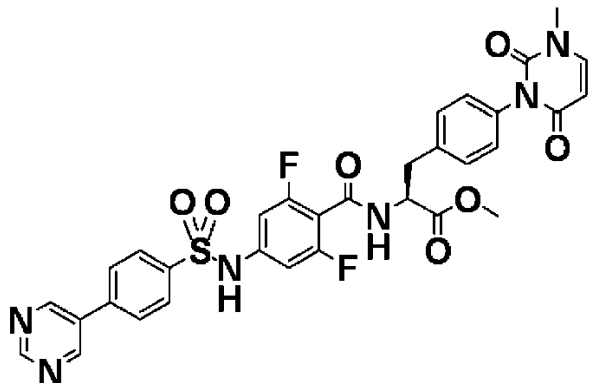


· 2TFA

- 20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (98,0 mg, 0,230 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-24) (91,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ). Al compuesto obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (18,6 mg, 8% sobre dos pasos) del compuesto del título.
- 25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  12,85 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 9,29 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H),

6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,2, 4,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 720 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 60: Síntesis de A-22 y B-22

(Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-22)



5

• TFA

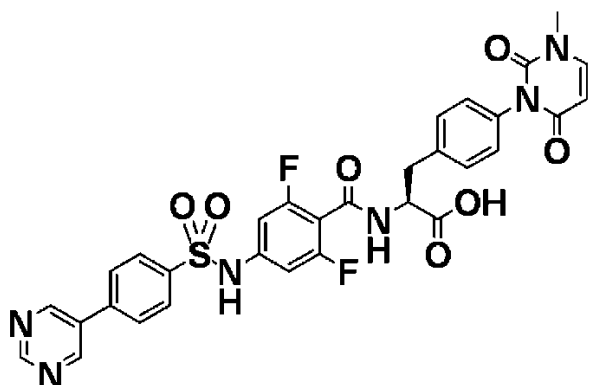
Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (80,0 mg, 0,240 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-pirimidin-5-il-fenil]sulfonil]amino)benzoico (M-25) (94,0 mg, 0,240 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (137 mg, 0,360 mmol) y diisopropiletilamina (0,167 ml, 0,960 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (80,0 mg, 42%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,2 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20-9,15 (m, 3H), 8,06 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,17-2,97 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 677 (M+H)<sup>+</sup>

15

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-22)



• TFA

A la sal de TFA (60 mg, 76 μmol) de N-(2,6-difluoro-4-[[4-pirimidin-5-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-22), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (34,8 mg, 59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

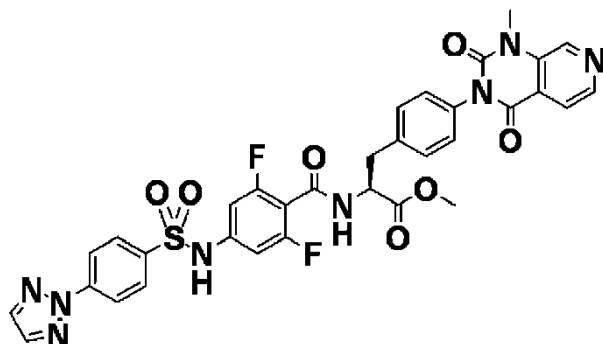
20

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,22 (s, 1H), 9,22 (d, J = 18,0 Hz, 3H), 9,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 663 (M+H)<sup>+</sup>

25

## Ejemplo 61: Síntesis de A-23 y B-23

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3, 4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-23)

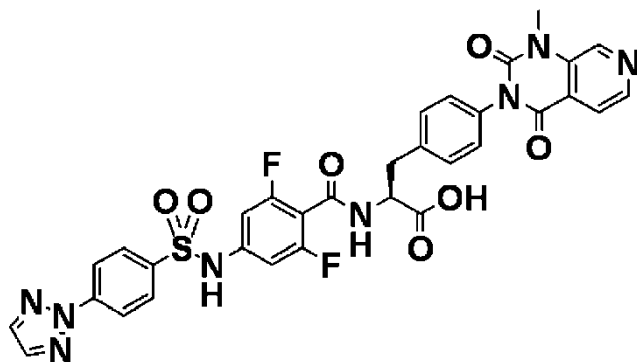


• 2TFA

- 5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-16) (87,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiltilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 63%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,3 (s, 1H), 9,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,28(m, 4H), 8,12 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,26-3,05 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 717 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3, 4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-23)



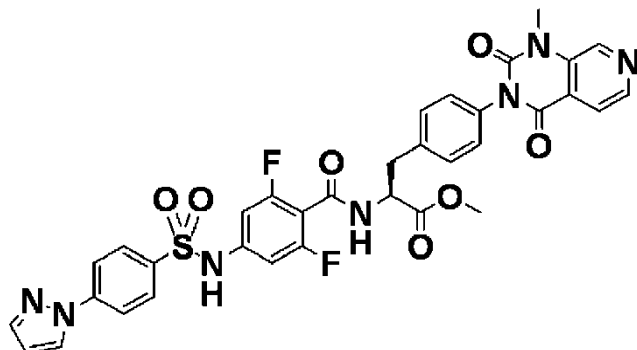
• 2TFA

- 20 A la sal de TFA (100 mg, 0,120 mmol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-23), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (79,4 mg, 81%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,11 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,15 (s, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,57-4,44 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 703 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 62: Síntesis de A-24 y B-24

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-24)



• 2TFA

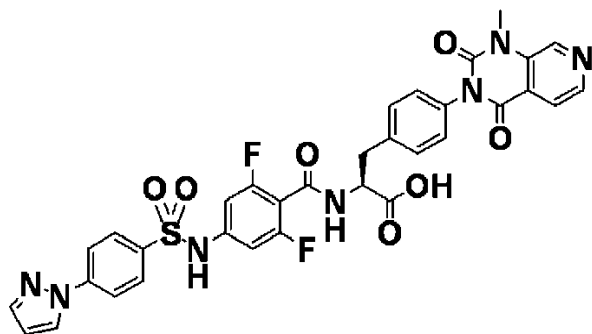
- 5 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoico (M-26) (87,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 55%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,1 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 14,4, 5,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,0, 9,6 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2)

N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-24)

no)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p



• 2TFA

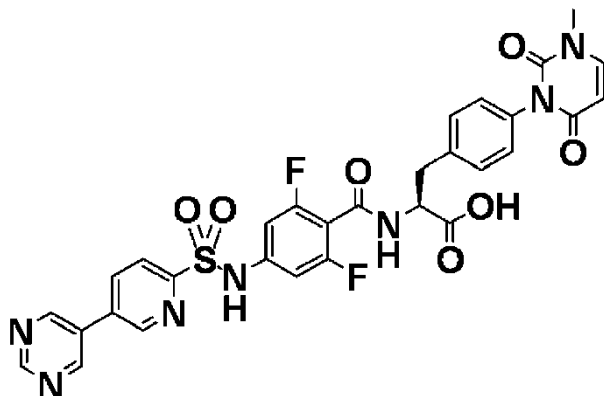
- 20 A la sal de TFA (100 mg, 0,110 mmol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-24), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (77,6 mg, 76%) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 702 (M+H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 63: Síntesis de A-25

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[5-pirimidin-5-il-piridin-2-il]sulfonylamino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-25)



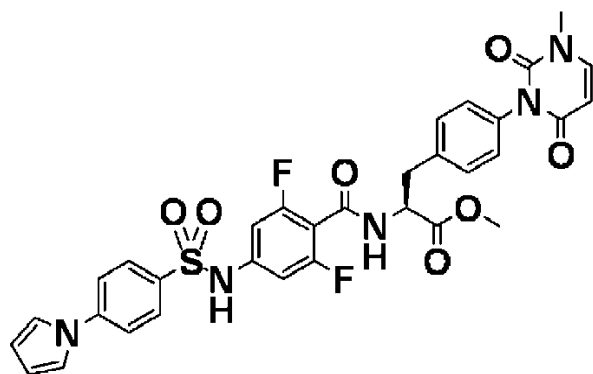
· 2TFA

- 5 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (100 mg, 0,290 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[5-pirimidin-5-il-piridin-2-il]sulfonylamino]benzoico (M-21) (124 mg, 0,290 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (165 mg, 0,440 mmol) y diisopropiletilamina (0,202 ml, 1,16 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN). Al
- 10 compuesto obtenido, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (120 mg, 46%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 12,86 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 9,28 (s, 3H), 9,20 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 14,0, 9,7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 664 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 64: Síntesis de A-26 y B-26

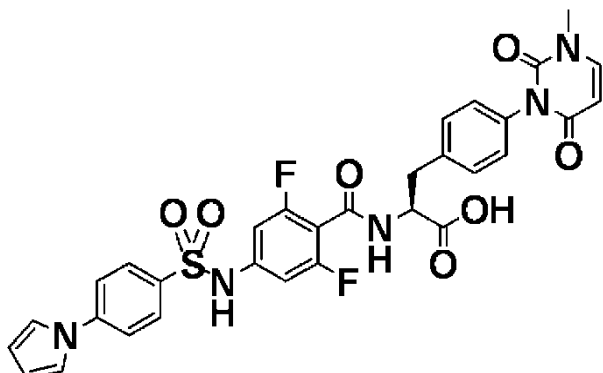
20 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-[[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonylamino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-26)



- 25 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (73,0 mg, 0,220 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonylamino]benzoico (M-10) (69,0 mg, 0,180 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (103 mg, 0,270 mmol) y diisopropiletilamina (0,125 ml, 0,720 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (70,0 mg, 59%) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,1 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 664 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-26)

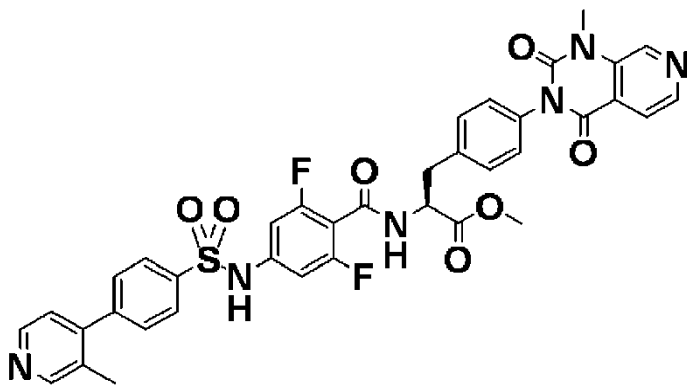


5 A la sal de TFA (50 mg, 75  $\mu$ mol) de N-(2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-26), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (15,0 mg, 31%) como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  12,78 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,32-6,18 (m, 2H), 5,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 14,1, 4,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 14,2, 9,7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 650 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 65: Síntesis de A-27 y B-27

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-27)

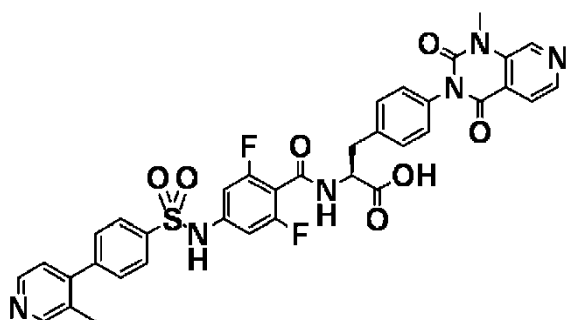


• 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (43,0 mg, 0,100 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-34) (40,0 mg, 77,2  $\mu$ mol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (53,0 mg, 0,140 mmol) y diisopropiletilamina (52  $\mu$ l, 0,30 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (32,0 mg, 42%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz,)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,22 (d, J = 7,6 Hz 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,18-3,01 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 741 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-27)



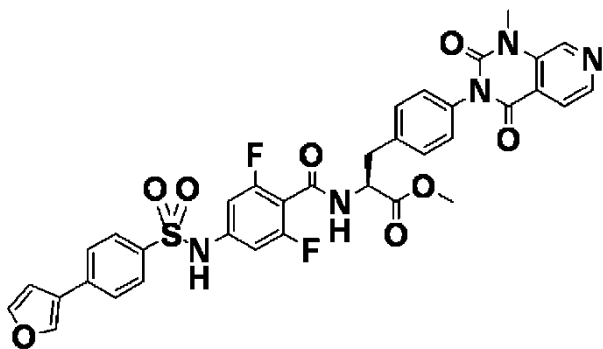
• 2TFA

5 A la sal de TFA (15,0 mg, 15,5  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-27), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (10,0 mg, 65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,0 Hz 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz 2H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,21-2,97 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 727 (M+H) $^+$

Ejemplo 66: Síntesis de A-28 y B-28

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(3-furil)fenil]sulfonyl}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-28)

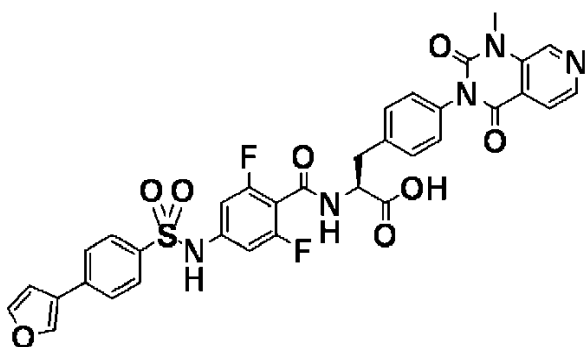


• TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (122 mg, 0,286 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(3-furil)fenil]sulfonyl}amino)benzoico (M-35) (100 mg, 0,264 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (138 mg, 0,364 mmol) y diisopropiletilamina (0,140 ml, 0,780 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (64,0 mg, 34%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,1 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,4 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 1,6, 1H), 6,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,19-2,99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716 (M+H) $^+$

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(3-furil)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-28)



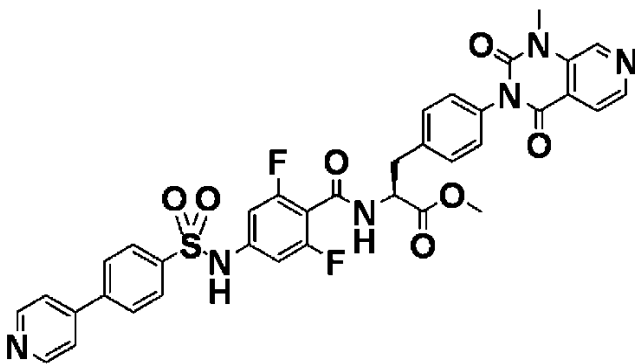
· TFA

5 A la sal de TFA (20,0 mg, 24,0  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(3-furil)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-28), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (12,0 mg, 61%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,0 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 5H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,95-3,23-2,88 (m, 2H); MS (ESI) m/z 702 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 67: Síntesis de A-29 y B-29

15 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-({[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil}amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-29)

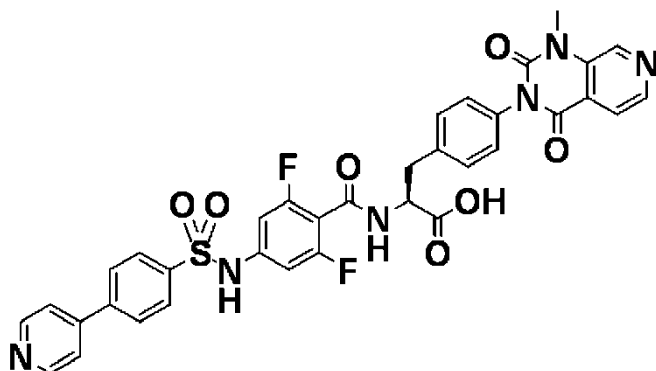


· 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (235 mg, 0,550 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-36) (195 mg, 0,500 mmol) en dimetilformamida (4,0 ml), y se agregó HATU (266 mg, 0,700 mmol) y diisopropiletilamina (0,350 ml, 2,00 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (73,0 mg, 15%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,027,97 (m, 4H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,17-2,99 (m, 2H); MS (ESI) m/z 727 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-((4-piridin-4-il-fenil)sulfonylamino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-29)



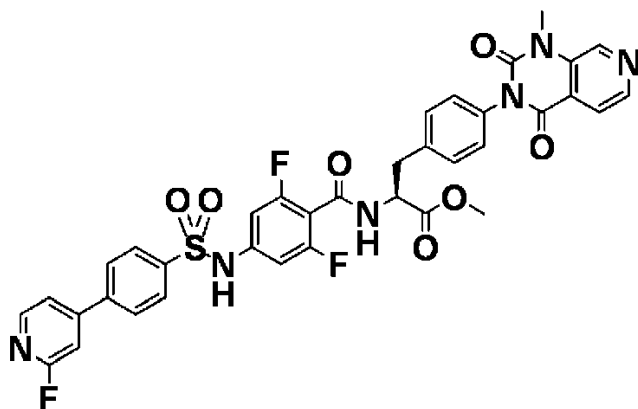
· 2TFA

5 A la sal de TFA (50,0 mg, 52,4  $\mu\text{mol}$ ) de N-(2,6-difluoro-4-((4-piridin-4-il-fenil)sulfonylamino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-29), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para obtener la sal de TFA (27,0 mg, 55%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,12-2,88 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 713 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 68: Síntesis de A-30 y B-30

15 (Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonylamino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-30)



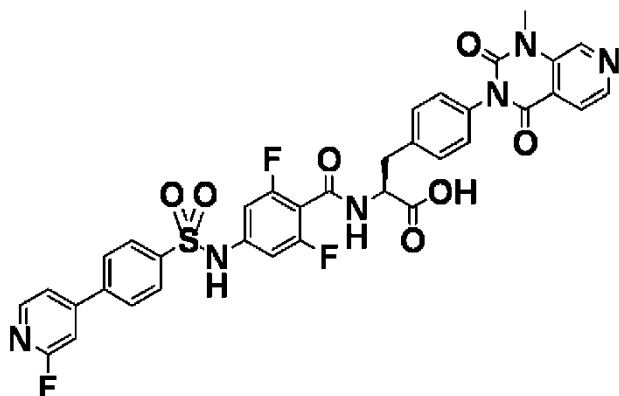
· 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,234 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonylamino)benzoico (M-37) (94,0 mg, 0,230 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (133 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,160 ml, 0,920 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para obtener la sal de TFA (30,0 mg, 13%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 745 (M+H)<sup>+</sup>

25

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-30)



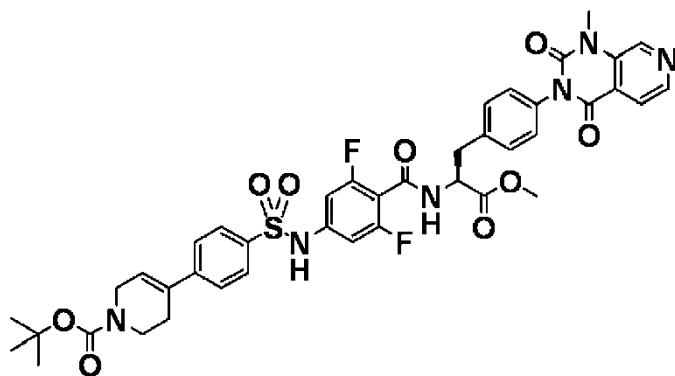
• 2TFA

5 A la sal de TFA (20,0 mg, 20,6  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-30), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (11,0 mg, 56%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26-2,95 (m, 2H); MS (ESI) m/z 731 (M+H) $^+$

Ejemplo 69: Síntesis de A-31 y B-31

15 (Paso 1) N-{4-[(4-[1-(terc-Butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-31)

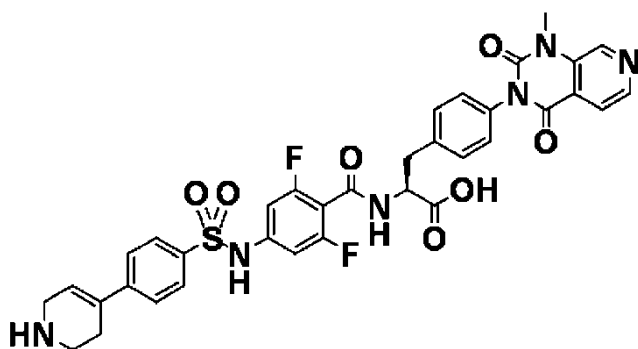


• TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (141 mg, 0,330 mmol) y ácido 4-[(4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-38) (130 mg, 0,300 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml), y se agregó HATU (160 mg, 0,420 mmol) y diisopropiletilamina (0,210 ml, 1,50 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (22,0 mg, 8%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,1 (s, 1H), 9,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,34 (br, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,01 (br, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 731 (M+H-Boc) $^+$

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-31)

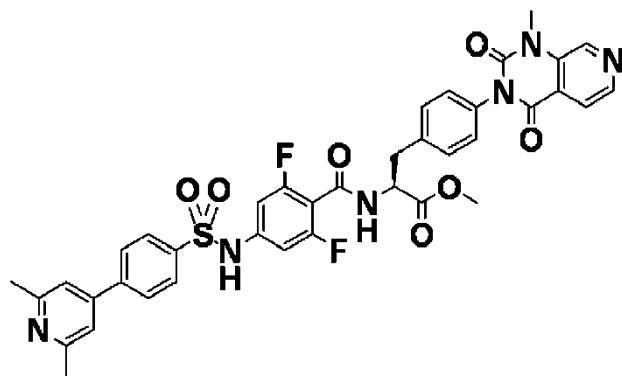


· 2TFA

5 A la sal de TFA (10,0 mg, 10,6  $\mu$ mol) de N-{4-[[[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]sulfonil]amino}-2,6-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-31), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (6,0 mg, 59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,1 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (br, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,37 (br, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 3,78 (br, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,23-2,96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 717 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 70: Síntesis de A-32 y B-32

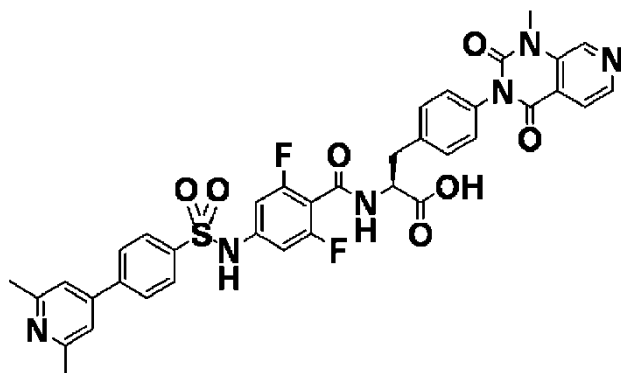
15 (Paso 1) N-[4-({[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)-2,6-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-32)



· 2TFA

20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (64,0 mg, 75,0  $\mu$ mol) y ácido 4-({[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)-2,6-difluorobenzóico (M-27) (63,0 mg, 0,118 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (80,0 mg, 0,165 mmol) y diisopropilamina (80  $\mu$ L, 0,18 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (40,0 mg, 34%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 755 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-[4-({[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)-2,6-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-32)

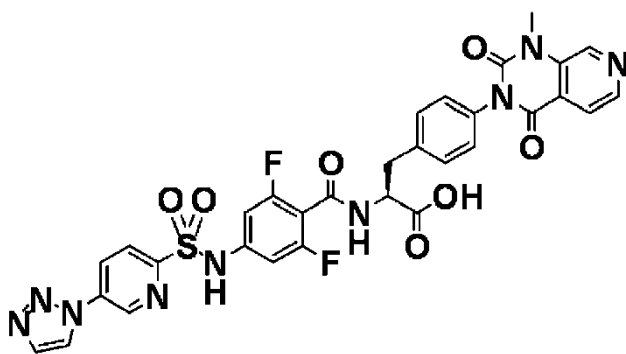


· 2TFA

5 A la sal de TFA (20,0 mg, 20,6  $\mu$ mol) de N-[4-({[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)-2,6-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-32), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (11,0 mg, 56%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (br, 2H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,65 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 741 (M+H)<sup>+</sup>

15 Ejemplo 71: Síntesis de A-33 N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-33)



· 3TFA

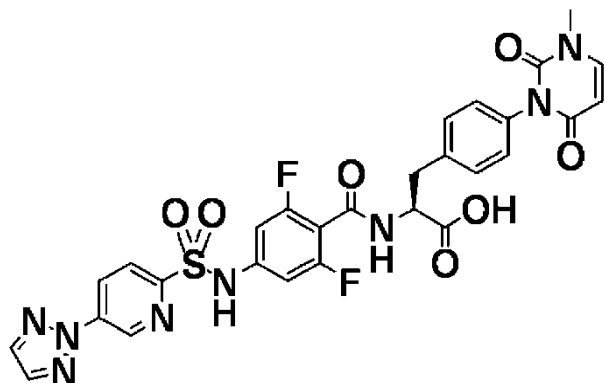
20 Se suspendió 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2 H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-1) (100 mg, 0,230 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-28) (106 mg, 0,253 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (122 mg, 0,322 mmol) y diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,690 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que el líquido de reacción se concentró a presión reducida, se agregó allí una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (63,0 mg, 29%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,22-2,99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704 (M+H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 72: Síntesis de A-34

N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-34)



• 2TFA

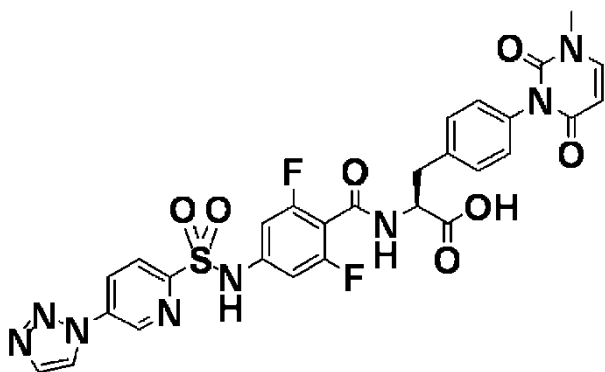
- 5 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (100 mg, 0,290 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il] sulfonil} amino)benzoico (M-29) (133 mg, 0,319 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (154 mg, 0,406 mmol) y diisopropiletilamina (0,150 ml, 0,870 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que el líquido de reacción se concentró a presión reducida, se agregó allí una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (78,0 mg, 35%) del compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11,4 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,94 (m, 2H); MS (ESI) m/z 653 (M+H)<sup>+</sup>

15

## Ejemplo 73: Síntesis de A-35

N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-35)



• 2TFA

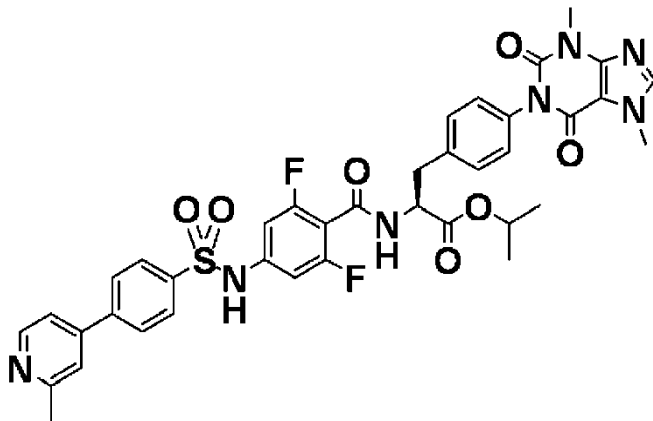
- 20 Se suspendió 4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-2) (100 mg, 0,290 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonil} amino)benzoico (M-28) (133 mg, 0,319 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (154 mg, 0,406 mmol) y diisopropiletilamina (0,150 ml, 0,870 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que el líquido de reacción se concentró a presión reducida, se agregó allí una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 N (4,0 ml) y agua (1,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (62,0 mg, 28%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11,4 (s, 1H), 9,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,05-9,02 (m, 2H), 8,66 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H),

6,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,95 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 653 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 74: Síntesis de A-36 y B-36

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-36)



5

· TFA

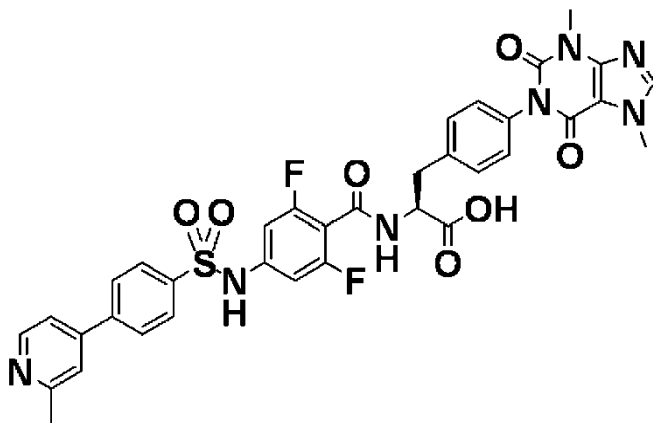
Se suspendió 4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (M-5) (99,9 mg, 0,200 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-32) (80,9 mg, 0,200 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (114 mg, 0,300 mmol), HOAt (40, 8 mg, 0,300 mmol), y trietilamina (70  $\mu$ L, 0,50 mmol) se agregaron allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (19,8 mg, 11%) del compuesto del título.

10

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,24 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,12-8,01 (m, 5H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,57-4,47 (dd, J = 14,2, 8,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 772 (M+H)<sup>+</sup>

15

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalanina (A-36)



· TFA

A la sal de TFA (19,8 mg, 22,3  $\mu$ mol) de N-[2,6-difluoro-4-({[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-36), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (4,7 mg, 25%) del compuesto del título.

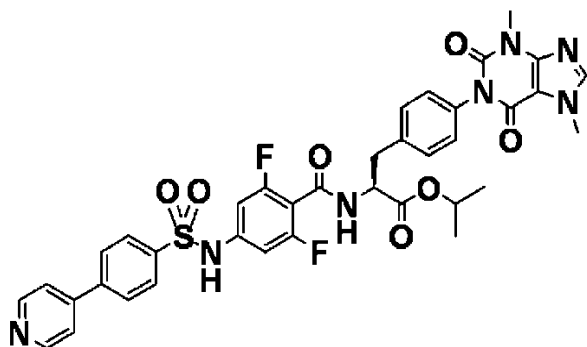
1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,20 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08-7,97 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,58-4,52 (m,

25

1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 14,1, 9,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 730 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 75: Síntesis de A-37 y B-37

5 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pur in-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-37)



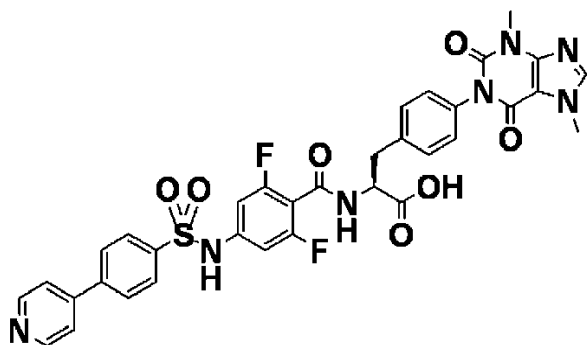
• TFA

10 Se suspendió 4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -L-fenilalaninato de isopropilo (M-5) (49,9 mg, 0,100 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil]amino}benzoico (M-36) (39,0 mg, 0,100 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y se agregó HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), HOAt (20,4 mg, 0,150 mmol) y trietilamina (28  $\mu$ L, 0,20 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (7,4 mg, 8%) del compuesto del título.

15 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,23 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,10-8,04 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 758 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pur in-1-il)-L-fenilalanina (A-37)



• TFA

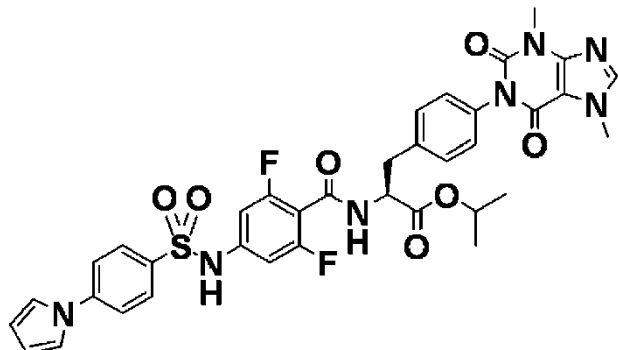
20 A la sal de TFA (7,4 mg, 8,5  $\mu$ mol) de N-(2,6-difluoro-4-[[4-piridin-4-il-fenil]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pur in-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-37), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (1,0 ml) y agua (2,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) para obtener la sal de TFA (2,8 mg, 53%) del compuesto del título.

25 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,20 (s, 1H), 9,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,08-8,05 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,62-4,48 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 13,8, 3,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 15,5, 8,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>

30

## Ejemplo 76: Síntesis de A-38 y B-38

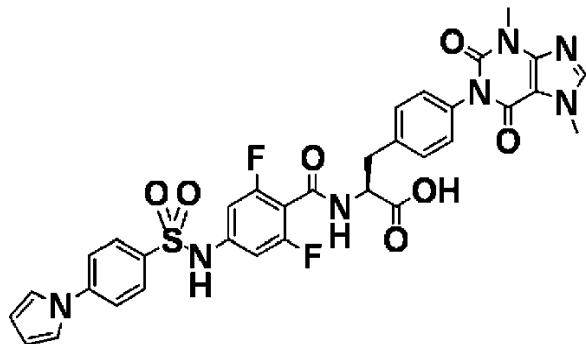
(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-38)



- 5 Se suspendió 4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -L-fenilalaninato de isopropilo (M-5) (99,9 mg, 0,200 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-10) (75,7 mg, 0,200 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (114 mg, 0,300 mmol), HOAt (40,8 mg, 0,300 mmol) y trietilamina (70  $\mu$ L, 0,50 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener el compuesto del título (27,8 mg, 16%).

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,08 (s, 1H), 9,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,33-6,29 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 746 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalanina (A-38)

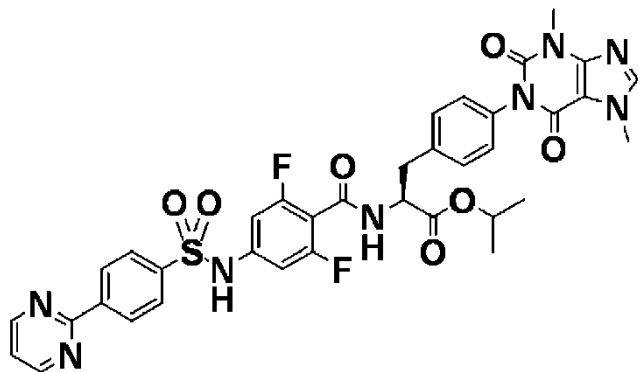


- 20 A N-(2,6-difluoro-4-({[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-38) (27,8 mg, 32,3  $\mu$ mol), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener el compuesto del título (7,6 mg, 29%).

- 25 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,06 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,34-6,27 (m, 2H), 4,59-4,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 14,2, 9,7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 704 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 77: Síntesis de A-39 y B-39

(Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino}benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-39)

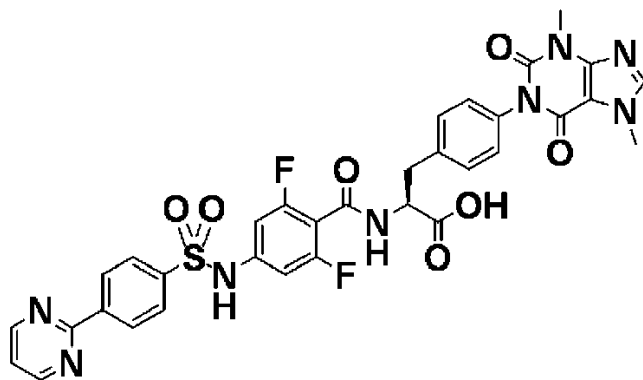


· TFA

- 5 Se suspendió 4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -L-fenilalaninato de isopropilo (M-5) (99,9 mg, 0,200 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino}benzoico (M-8) (78,3 mg, 0,200 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (114 mg, 0,300 mmol), HOAt (40,8 mg, 0,300 mmol) y trietilamina (70  $\mu$ L, 0,50 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (28,4 mg, 16%) del compuesto del título.

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,19 (s, 1H), 9,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,64-8,53 (m, 2H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,54 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,95-4,78 (m, 1H), 4,59-4,44 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,12-2,96 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 759 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino}benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalanina (A-39)



· TFA

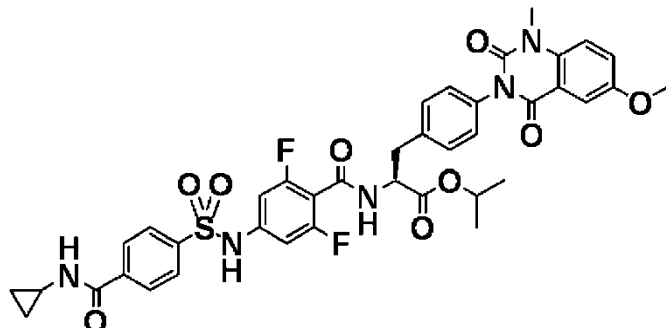
- A la sal de TFA (28,4 mg, 32,5  $\mu$ mol) de N-(2,6-difluoro-4-[[4-pirimidin-2-il-fenil]sulfonil]amino}benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-39), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (9,7 mg, 36%) del compuesto del título.

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 14,4, 4,4 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 13,9, 9,7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 717 (M+H)<sup>+</sup>

- 25

## Ejemplo 78: Síntesis de A-40 y B-40

(Paso 1) N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoi}-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-40)

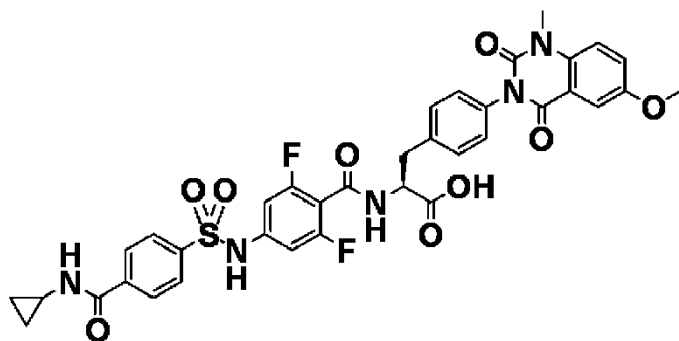


- 5 Se suspendió 4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -L-fenilalaninato de isopropilo (M-4) (105 mg, 0,200 mmol) y ácido 4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonil]amino]-2,6-benzoico (M-12) (79,3 mg, 0,200 mmol) en cloruro de metileno (4,0 ml), y se agregó HATU (114 mg, 0,300 mmol), HOAt (40,8 mg, 0,300 mmol) y trietilamina (56  $\mu$ L, 0,40 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener el compuesto del título (24,2 mg, 15%).

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,18 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,99-7,89 (m, 4H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,97-4,81 (m, 1H), 4,59-4,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 790 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 (Paso 2)

N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoi}-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-40)

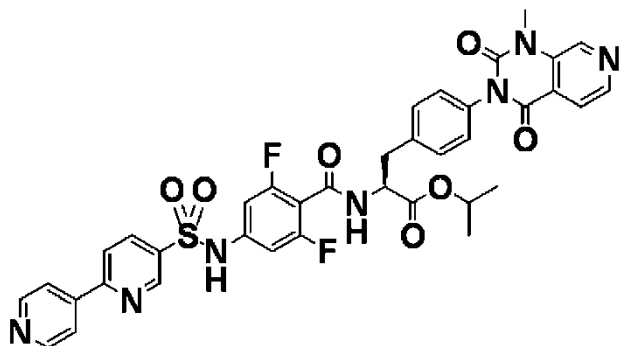


- 20 A N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoi}-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-40) (24,2 mg, 30,6  $\mu$ mol), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener el compuesto del título (10,3 mg, 45%).

- 25 1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 4H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 14,4, 9,5 Hz, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,59-0,51 (m, 2H); MS (ESI) m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 79: Síntesis de C-1

N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (C-1)

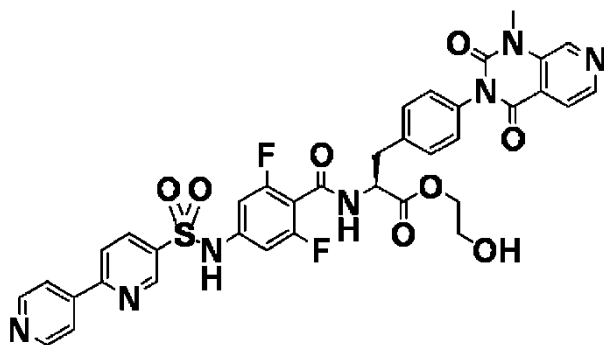


· 3TFA

- 5 Se disolvió N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) (30,0 mg, 28,4  $\mu$ mol), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/dioxano (2,0 ml) y agua (1,0 ml) allí, seguido de agitación a 70°C durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) para obtener la sal de TFA (22,3 mg, 72%) del compuesto del título.
- 10  $^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,19-9,17 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,44-8,43 (m, 2H), 8,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 756 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 80: Síntesis de C-2

- 15 N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de 2-hidroxietilo (C-2)



· 3TFA

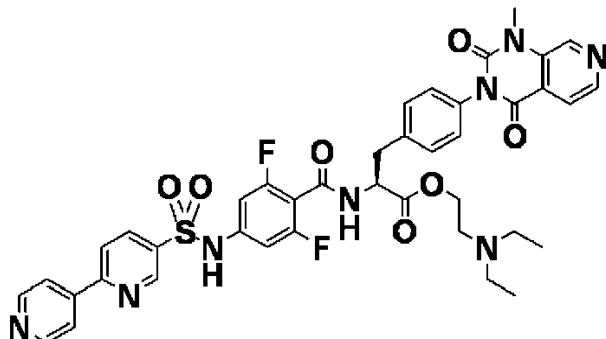
- 20 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) al mismo método como se describe anteriormente.

$^1H$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,13-9,11 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,21 (br, 2H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,14-2,93 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 758 (M+H)<sup>+</sup>

25

## Ejemplo 81: Síntesis de C-3

N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de 2-(dietilamino) etilo (C-3)



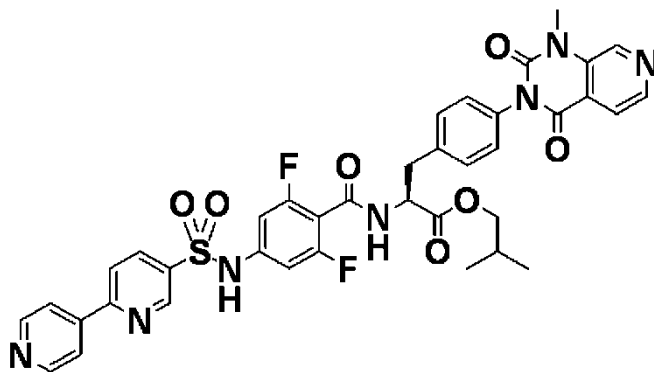
• 4TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,32 (br, 2H), 3,17-3,08 (m, 6H), 1,20-1,15 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 813 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 82: Síntesis de C-4

N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isobutilo (C-4)



• 3TFA

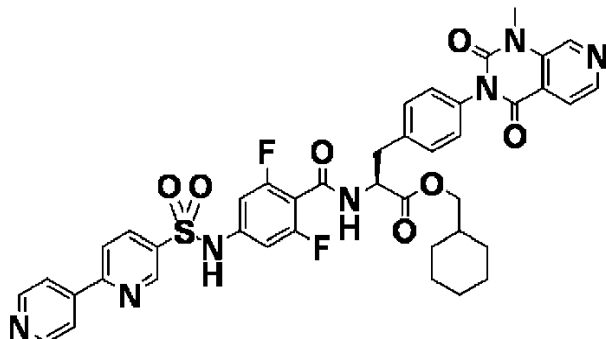
- 15 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,20-9,17 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 5,2, 0,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67-4,62 (m, 1H), 3,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,18-3,00 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 770 (M+H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 83: Síntesis de C-5

N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilmetilo (C-5)



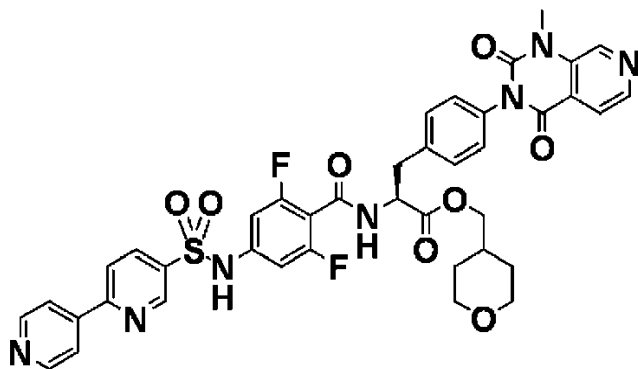
· 3TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,12-9,10 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39-8,33 (m, 2H), 8,16 (br, 2H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,12-2,92 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 6H), 1,16-1,01 (m, 3H), 0,89-0,76 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 810 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 84: Síntesis de C-6

N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de tetrahidro-2H-piran-4-il-metilo (C-6)



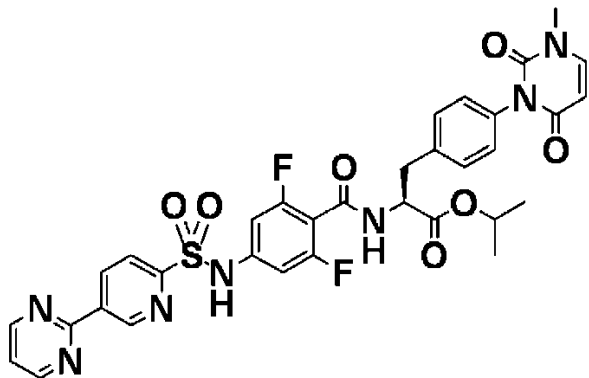
· 3TFA

- 15 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(2,4'-Bipiridin-5-il-sulfonil)amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-4) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,19-9,18 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 5,2, 0,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 812 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 85: Síntesis de C-7

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (C-7)



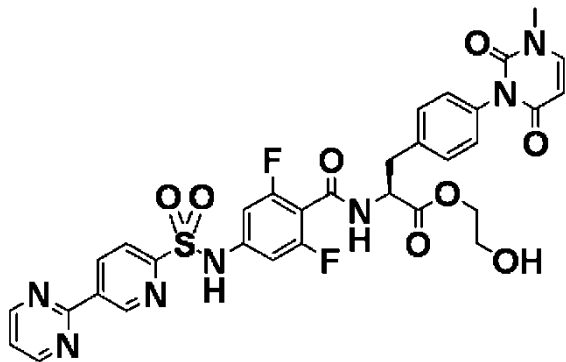
· 2TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-(2,6-difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,4 (s, 1H), 9,59 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,96 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 706 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 86: Síntesis de C-8

- 15 N-(2,6-Difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de 2-hidroxietilo (C-8)



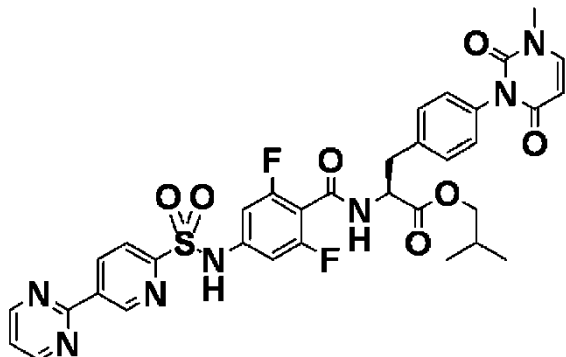
· 2TFA

El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-(2,6-difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2) al mismo método como se describe anteriormente.

- 20 MS (ESI) m/z 708 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 87: Síntesis de C-9

N-(2,6-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil ]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isobutilo (C-9)



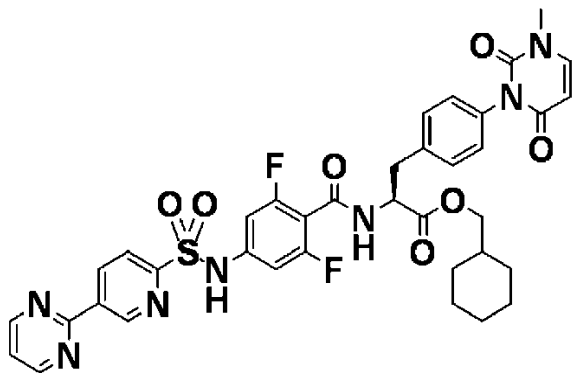
• 2TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-(2,6-difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil ]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2) al mismo método como se describe anteriormente.

10  $^1\text{H NMR}$  (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,96 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15-2,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 720 (M+H) $^+$

## Ejemplo 88: Síntesis de C-10

- 15 N-(2,6-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil ]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilmetilo (C-10)



• 2TFA

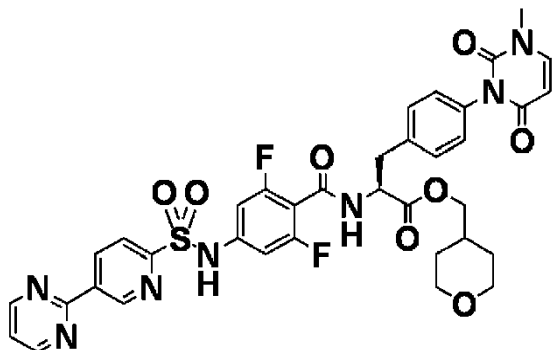
El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-(2,6-difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil ]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2) al mismo método como se describe anteriormente.

20  $^1\text{H NMR}$  (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,88 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08-2,90 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 6H), 1,11-1,03 (m, 3H), 0,88-0,83 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 760 (M+H) $^+$

25

## Ejemplo 89: Síntesis de C-11

N-(2,6-Difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de Tetrahidro-2H-piran-4-il-metilo (C-11)



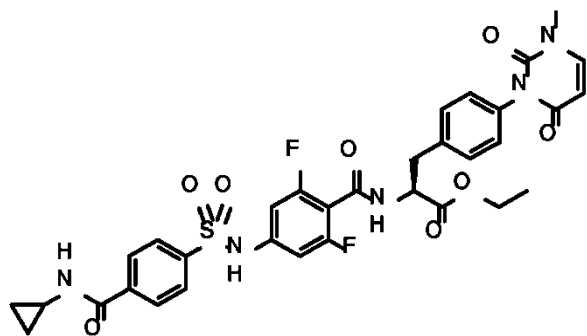
· 2TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-(2,6-difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-2) al mismo método como se describe anteriormente.

10  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,4 (s, 1H), 9,59-9,59 (m, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 2H), 8,96 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,74 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 762 (M+H) $^+$

## Ejemplo 90: Síntesis de C-12

- 15 N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de etilo (C-12)

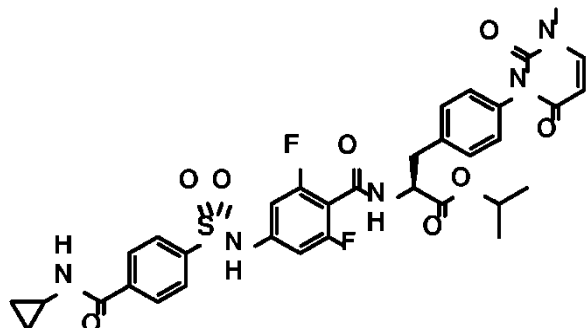


El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

- 20  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,17 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (br, 4H), 7,76 (dd, J = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,57 (br, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 3H), 0,70 (br, 2H), 0,56 (br, 2H).; MS (ESI) m/z 696 (M+H) $^+$

## Ejemplo 91: Síntesis de C-13

N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (C-13)

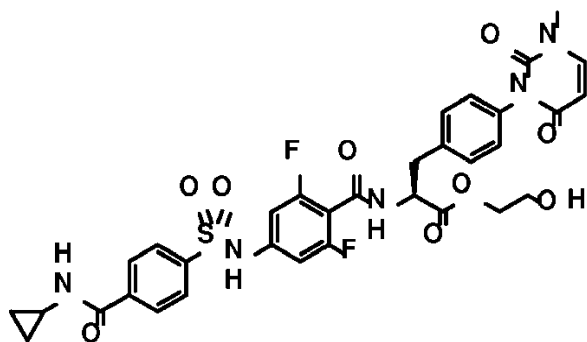


- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

10  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 710 (M+H) $^+$

## Ejemplo 92: Síntesis de C-14

N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de 2-hidroxietilo (C-14)

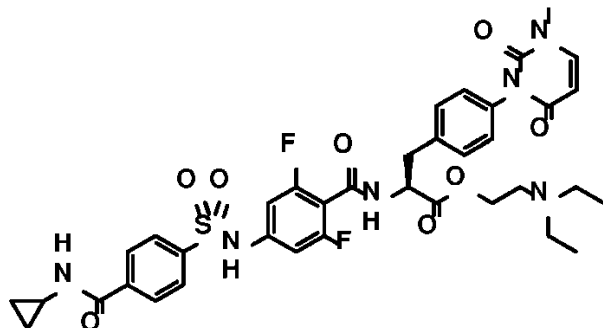


- 15 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

20  $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11,2 (s, 1H), 9,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,98 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 712 (M+H) $^+$

## Ejemplo 93: Síntesis de C-15

N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]sulfonil}amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de 2-(dietilamino)etilo (C-15)



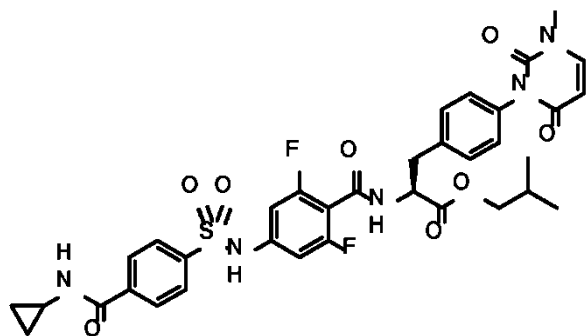
· TFA

- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]sulfonil}amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 14,4, 8,8 Hz, 4H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 2H), 5,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 6H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 6H), 0,71-0,68 (m, 2H), 0,57-0,54 (m, 2H) .; MS (ESI) m/z 767 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 94: Síntesis de C-16

N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]sulfonil}amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isobutilo (C-16)

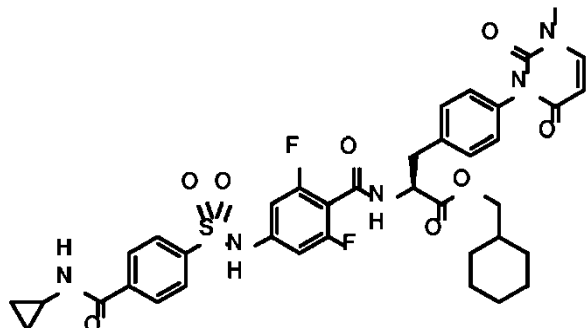


15 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[[{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]sulfonil}amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 724 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 95: Síntesis de C-17

N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilmetilo (C-17)

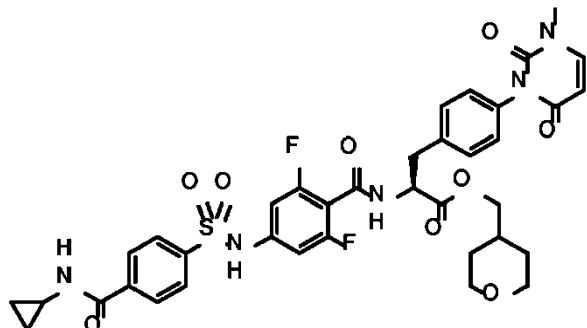


- 5 El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11,2 (s, 1H), 9,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 4H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 3,86 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 6H), 1,23-1,09 (m, 3H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 764 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 96: Síntesis de C-18

- 15 N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de Tetrahidro-2H-piran-4-il-metilo (C-18)

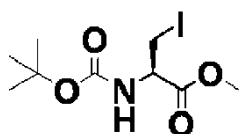


El compuesto del título se obtuvo sometiendo N-{4-[(4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-7) al mismo método como se describe anteriormente.

20 <sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11,2 (s, 1H), 9,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 12,8, 9,2 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82-3,81 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 766 (M+H)<sup>+</sup>

## 25 Ejemplo 97: Síntesis de M-39

(Paso 1) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo

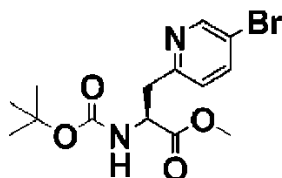


30 Se disolvió Trifenilfosfina (66,0 g, 0,250 mol) e imidazol (17,1 g, 0,250 mol) en cloruro de metileno (900 ml). Después de enfriarse hasta 0°C, se agregó yodo (64,0 g, 0,250 mol) allí, y la temperatura se elevó gradualmente de 0°C hasta temperatura ambiente en presencia de gas nitrógeno, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de

enfriarse hasta 0°C, se agregó lentamente gota a gota solución de cloruro de metileno (100 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (45,0 g, 0,200 mol) durante una hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la solución de reacción se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (43,8 g, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 5,36-5,34 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

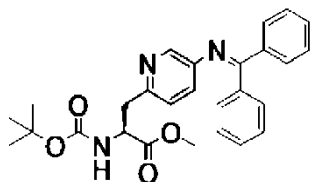
(Paso 2) 3-(5-Bromopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo



Una operación en la cual se calentó zinc (24,0 g, 0,360 mol) a 200°C durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió tres veces, y luego se agregó allí solución de N,N'-dimetilformamida (50 ml) de dibromoetano (3,40 g, 18,2 mmol). Una operación en la cual la mezcla de reacción obtenida se calentó hasta 90°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió dos veces, y luego se agregó clorotrimetilsilano (0,400 g, 3,64 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de N,N'-dimetilformamida (70 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (20,0 g, 60,7 mmol) se agregó gota a gota, seguido de agitación a 35°C durante 2,5 horas. Luego, se agregó además 2,5-dibromopiridina (19,0 g, 80,7 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,30 g, 3,30 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (200 ml x 3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (11,7 g, 54%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

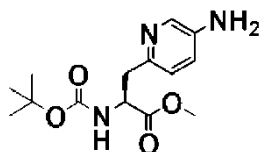
(Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-2-il}-L-alaninato de metilo



Se disolvió 3-(5-bromopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo (15,0 g, 40,0 mmol) y se disolvió BINAP (1,58 g, 2,40 mmol) en tolueno (150 ml). A la solución, se agregó acetato de paladio(II) (537 mg, 2,40 mmol), carbonato de cesio (27,0 g, 84,0 mmol), y benzofenona imina (11,0 g, 60,0 mmol), seguido de agitación a 110°C durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró el líquido a través de Celite, seguido de lavado con acetato de etilo. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (14,6 g, 76%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,67-7,35 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,34-7,33 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 460 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 4) 3-(5-aminopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo



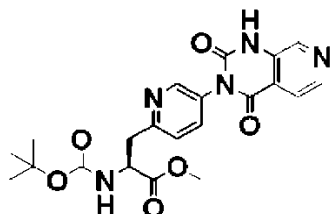
Se suspendió N-(terc-butoxicarbonil)-3-{5-[(difenilmetileno)amino]piridin-2-il}-L-alaninato de metilo (14,6 g, 32,0 mmol) y paladio hidróxido carbono (5,0 g, 7,0 mmol) en metanol (100 ml), y se agregó formiato de amonio (2,0 g, 32 mmol), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. Después de filtrar la solución de reacción se removió el solvente a presión reducida. El compuesto obtenido (14,6 g, 31,0 mmol) y paladio hidróxido carbono (5,0 g, 7,0 mmol) se suspendió en metanol (100 ml), y se agregó formiato de amonio (2,0 g, 32 mmol) allí, seguido de agitación a 60°C



durante 6 horas. Después de filtrar la solución de reacción se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (7,9 g, 84%).

MS (ESI) m/z 296 (M+H)<sup>+</sup>

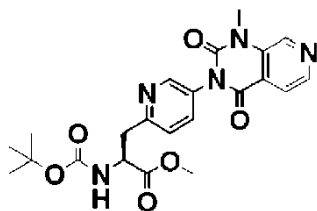
- 5 (Paso 5) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[5-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo



- 10 Se disolvió 3-aminoisonicotinato de metilo (4,80 g, 32,0 mmol) y diisopropiletilamina (8,20 g, 64,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), y se agregó una solución de cloruro de metileno (20 ml) de trifosgeno (3,10 g, 10,6 mmol) allí, seguido de agitación a 0°C durante 3 horas. A esta solución, se agregó 3-(5-aminopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo (7,90 g, 26,7 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante otras 12 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y luego se agregó allí acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (7,6 g).

MS (ESI) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>

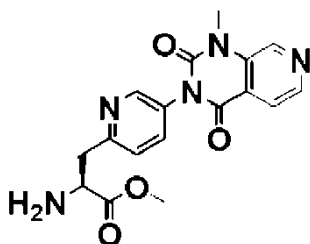
- (Paso 6) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo



- 20 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-3-[5-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (7,6 g) en N,N'-dimetilformamida (60 ml), y se agregó allí una solución acuosa (4,0 ml) de carbonato de potasio (0,60 g, 4,3 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución de reacción, se agregó éster metílico de ácido p-toluenosulfónico (4,4 g, 24 mmol) y carbonato de potasio (2,00 g, 14,4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml×3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (6,0 g, 84%).

- 30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 8,99 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>

- (Paso 7) 3-[5-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (M-39)

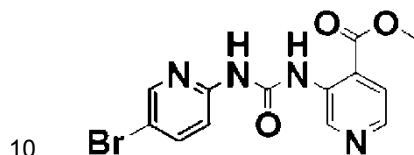


A N-(terc-butoxicarbonil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (6,00 g, 13,2 mmol), se agregó 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (M-39, 4,8 g, 93%).

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,25 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78-7,58 (m, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,61 (m 2H).; MS (ESI) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 98: Síntesis de M-40

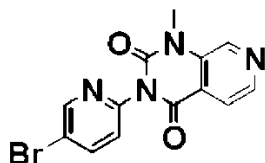
(Paso 1) 3-(((5-Bromopiridin-2-il)amino)carbonil)amino)isonicotinato de metilo



Se disolvió 3-aminoisonicotinato de metilo (4,80 g, 32,0 mmol) y diisopropiletilamina (8,20 g, 64,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), y se agregó una solución de cloruro de metileno (20 ml) de trifosgeno (3,10 g, 10,4 mmol) allí, seguido de agitación a 0°C durante 3 horas. A esta solución, se agregó 5-bromopiridina-2-amina (4,60 g, 26,6 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante otras 12 horas. Después de concentrada la solución de reacción a presión reducida, se agregó acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (6,2 g, 67%).

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

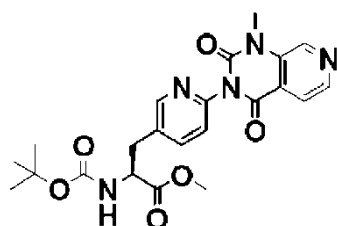
(Paso 2) 3-(5-Bromopiridin-2-il)-1-metilpirido[3,4-d]pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona



Se disolvió 3-(((5-bromopiridin-2-il)amino)carbonil)amino)isonicotinato de metilo (6,20 g, 17,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml), y se agregó una solución acuosa (4,0 ml) de carbonato de potasio (600 mg, 4,34 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución de reacción, se agregó éster metílico de ácido p-toluenosulfónico (4,40 g, 23,6 mmol) y carbonato de potasio (3,00 g, 21,7 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (5,2 g, 88%).

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

30 (Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo

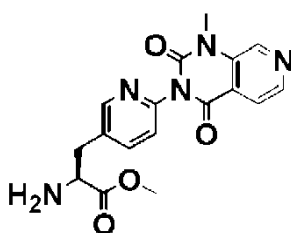


Una operación en la cual se calentó zinc (2,40 g, 36,7 mmol) a 200°C durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió tres veces, y luego se agregó allí solución de N,N'-dimetilformamida (5,0 ml) de dibromoetano (0,340 g, 1,82 mmol). Una operación en la cual la mezcla de reacción obtenida se calentó hasta 90°C

y luego se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió dos veces, y luego se agregó clorotrimetilsilano (40,0 mg, 0,364 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de N,N'-dimetilformamida (5,0 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (2,00 g, 6,08 mmol) se agregó gota a gota, seguido de agitación a 35°C durante 2,5 horas. Luego, se agregó 3-(5-bromopiridin-2-il)-1-metilpirido[3,4-d]pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona (2,60 g, 7,80 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (230 mg, 0,328 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (20 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (300 mg, 11%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

(Paso 4) 3-[6-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (M-40)

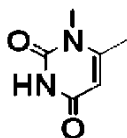


A N-(terc-butoxicarbonil)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (300 mg, 0,659 mmol), se agregó 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (5,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (M-40) (253 mg, 98%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 15,6, 8,0 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 100: Síntesis de M-42

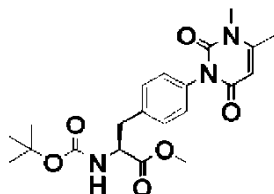
(Paso 1) 1,6-Dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Se disolvió 4-Metilenoaxetan-2-ona (8,0 g, 95 mmol) y N-metilurea (5,0 g, 68 mmol) en ácido acético (50 ml), seguido de agitación a 120°C durante 12 horas. Se removió el solvente a presión reducida. Al residuo obtenido se agregó acetato de etilo (50 ml) seguido de agitación durante 30 minutos. Después de filtrado el sólido precipitado, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema FTA/CH3CN) para obtener el compuesto del título (1,3 g, 14%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,59 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo

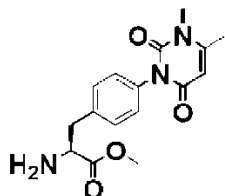


Se disolvió 1,6-Dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,3 g, 9,3 mmol) y N-(terc-butoxicarbonil)-4-(dihidroxiboril)-L-fenilalaninato de metilo (2,0 g, 6,2 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), y se agregó allí acetato de cobre(II) (3,0 g, 15 mmol) y trietilamina (6,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de

silíce (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 9,7%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,16 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

5 (Paso 3) 4-(3,4-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo ((M-42)

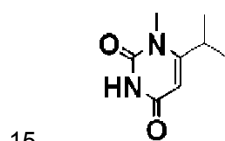


10 A N-(terc-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (250 mg, 0,599 mmol), se agregó 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (5,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (M-42) (150 mg, 71%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,35 (dd,  $J = 8,4, 5,6$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  318 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Ejemplo 101: Síntesis de M-43

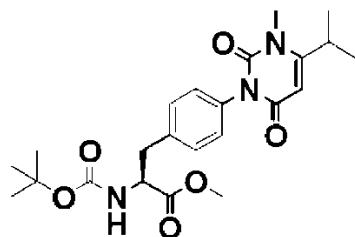
(Paso 1) 6-Isopropil-1-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona



15 Se disolvió 4-Metil-3-oxopentanoato de metilo (5,0 g, 35 mmol) y N-metilurea (1,9 g, 26 mmol) en ácido acético (50 ml), seguido de agitación a 120°C durante 12 horas. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de silíce (cloruro de metileno/acetato de etilo = 2:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 34%).

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,96 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

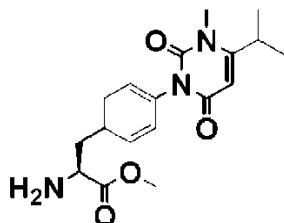
(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(4-isopropil-3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo



25 Se disolvió 6-isopropil-1-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,5 g, 8,9 mmol) y N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de metilo (1,5 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), y se agregó allí acetato de cobre(II) (3,0 g, 15 mmol) y trietilamina (3,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de silíce (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (352 mg, 17%) como un sólido blanco.

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

(Paso 3) 4-(4-isopropil-3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-43)

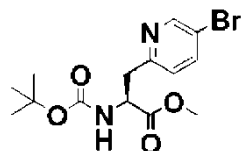


5 A N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-isopropil-3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (352 mg, 0,790 mmol), se agregó 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (10,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (M-43) (250 mg, 83%) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 346 (M+H) $^+$

Ejemplo 102: Síntesis de M-44

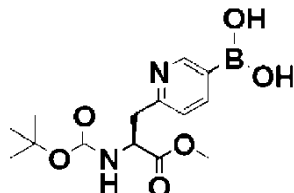
10 (Paso 1) 3-(5-Bromopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo



15 Una operación en la cual se calentó zinc (130 g, 2,00 mol) a 200°C durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió tres veces, y luego se agregó allí solución de N,N'-dimetilformamida (350 ml) de dibromoetano (10,0 g, 0,11 mol). Una operación en la cual la mezcla de reacción obtenida se calentó hasta 90°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente se repitió dos veces, y luego se agregó clorotrimetilsilano (3,00 g, 23,5 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de N,N'-dimetilformamida (250 ml) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (110 g, 0,330 mol) se agregó gota a gota, seguido de agitación a 35°C durante 2,5 horas. Luego, se agregó además 2,5-dibromopiridina (100 g, 0,420 mol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12,0 g, 17,0 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación a 70°C durante 20 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (200 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiró el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (65 g, 54%).

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12-2,97 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

(Paso 2) ácido (6-((2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-metoxi-3-oxopropil)piridin-3-il)borónico



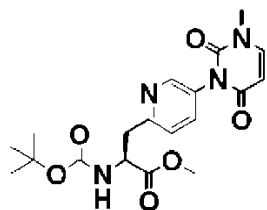
30 Se disolvió 3-(5-bromopiridin-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo (55,0 g, 153 mmol) y bis(pinacolato)diborano (58,5 g, 230 mmol) en N,N'-dimetilformamida (1,0 L), y se agregó allí [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (5,60 g, 7,68 mmol) y acetato de potasio (45,1 g, 461 mol), seguido de agitación a 95°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Luego el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 a 1:1).

35 El compuesto obtenido se disolvió en acetona (700 ml) y se agregó periodato de sodio (71,0 g, 330 mmol), acetato de amonio (25,0 g, 330 mmol), y agua (300 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 55 horas. Después de filtrar el líquido de reacción, el solvente se removió a presión reducida y se diluyó el residuo obtenido con agua. Después de la extracción con acetato de etilo (500 mlx3), los líquidos de extracción se combinaron, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de remover el solvente a presión reducida, el residuo se lavó con

éter de petróleo/acetato de etilo=10:1, y el sólido obtenido se filtró para obtener el compuesto del título (42,0 g, 85%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,90-8,84 (m, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

- 5 (Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[5-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo



- 10 Se disolvió 1-Metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (15,5 g, 123 mmol) y ácido (6-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metoxi-3-oxopropil)piridin-3-il)borónico (40,0 g, 123 mmol) en cloruro de metileno (800 ml), y se agregó allí acetato de cobre(II) (27,0 g, 148 mmol) 4A MS (30 g), y trietilamina (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (9,94 g, 20%) como un sólido blanco.

MS (ESI)  $m/z$  405 (M+H)<sup>+</sup>

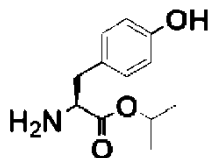
(Paso 4) 3-[5-(3-Metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (M-44)



- 15 A N-(terc-butoxicarbonil)-3-[5-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (4,20 g, 10,4 mmol), se agregó 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (M-44) (3,40 g, 95%) como un sólido blanco.
- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 a 7,49 (m, 2H), 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46 a 4,43 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 a 3,38 (m, 2H), 3,24 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  305 (M+H)<sup>+</sup>

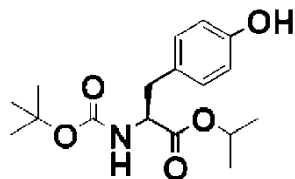
Ejemplo 103: Síntesis de M-45

(Paso 1) L-Tirosinato de isopropilo



- 25 Se disolvió L-Tirosina (100 g, 552 mmol) en 2-propanol (1,00 L), y luego se agregó ácido sulfúrico concentrado (60 ml) allí, seguido de agitación a 80°C durante 2 días. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y luego se agregó al residuo una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado seguido de agitación. El sólido obtenido se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (129 g, 85%) como un sólido blanco.
- 30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  224 (M+H)<sup>+</sup>

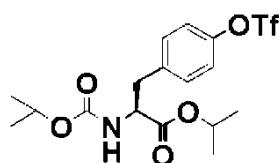
(Paso 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-L-tirosinato de isopropilo



Se disolvió L-tirosinato de isopropilo (120 g, 538 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 L) y se agregó di-terc-butildicarbonato (123 g, 565 mmol) y trietilamina (80 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (174 g, 91%).

MS (ESI) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>

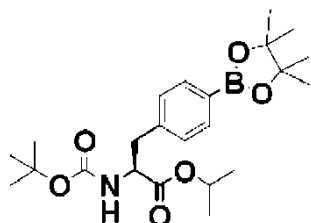
(Paso 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonyl]-L-tirosinato de isopropilo



Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosinato de isopropilo (170 g, 526 mmol) en cloruro de metileno (1,2 L). Después de enfriar la mezcla hasta 0°C, se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (148 g, 526 mmol), y piridina (200 ml), gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua (800 ml), y luego se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (800 ml), agua (800 ml), 1 N ácido clorhídrico (800 ml), y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (214 g, 89%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7,28-7,19 (m, 4H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (q, J = 8,4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>

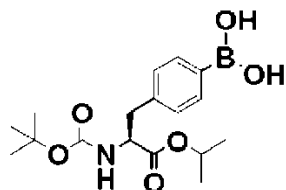
(Paso 4) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxab orolan-2-il)-L-fenilalaninato de isopropilo



Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonyl]-L-tirosinato de isopropilo (230 g, 505 mmol) y bis(pinacolato)diborano (192 g, 758 mmol) en N,N'-dimetilformamida (1,0 L), y se agregó allí [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (18,5 g, 25,3 mmol) y acetato de potasio (149 g, 1,52 mol), seguido de agitación a 95°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del título (180 g, 82%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,34 (s, 12H), 1,24 (t, J = 6,0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 5) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(dihidroxoboril)-L-fenilalaninato de isopropilo

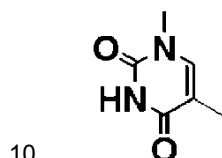


Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxab orolan-2-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (71,4 g, 165 mmol) en acetona (700 ml) y se agregó periodato de sodio (71,0 g, 330 mmol), acetato de amonio (25,0 g, 330

5 mmol), y agua (300 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de filtrar el líquido de reacción, el solvente se removió a presión reducida y se diluyó el residuo obtenido con agua. Después de la extracción con acetato de etilo (500 mlx3), los líquidos de extracción se combinaron, y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se removió a presión reducida, el residuo se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo=10: 1, y el sólido obtenido se filtró para obtener el compuesto del título (45,8 g, 79%).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$ : 7,98 (s, 2H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,20-1,05 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 252 (M+H-boc) $^+$

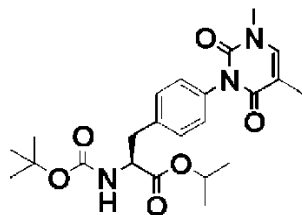
(Paso 6) 1,5-Dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona



15 Se agitó 5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (33,8 g, 268 mmol), bis(trimetilsilil)amina (550 ml), y se agitó clorotrimetilsilano (55,0 ml) a 130°C durante 5 horas. Luego, la mezcla se enfrió hasta 60°C, y se agregó allí yoduro de metilo (200 ml, 3,2 mol), seguido de agitación a 60°C durante otras 30 horas. Después de enfriar hasta 0°C, se agregó ácido acético (500 ml), seguido por agitación. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y se agregó allí 2-propanol (1,6 L) seguido de agitación vigorosa. El sólido obtenido por filtración se purificó por recristalización a partir de agua (500 ml) para obtener el compuesto del título (25,1 g, 67%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  11,24 (br, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 141 (M+H) $^+$

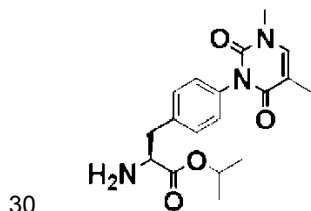
(Paso 7) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo



25 Se disolvió 1,5-Dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (15,0 g, 107 mmol) y N-(terc-butoxicarbonil)-4-(dihidroxiboril)-L-fenilalaninato de metilo (37,6 g, 107 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), y se agregó allí acetato de cobre(II) (19,5 g, 107 mmol) y trietilamina (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (3,4 g, 7%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,28 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 363 (M+H+17(NH3)-boc) $^+$

(Paso 8) 4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo ((M-45))



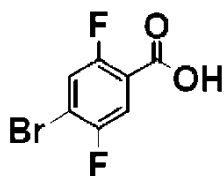
A N-(terc-butoxicarbonil)-4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihid ropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (6,0 g, 15 mmol), se agregó 3 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (100 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (M-45) (2,66 g, 91%) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H}$  NMR (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (t, J = 4,8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 346 (M+H) $^+$



## Ejemplo 104: Síntesis de M-46

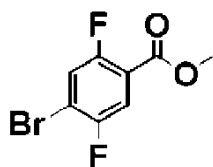
(Paso 1) Ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico



- 5 Se disolvió 1,4-Dibromo-2,5-difluorobenceno (51,2 g, 188 mmol) en 1,2-dietoxietano (400 ml), y se agregó lentamente una solución 2,5 M de n-butilitio/hexano (76,0 ml, 190 mmol) gota a gota allí a  $-78^{\circ}\text{C}$  en presencia de gas nitrógeno. Después de agitar la solución de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, se agregó hielo seco allí, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de elevarse gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente, se agregó agua (200 ml) al líquido de reacción. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 10% de solución de carbonato de sodio acuoso (200 ml $\times$ 2). Luego, las capas acuosas obtenidas se combinaron, y se hicieron ácidas por ajuste con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado amarillo se filtró y secó para obtener el compuesto del título (30,0 g, 67%).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,90-7,87 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 191 (M+H-44) $^+$

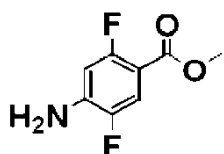
(Paso 2) 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo



- 15 Se disolvió ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (30,0 g, 127 mmol) en acetato de etilo (500 ml). Después de enfriar la mezcla hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , se agregó allí una solución de diazometano. El líquido de reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (25,0 g, 78%).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,93-7,89 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

(Paso 3) 4-Amino-2,5-difluorobenzoato de metilo

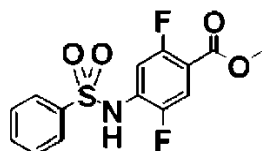


- 25 Se disolvió 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (25,0 g, 99,6 mmol) y se disolvió BINAP (1,86 g, 3,00 mmol) en tolueno (500 ml). A la solución, se agregó acetato de paladio(II) (672 mg, 3,00 mmol), carbonato de cesio (52,0 g, 160 mmol), y benzofenona imina (25,3 g, 140 mmol), seguido de agitación a  $110^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de Celite, seguido de lavado con acetato de etilo. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida.

- 30 El compuesto obtenido se disolvió en agua (30 ml) y tetrahidrofurano (80 ml), y se agregó ácido clorhídrico concentrado (30 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró para obtener un sólido blanco. Además, el filtrado se concentró a presión reducida hasta precipitarse un sólido blanco. El sólido obtenido se filtró. Estos sólidos blancos se combinaron y secaron hasta obtener el compuesto del título (9,8 g, 53% sobre dos pasos).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,53-7. 49 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 188 (M+H) $^+$

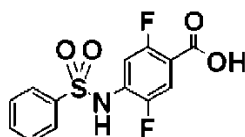
(Paso 4) 2,5-Difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoato de metilo



5 Se disolvió 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (20,0 g, 107 mmol) en cloruro de metileno (200 ml), y se agregó cloruro de bencenosulfonilo (37,8 g, 214 mmol) y piridina (67,0 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Luego, el pH del residuo obtenido se ajustó hasta 1,0 agregando ácido clorhídrico 6 N allí. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y cloruro de metileno y se secó para obtener el compuesto del título (21,0 g, 60%).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  11,1 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 326 (M-1)

(Paso 5) Ácido 2,5-difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoico (M-46)

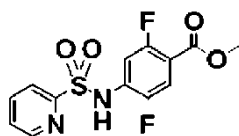


10 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoato de metilo (21,0 g, 64,2 mmol) en una solución de hidróxido de litio acuoso saturado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH del líquido de reacción se ajustó hasta menos de 6,0 agregando allí 8 N ácido clorhídrico, y el sólido blanco obtenido se filtró y secó para obtener el compuesto del título (19,2 g, 95%).

15  $^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 400 MHz) :  $\delta$  7,92-7,90 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 312 (M-1)

Ejemplo 105: Síntesis de M-47

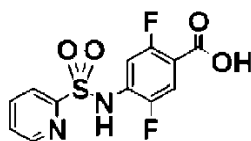
(Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[(piridin-2-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo



20 Se disolvió 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,99 mmol) <véase (Paso 3) del Ejemplo 104>, piridina-2-sulfonamida (262 mg, 1,66 mmol), carbonato de potasio (683 mg, 4,94 mmol), diisopropiletilamina (72,0 mg, 0,82 mmol), y yoduro de cobre(I) (26,0 mg, 0,140 mmol) en acetonitrilo, seguido de agitación a 140°C durante 2 horas bajo irradiación por microondas. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (160 mg, 29%).

25 MS (ESI) m/z 327 (M-1)

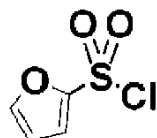
(Paso 2) Ácido 2,5-difluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoico (M-47)



30 El 2,5-difluoro-4-[(piridin-2-ilsulfonil) amino]benzoato de metilo (2,30 g, 7,00 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), y se agregó una solución de hidróxido de litio acuoso 6 N (20 ml) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH del líquido de reacción se ajustó hasta un intervalo de 4,0 a 5,0 agregando allí 4 N ácido clorhídrico, y el sólido amarillo precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (2,05 g, 93%).

$^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 315 (M+H) $^+$  Ejemplo 106: Síntesis de M-48

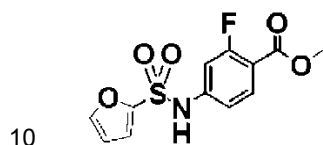
(Paso 1) Cloruro de furan-2-sulfonilo



35

- 5 Se disolvió furano (3,67 g, 53,9 mmol) en dietil éter (50 ml). Después de enfriar la solución hasta 0°C, se agregó gota a gota lentamente una solución de t-butilitio/hexano (1,3 mol/l, 50 ml), seguido de agitación durante 15 minutos. Se agregó dióxido de azufre al líquido de reacción seguido de agitación durante otros 15 minutos. Posteriormente, se agregó N-clorosuccinimida (8,65 g, 64,8 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con agua. Después de la extracción con acetato de etilo (100 mlx2), los líquidos de extracción se combinaron, y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el solvente se removió a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 1:5) para obtener el compuesto del título (3,2 g, 36%).

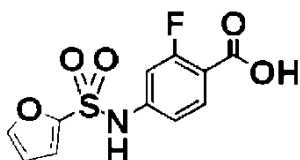
(Paso 2) 2-Fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo sometiendo cloruro de furan-2-sulfonilo y 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,48 (s, 1H), 8,00 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,69-6,68 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

- 15 (Paso 3) Ácido 2-Fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoico (M-48)

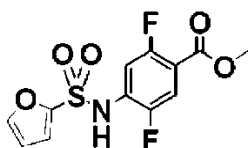


El compuesto del título (M-48) se obtuvo sometiendo 2-fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 3,6, 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 107: Síntesis de M-49

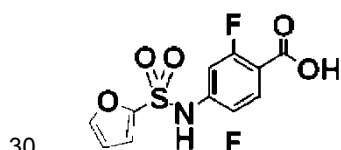
(Paso 1) 2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo



- 25 El compuesto del título (800 mg, 34%) se obtuvo como un sólido gris sometiendo 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (1,40 g, 7,48 mmol) <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> y cloruro de furan-2-sulfonilo (3,00 g, 18,0 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 106> al mismo método que en (Paso 4) del Ejemplo 04.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,71-6,66 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) Ácido 2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoico (M-49)

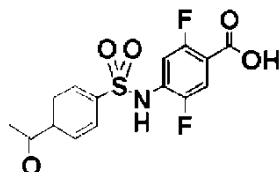


El compuesto del título (M-49) (600 mg, 79%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo (800 mg, 2,52 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 7,74 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 14,4, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 108: Síntesis de M-50

(Paso 1) Ácido 4-[[4-Acetilfenil)sulfonil]amino]-2,5-difluorobenzoico (M-50)

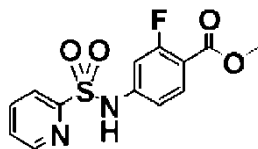


5 A cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (700 mg, 3,21 mmol) y 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (600 mg, 3,21 mmol) se agregó diclorometano (10 ml) y piridina (5,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida el residuo se suspendió en 1,4-dioxano (5,0 ml), y se agregó una solución 2 N de hidróxido de litio acuoso (3,20 ml, 6,40 mmol) gota a gota allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante

10 la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se concentró a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (390 mg, 34% sobre dos pasos).

## Ejemplo 109: Síntesis de M-51

(Paso 1) 2-fluoro-4-[(piridin-2-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo

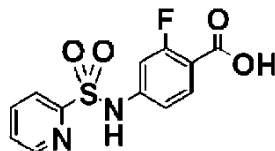


15 Se disolvió 4-Piridinatiol (16,7 g, 15,0 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (110 ml) y agua (30 ml). Después de enfriar la solución hasta 0°C, se inyectó gas cloro durante 1 hora. El líquido de reacción se vertió en hielo (80,0 g) y luego se neutralizó lentamente agregando carbonato de hidrógeno sódico. Enfriando la solución hasta 5 a 10°C, la extracción se condujo con cloruro de metileno (150 ml×3), y los líquidos de extracción se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, enfriando el líquido combinado hasta 5 a 10°C, el solvente se removió a presión reducida.

20 El compuesto obtenido se disolvió en cloruro de metileno, y la solución se enfrió hasta -10°C. Luego, se agregó una solución de cloruro de metileno (200 ml) de 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (16,9 g, 100 mmol) y piridina (10 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con 0,1 N de ácido clorhídrico (200 ml×2). Entonces, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (12,4 g, 40%).

MS (ESI) m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>

30 (Paso 2) Ácido 2-fluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoico (M-51)

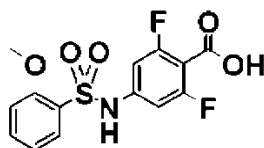


El compuesto del título (M-51) (10,5 g, 92%) se obtuvo sometiendo 2-fluoro-4-[(piridin-2-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo (12,0 g, 38,7 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,79 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 110: Síntesis de M-52

(Paso 1) Ácido 2,6-difluoro-4-[[2-metoxifenil]sulfonil]amino]benzoico (M-52)

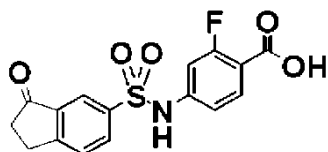


5 A cloruro de 5-bromo-2-metoxi-bencenosulfonilo (500 mg, 1,76 mmol) y 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (395 mg, 2,11 mmol) se agregó diclorometano (12 ml) y piridina (427  $\mu$ l, 5,28 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 2 N, agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en etanol (5,0 ml) y DMF (5,0 ml), y se agregó 10% Pd/C (50 mg) allí, seguido de agitación durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a 3 atm. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida y se agregó allí tetrahidrofurano (5,0 ml) y agua (1,0 ml). Luego, una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml) se agregó gota a gota allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se concentró a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título.

15 MS (ESI) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 111: Síntesis de M-53

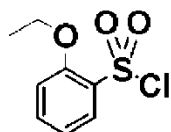
(Paso 1) Ácido 2-Fluoro-4-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]sulfonil]amino]benzoico (M-53)



20 A cloruro de 3-oxo-indano-5-sulfonilo (500 mg, 2,17 mmol) y ácido 4-amino-2-fluorobenzenocarboxílico (336 mg, 2,17 mmol) se agregó diclorometano (10 ml) y piridina (5,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrada la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo obtenido por HPLC de fase inversa ( $H_2O$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $CH_3CN$ ) seguido de liofilización para obtener el compuesto del título (412 mg, 54%).

## Ejemplo 112: Síntesis de M-54

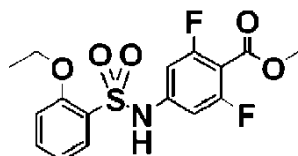
25 (Paso 1) Cloruro de 2-etoxibencenosulfonilo



30 Se disolvió tetrametilendiamina (15,2 g, 101 mmol) en dietil éter (200 ml). Después de enfriar la solución hasta 0°C, se agregó allí n-butillitio (2,5 mol/l, 40,0 ml, 100 mmol), seguido de agitación durante 5 minutos. A este líquido de reacción, se agregó etoxibenceno (11,0 g, 87,1 mmol), seguido de agitación durante otra 1 hora. El líquido de reacción se enfrió hasta -78°C y se agregó dióxido de azufre con una jeringa durante 30 minutos. Después, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. A este líquido de reacción, se agregó cloruro de tionilo (8,80 ml, 110 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El líquido de reacción se diluyó con éter dietílico, y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Luego, la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,1 g, 42%).

35

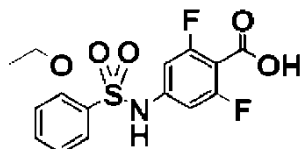
(Paso 2) 4-[[2-etoxifenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



El compuesto del título (1,4 g, 71%) se obtuvo sometiendo 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,00 g, 5,34 mmol) y cloruro de 2-etoxifenilsulfonilo (3,00 g, 13,6 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 3H).

- 5 (Paso 3) Ácido 4-[[2-(2-etoxifenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoico (M-54)

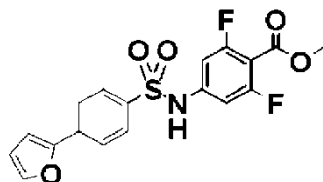


El compuesto del título (M-54) (1,05 g, 78%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-[[2-(2-etoxifenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,40 g, 3,77 mmol) al mismo método que en el (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 10  $^1\text{H}$  NMR (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  7,86 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,66 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 356 (M-H)

Ejemplo 113: Síntesis de M-55

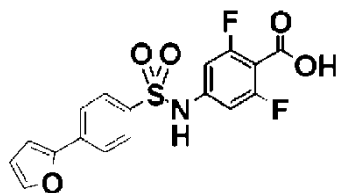
(Paso 1) 2,6-Difluoro-4-[[4-(2-furil)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



- 15 El compuesto del título (1,00 g, 77%) se obtuvo como un sólido marrón sometiendo 2,6-difluoro-4-[[4-(2-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 2) del Ejemplo 8> (1,50 g, 3,31 mmol) y ácido 2-furilborónico (556 mg, 4,97 mmol) al mismo método que en el Ejemplo 20.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,3(s, 1H), 7,90 (s, 4H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H), 3,55 (s, 3H).

- 20 (Paso 2) Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-(2-furil)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-55)

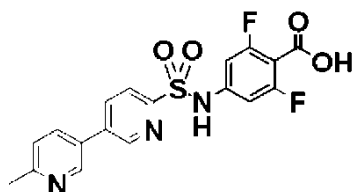


El compuesto del título (839 mg, 88%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,6-difluoro-4-[[4-(2-furil)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (1,00 g, 2,50 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,84-7,78 (m, 4H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,51-6,49 (m, 1H); MS (ESI) m/z 378 (M-1)

Ejemplo 114: Síntesis de M-56

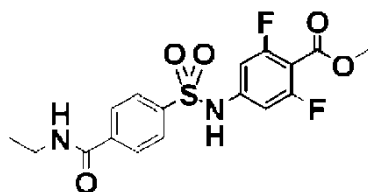
(Paso 1) Ácido 2,6-difluoro-4-[[6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il]sulfoni]amino]benzoico (M-56)



Se agregó secuencialmente 2,6-difluoro-4-[[5-yodopiridin-2-il]sulfonylamino]benzoato de metilo (52 mg, 0,11 mmol) <véase (Paso 3) del Ejemplo 120>, ácido 2-metil-piridina-5-borónico (34 mg, 0,22 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,011 mmol), 1,4-dioxano (4,0 ml), y una solución 1 N de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso (1,0 ml). La solución de reacción se desgasificó y agitó a 80°C durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se agregó allí tetrahidrofurano (2,0 ml) y agua (0,50 ml). Luego, se agregó gota a gota allí una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0,50 ml), seguido de agitación a 50°C. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, y se concentró a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener una sal TFA (52 mg, 91% sobre dos pasos) del compuesto del título.

10 Ejemplo 115: Síntesis de M-57

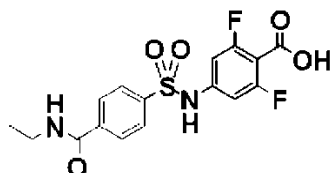
(Paso 1) 4-[[4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



15 Al ácido 4-[[3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonylbenzoico (1,5 g, 4,0 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 11>, se agregó cloruro de tionilo (40 ml), seguido de agitación a 75°C durante 4 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se disolvió el concentrado en cloruro de metileno (30 ml). Clorhidrato de etilamina (648 mg, 8,00 mmol), y trietilamina (8,00 ml) se agregaron allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (0,85 g, 53%).

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 7,97-7,92 (m, 4H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) Ácido 4-[[4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoico (M-57)

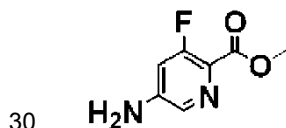


25 El compuesto del título (M-57) (1,12 g, 90%) se obtuvo sometiendo 4-[[4-[(etilamino)carbonil]fenil]sulfonylamino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,30 g, 3,30 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 7,98-7,92 (m, 4H), 6,80 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 385 (M+H)<sup>+</sup>

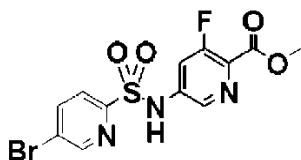
Ejemplo 116: Síntesis de M-58

(Paso 1) 5-Amino-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título (19,0 g, 49% sobre tres pasos) se obtuvo sometiendo ácido 5-bromo-3-fluoropiridina-2-benzoico (50,0 g, 227 mmol) a los mismos métodos que en el (Paso 1), (Paso 2), y (Paso 3) del Ejemplo 104.

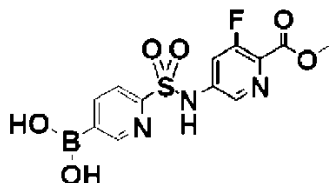
(Paso 2) 5-[[5-Bromopiridin-2-il]sulfonylamino]-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



Se disolvió 5-amino-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (5,30 g, 31,2 mmol) y cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo (12,0 g, 46,8 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 7> en cloruro de metileno (350 ml) y se agregó piridina (20 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el pH se ajustó hasta 4,0 agregando 4 N ácido clorhídrico, seguido de agitación durante 10 minutos. Además, se agregó cloruro de metileno (100 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró y secó para obtener el compuesto del título (6,0 g, 49%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 390 y 392 (M+H)<sup>+</sup>

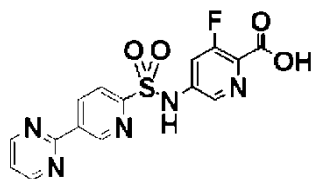
(Paso 3) Ácido [6-({[5-fluoro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il]amino}sulfonil)piridin-3-il]borónico



Se disolvió 5-{{[5-bromopiridin-2-il]sulfonil}amino}-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (6,00 g, 15,4 mmol) y bis(pinacolato)diborano (4,70 g, 18,5 mmol) en N,N'-dimetilformamida (150 ml), y se agregó allí [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (338 mg, 0,460 mmol) y acetato de potasio (4,50 g, 46,3 mmol), seguido de agitación a 85°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno cuatro veces. Las capas orgánicas se combinaron, concentraron a y se diluyeron con agua. El sólido obtenido se filtró y secó para obtener el compuesto del título (4,8 g, 88%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 4) Ácido 3-Fluoro-5-{{[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonil}amino} piridina-2-carboxílico (M-58)

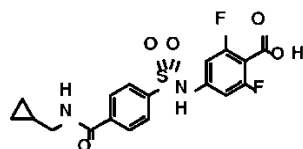


Se disolvió ácido [6-({[5-Fluoro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il]amino} sulfonil)piridin-3-il]borónico (4,80 g, 13,5 mmol) y 2-bromopirimidina (4,30 g, 27,0 mmol) en N,N'-dimetilformamida (150 ml) y agua (60 ml), y se agregó allí [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (989 mg, 1,35 mmol) y carbonato de sodio (4,30 g, 40,6 mmol), seguido de agitación a 95°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Luego, el pH se ajustó hasta 5,0 agregando ácido clorhídrico 6 N. El sólido blanco precipitado se filtró y secó para obtener un clorhidrato (720 mg, 13%) del compuesto del título (M-58).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 4,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 117: Síntesis de M-59

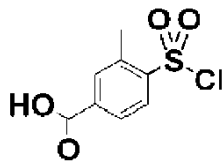
(Paso 1) Ácido 4-{{[4-{{(Ciclopropilmetil)amino}carbonil}fenil}sulfonil]amino}-2,6-difluorobenzoico



Se suspendió ácido 4-{{[3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino}sulfonil}benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (68 mg, 0,20 mmol) y ciclopropilmetilamina (7,1 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y se agregó HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), HOAt (20,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (28 µl, 0,20 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y luego se agregó allí una solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (27,6 mg, 67% sobre dos pasos). Ejemplo 118: Síntesis de M-60



(Paso 1) Ácido 4-(clorosulfonil)-3-metilbenzoico

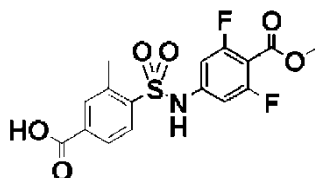


5 Se disolvió ácido 4-Amino-3-metilbenzoico (15,0 g, 0,933 mol) en ácido clorhídrico concentrado (60 ml) y ácido acético glacial (20 ml), y la solución se enfrió hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Luego, se agregó gota a gota allí una solución acuosa (20 ml) de nitrito de sodio (10,0 g, 0,149 mol), seguido de agitación a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos, para obtener una sal diazonio. Otro recipiente de reacción se llenó con ácido acético glacial (480 ml) y dióxido de azufre (gas) se burbujeó allí durante 30 minutos. Al líquido de reacción, se agregó cloruro de cobre (II) (8,0 g) y se burbujeó dióxido de azufre (gas) durante otros 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta  $-30^{\circ}\text{C}$  y la solución antes descrita de la sal diazonio se agregó lentamente gota a gota allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 Después de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el sólido precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (5,1 g, 22%).

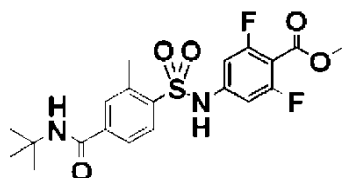
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) :  $\delta$  8,23-8,13 (m, 3H), 2.89 (s, 3H).

(Paso 2) Ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonil)-3-metilbenzoico



15 El compuesto del título (610 mg, 14%) se obtuvo sometiendo ácido 4-(clorosulfonil)-3-metilbenzoico (4,17 g, 17,8 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104. MS (ESI)  $m/z$  386 (M+H) $^+$

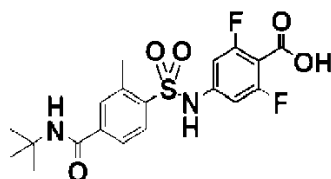
(Paso 3) 4-([4-[(terc-Butilamino)carbonil]-2-metilfenil]sulfonil) amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



20 Se disolvió ácido 4-([3,5-Difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonil)-3-metilbenzoico (610 mg, 1,58 mmol) en cloruro de tionilo (80 ml), seguido de agitación a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 3,5 horas. El solvente de reacción se removió a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en cloruro de metileno (anhidro) (40ml), y se agregó allí t-butilamina (10ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido blanco obtenido se filtró y además el sólido se agitó en ácido clorhídrico 6 N (50 ml) durante 30 minutos, se filtró, y secó para obtener el compuesto del título (615 mg, 73%).

25  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,57 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 6,79 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  441 (M+H) $^+$

(Paso 4) Ácido 4-([4-[(terc-Butilamino)carbonil]-2-metilfenil]sulfonil) amino]-2,6-difluorobenzoico (M-60)

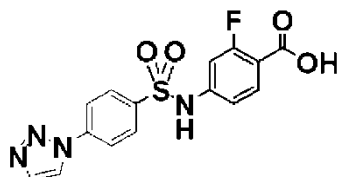


30 El compuesto del título (M-60) (483 mg, 96%) se obtuvo sometiendo 4-([4-[(terc-butilamino)carbonil]-2-metilfenil]sulfonil) amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (615 mg, 1,17 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 300 MHz) :  $\delta$  8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  425 (M-1)

## Ejemplo 119: Síntesis de M-61

(Paso 1) Ácido 2-fluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil]sulfonylamino)benzoico (M-61)

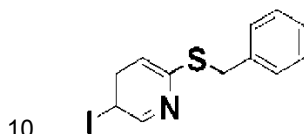


5 El compuesto del título (M-61) (1,2 g, 13%) se obtuvo sometiendo 2-fluoro-4-[[4-(4-yodofenil)sulfonyl]amino]benzoato de metilo (10,3 g, 23,1 mmol) al mismo método del Ejemplo 15 a 18.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,64 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 8,10 (m, 4H), 7,93 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,83 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  363,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

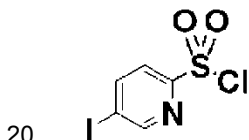
## Ejemplo 120: Síntesis de M-62

(Paso 1) 2-(Benciltio)-5-yodopiridina



10 Se disolvió 2-Cloro-5-yodopiridina (9,30 g, 75,0 mmol) en  $\text{N,N}'$ -dimetilformamida (120 ml). Después de enfriar la solución hasta  $0^\circ\text{C}$ , se agregó 60% hidruro de sodio (3,8 g, 95 mmol), seguido de agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. A este líquido de reacción, se agregó una solución de  $\text{N,N}'$ -dimetilformamida (30 ml) de fenilmetanotiol (15 g, 63 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, el líquido de reacción se diluyó con agua seguido de extracción con acetato de etilo (200 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,4 g, 90%).

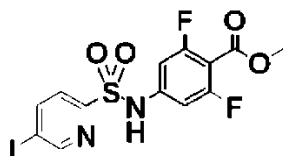
15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,64 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,33-7,23 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,39 (s, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  328 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> (Paso 2) Cloruro de 5-yodopiridina-2-sulfonyl



20 Se suspendió 2-(benziltio)-5-yodopiridina (11,3 g, 35,0 mmol) en una mezcla de solvente de ácido acético (75 ml) y agua (25 ml), y se agregó  $\text{N}$ -clorosuccinimida (18,4 g, 138 mmol) a este, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó el líquido de reacción con agua, seguido de extracción con cloruro de metileno (100 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con una solución 3 N de hidróxido de sodio acuoso (80 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se removió el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 25%) como un sólido blanco.

25

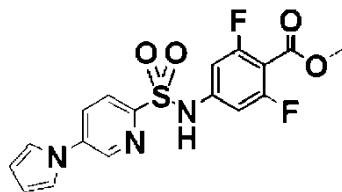
(Paso 3) 2,6-Difluoro-4-[[5-(5-yodopiridin-2-yl)sulfonyl]amino]benzoato de metilo



30 El compuesto del título (3,0 g, 69%) se obtuvo sometiendo cloruro de 5-yodopiridina-2-sulfonyl (5,1 g, 17 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,58 (br, 1H), 9,00 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,53 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  455 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup>

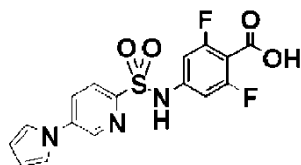
(Paso 4) 2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo



El compuesto del título (0,80 g, 31%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,6-difluoro-4-({[5-yodopiridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (3,0 g, 6,6 mmol) al mismo método del Ejemplo 10.

5 MS (ESI) m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 5) Ácido 2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoico (M-62)

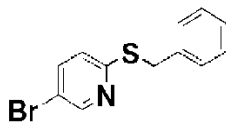


El compuesto del título (M-62) (306 mg, 79%) se obtuvo sometiendo 2,6-difluoro-4-({[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo (400 mg, 1,01 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

10 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 378 (M-1)

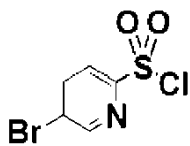
Ejemplo 121: Síntesis de M-63

(Paso 1) 2-(Benciltio)-5-bromopiridina



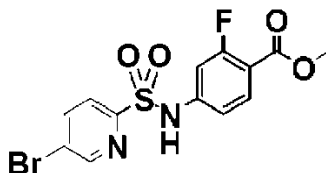
15 El compuesto del título (143 g, 80%) se obtuvo sometiendo cloruro de 2-cloro-5-bromopiridina (123 g, 640 mmol) al mismo método del (Paso 1) del Ejemplo 120.

(Paso 2) Cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo



20 El compuesto del título (4,70 g, 21%) se obtuvo sometiendo cloruro de 2-(benciltio)-5-bromopiridina (25,0 g, 90,0 mmol) al mismo método del (Paso 2) del Ejemplo 120.

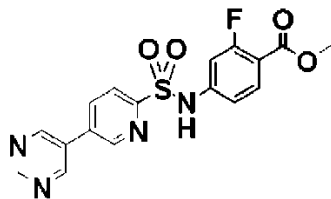
(Paso 3) 4-({[5-Bromopiridin-2-il]sulfonil}amino)-2-fluorobenzoato de metilo



El compuesto del título (3,97 g, 85%) se obtuvo sometiendo cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo (4,70 g, 18,0 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>

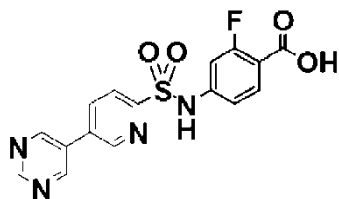
(Paso 4) 2-Fluoro-4-[[[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfonyl]amino]benzoato de metilo



5 Se disolvió 4-[[[(5-bromopiridin-2-il)sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoato de metilo (4,20g, 10,8mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (2,70g, 17,8 mmol) en N,N'-dimetilformamida (50 ml) y agua (10 ml), y se agregó allí [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (366 mg, 0,500 mmol) y carbonato de sodio (2,50 g, 23,6 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. Se enfrió el líquido de reacción hasta temperatura ambiente y se agregó el acetato de etilo allí para extracción. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2 a 1:10) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 55%).

MS (ESI) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 5) Ácido 2-Fluoro-4-[[[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfonyl]amino]benzoico (M-63)

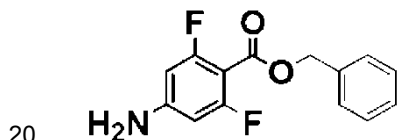


15 El compuesto del título (M-63) (1,38 g, 90%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2-fluoro-4-[[[(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfonyl]amino]benzoato de metilo (1,6 g, 4,1 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,47 (s, 1H), 9,27 (s, 3H), 9,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).; MS (ESI) m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 122: Síntesis de M-64

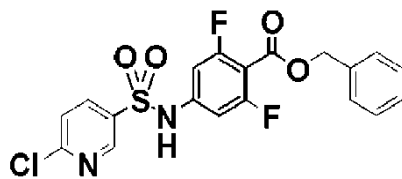
(Paso 1) 4-Amino-2,6-difluorobenzoato de bencilo



20 Se disolvió ácido 4-amino-2,6-difluorobenzoico (101 g, 0,583 mol) en acetonitrilo (400 ml), y se agregó carbonato de potasio (81,0 g, 0,586 mol) y bromuro de bencilo (100 g, 0,585 mol) allí, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Se diluyó el líquido de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (150 ml). Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (115 g, 75%).

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,46-7,27 (m, 5H), 6,18-6,13 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,23 (s, 2H).

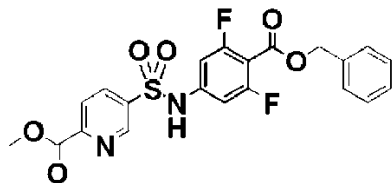
(Paso 2) 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)sulfonyl]amino]-2,6-benzoato de bencilo



El compuesto del título (51,0 g, 64%) se obtuvo sometiendo 4-amino-2,6-difluorobenzoato de bencilo (48,0 g, 0,182 mol) y cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonyl (57,0 g, 0,269 mol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

30 MS (ESI) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>

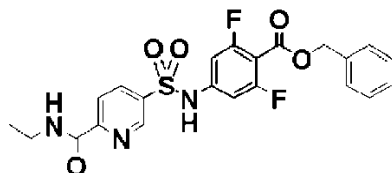
(Paso 3) 5-[[4-[(Benciloxi)carbonil]-3,5-difluorofenil]amino]sulfonil]piridina-2-carboxilato de metilo



Se disolvió 4-[[6-(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]amino]-2,6-benzoato de bencilo (43,8 g, 99,8 mmol) en metanol (200 ml), y se agregó dicloruro trans-bis(benzonitrilo)paladio(II) (4,80 g, 13,0 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (10,0 g, 25,0 mmol) y trietilamina (20,2 g, 0,200 mol) allí, seguido de agitación a 120°C durante 18 horas en presencia de monóxido de carbono (80psi). Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (27,0 g, 59%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,6 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 6,88 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>

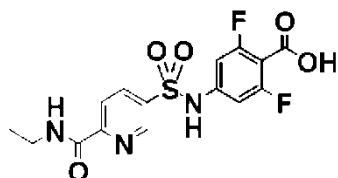
(Paso 4) 4-[[6-[(Etilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de bencilo



5-[[4-[(benciloxi)carbonil]-3,5-difluorofenil]amino]sulfonil]piridina-2-carboxilato de metilo (8,50 g, 18,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40ml), y se agregó allí una solución 2 N de etilamina tetrahidrofurano (27,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Se removió el solvente a presión reducida y se agregó n-hexano (50 ml) al residuo. Después de agitar durante 10 minutos, el sólido obtenido se filtró y secó para obtener el compuesto del título (6,8 g, 78%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,03-9,02 (m, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 6,58 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 1,30 (t, J = 8,4 Hz, 3H).

(Paso 5) Ácido 4-[[6-[(Etilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoico (M-64)

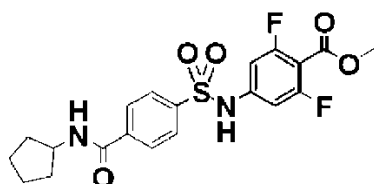


Se disolvió 4-[[6-[(etilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de bencilo (6,80 g, 14,3 mmol) en metanol (150 ml), y se agregó allí 10% de carbono paladio (2,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días en presencia de gas hidrógeno. Se filtró el líquido de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Luego, se agregó n-hexano (30 ml) al residuo obtenido seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (M-64) (3,4 g, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,46 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 123: Síntesis de M-65

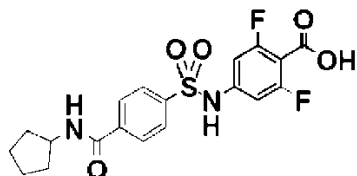
(Paso 1) 4-[[4-[(ciclopentilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo



El compuesto del título (1,4 g, 47%) se obtuvo sometiendo ácido 4-([3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl) benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (2,5 g, 4,0 mmol) al mismo método del (Paso 2) del Ejemplo 11.

MS (ESI) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 (Paso 2) Ácido 4-([4-[(ciclopentilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-65)

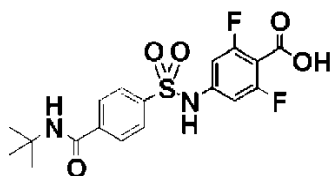


El compuesto del título (M-65) (990 mg, 74%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-([4-[(ciclopentilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,4 g, 3,2 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 7,98-7,92 (m, 4H), 6,83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 124: Síntesis de M-66

- (Paso 1) Ácido 4-([4-[(terc-Butilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-66)

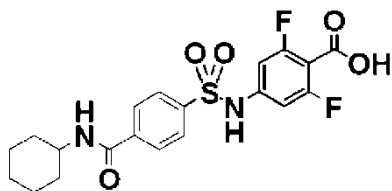


- 15 El compuesto del título (M-66) (14,0 g, 74% sobre dos pasos) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo ácido 4-([3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl) benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (17,0 g, 45,8 mmol) a un método que incluye los mismo dos pasos que el (Paso 2) del Ejemplo 11 y del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 Ejemplo 125: Síntesis de M-67

- (Paso 1) Ácido 4-([4-[(ciclohexilamino)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]-2,6-difluorobenzoico (M-67)

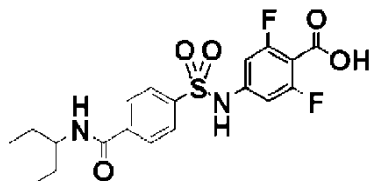


El compuesto del título (M-67) (600 mg, 34% sobre dos pasos) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo ácido 4-([3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl) benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (1,5 g, 4,0 mmol) a un método que incluye los mismo dos pasos que el (Paso 2) del Ejemplo 11 y del (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) : δ 7,97-7,90 (m, 4H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,33-3,10 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 5H).; MS (ESI) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 126: Síntesis de M-68

(Paso 1) Ácido 4-[[4-[[[(1-Etilpropil)amino]carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoico (M-68)

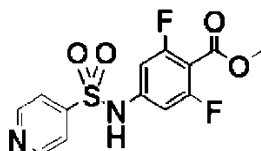


- 5 El compuesto del título (M-68) (570 mg, 31% sobre dos pasos) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo ácido 4-[[3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonil] benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (1,5 g, 4,0 mmol) a un método que incluye los mismo dos pasos que el (Paso 2) del Ejemplo 11 y del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,95-7,90 (m, 4H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 427 (M+H) $^+$

## Ejemplo 127: Síntesis de M-69

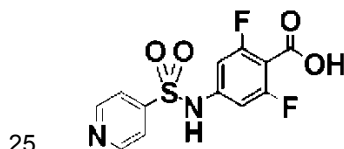
- 10 (Paso 1) 2,6-Difluoro-4-[(piridin-4-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo



- 15 Se disolvió Piridina-4-tiol (16,7 g, 150 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (110 ml) y agua (30 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se burbujeó gas cloro durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con agua helada (75 g) y se neutralizó agregando gradualmente carbonato de hidrógeno sódico. Después de la extracción con cloruro de metileno (150 mlx3) enfriado hasta 5 a 10°C, las capas orgánicas se combinaron, y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el cloruro de sulfonilo correspondiente. En otro recipiente de reacción, se disolvió 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (16,9 g, 90,3 mmol) y piridina (10 ml) en cloruro de metileno (200 ml). Después de enfriar hasta -10°C, la solución antes descrita de cloruro de sulfonilo en cloruro de metileno se agregó allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (200 mlx2), y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =2:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (11,2 g, 38% sobre dos pasos).

MS (ESI) m/z 329 (M+H) $^+$

(Paso 2) Ácido 2,6-difluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoico (M-69)

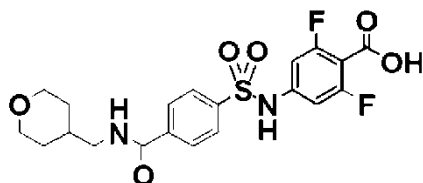


El compuesto del título (M-69) (790 mg, 90%) se obtuvo sometiendo 2,6-difluoro-4-[(piridin-4-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo (920 mg, 2,80 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8,99 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 315 (M+H) $^+$

- 30 Ejemplo 128: Síntesis de M-70

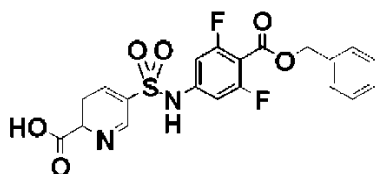
(Paso 1) Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-[[[(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino]carbonil]fenil]sulfonil]amino]benzoico(M-70)



Al ácido 4-([3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl] benzoico <véase (Paso 1) del Ejemplo 11> (85 mg, 0,23 mmol), se agregó diclorometano (5,0 ml), y se agregó secuencialmente HATU (114 mg, 0,30 mmol), C-(tetrahydro-piran-4-il)-metilamina (32,0 µl, 0,280 mmol), y DIPEA(120 µl, 0,690 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción, se agregó agua seguido de extracción con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Luego, se agregó tetrahidrofurano (2,0 ml) y agua (0,50 ml) al residuo, y se agregó gota a gota allí una solución 2 N de hidróxido de sodio acuoso (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se concentró a presión reducida. Luego, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (58 mg, 57% sobre dos pasos).

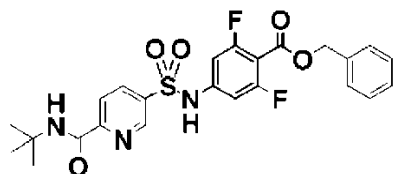
Ejemplo 129: Síntesis de M-71

(Paso 1) Ácido 5-([4-[(Benciloxi)carbonil]-3,5-difluorofenil]amino)sulfonyl]piridina-2-benzoico



El compuesto del título (1,1 g, 57%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 5-([4-[(benciloxi)carbonil]-3,5-difluorofenil]amino)sulfonyl]piridina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 4,3 mmol) <véase (Paso 3) del Ejemplo 122> al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104. MS (ESI) m/z 449 (M+H)<sup>+</sup>

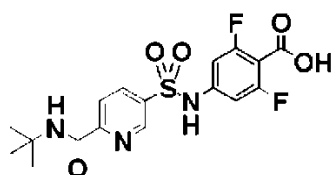
(Paso 2) Ácido 4-([6-[(terc-Butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoato de bencilo



El compuesto del título (749 mg, 61%) se obtuvo sometiendo ácido 5-([4-[(benciloxi)carbonil]-3,5-difluorofenil]amino)sulfonyl]piridina-2-benzoico (1,10 g, 2,45 mmol) al mismo método del (Paso 2) del Ejemplo 11.

MS (ESI) m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>

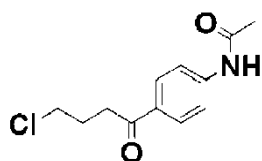
(Paso 3) Ácido 4-([6-[(terc-Butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoico (M-71)



Se disolvió 4-([6-[(terc-butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoato de bencilo (750 mg, 1,49 mmol) en metanol (10 ml), y se agregó allí 10% de carbono paladio (75,0 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días en presencia de gas hidrógeno (30 psi). Se filtró la solución de reacción y se removió el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase interna (sistema H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) para obtener el compuesto del título (M-71) (110 mg, 18%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,91 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI) m/z 414 (M+H)<sup>+</sup> Ejemplo 130: Síntesis de M-72

(Paso 1) N-[4-(4-Clorobutanoil)fenil]acetamida



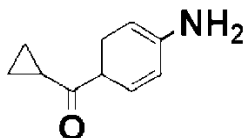


Se disolvió N-fenilacetamida (10,0 g, 74,1 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoilo (18,8 g, 133 mmol) en disulfuro de carbono (80 ml), y se agregó gradualmente tricloruro de aluminio (26,9 g, 222 mmol), seguido de agitación a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó el líquido de reacción con agua. El sólido precipitado se filtró y purificó por recristalización a partir de 95% etanol para obtener el compuesto del título (5,0 g, 28%) como un sólido rosa.

5

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08-2,02 (m, 5H).; MS (ESI) m/z 240 (M+H)<sup>+</sup>

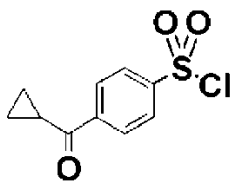
(Paso 2) (4-Aminofenil)(ciclopropil)metanona



10 Se suspendió N-[4-(4-Clorobutanoil)fenil]acetamida (5,00 g, 20,8 mmol) en etanol (100 ml), y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 N (48 ml) a este, seguido de agitación a 95°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removió etanol a presión reducida y el sólido obtenido se filtró y secó para obtener el compuesto del título (3,0 g, 90%) como un sólido gris.

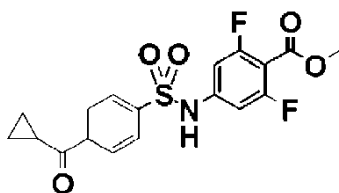
15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 2,72-2,69 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 4H).

(Paso 3) Cloruro de 4-(ciclopropilcarbonil)bencenosulfonilo



20 El compuesto del título (2,60 g, 56%) se obtuvo sometiendo (4-aminofenil)(ciclopropil)metanona (3,00 g, 18,6 mmol) al mismo método del (Paso 1) del Ejemplo 118. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 225 (M+H)<sup>+</sup>

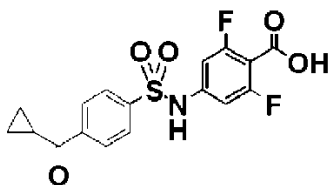
(Paso 4) 4-([4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonyl)amino)-2,6-difluorobenzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo sometiendo cloruro de 4-(ciclopropilcarbonil)bencenosulfonilo (2,60 g, 10,4 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,10-1,05 (m, 4H).

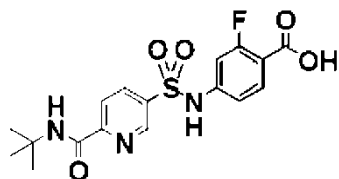
(Paso 5) Ácido 4-([4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonyl)amino)-2,6-difluorobenzoico (M-72)



30 El compuesto del título (M-72) (958 mg, 32% sobre dos pasos) se obtuvo sometiendo 4-([4-(ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonyl)amino)-2,6-difluorobenzoato de metilo al mismo método que en (Paso 5) del Ejemplo 104. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,21-1,20 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 380 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 131: Síntesis de M-73

(Paso 1) Ácido 4-((6-((terc-Butilamino)carbonil)piridin-3-il)sulfonil)amino]-2-fluorobenzoico (M-73)

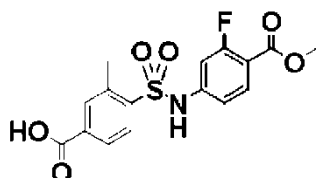


5 El compuesto del título (M-73) se obtuvo usando los mismos métodos que en (Paso 1), (Paso 2), y (Paso 3) del Ejemplo 129.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,39 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 132: Síntesis de M-74

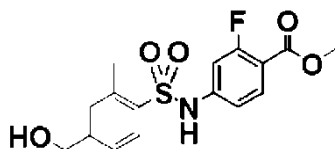
(Paso 1) Ácido 4-((3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)sulfonil)-3-metilbenzoico



10 Se disolvió cloruro de ácido 4-(Clorosulfonil)-3-metilbenzoico (2,71 g, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (300 ml), y se agregó 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (4,17 g, 24,6 mmol) y piridina (40 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo (70 ml×2). El pH de la capa acuosa obtenida se ajustó hasta menos de 5,0 con 6 N ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (610 mg, 14%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 368 (M+H)<sup>+</sup>

15

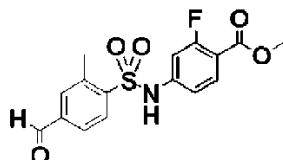
(Paso 2) 2-Fluoro-4-((4-(hidroximetil)-2-metilfenil)sulfonil)amino)benzoato de metilo



20 Se disolvió ácido 4-((3-Fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)sulfonil)-3-metilbenzoico (13,0 g, 35,4 mmol) en solución 1 N borano/tetrahidrofurano (71 ml) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se agregó lentamente gota a gota agua (40 ml), y luego el solvente se removió a presión reducida. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (11,0 g, 88%) como un sólido blanco.

25 MS (ESI) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>

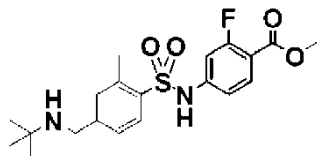
(Paso 3) 2-Fluoro-4-((4-formil-2-metilfenil)sulfonil)amino)benzoato de metilo



30 Se disolvió 2-fluoro-4-((4-(hidroximetil)-2-metilfenil)sulfonil)amino)benzoato de metilo (2,80 g, 7,92 mmol) en cloroformo (35 ml), y se agregó dióxido de manganeso (2,90 g, 33,4 mmol) allí, seguido de agitación a 80°C durante 4 horas. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (1,77 g, 64%).

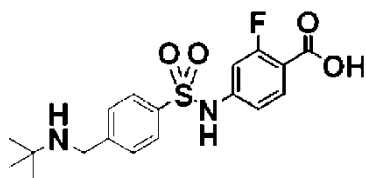
MS (ESI) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 4) Ácido 4-[[4-[(terc-Butilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonylamino]-2-fluorobenzoato de metilo



Se disolvió 2-fluoro-4-[[4-(4-formil-2-metilfenil)sulfonylamino]benzoato de metilo (1,00 g, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se agregó t-butilamina (416 mg, 5,69 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A este líquido de reacción, se agregó cianoborohidruro de sodio (718 mg, 11,4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró el líquido de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mlx2) y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (550 mg, 47%). MS (ESI) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 5) Ácido 4-[[4-[(terc-Butilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonylamino]-2-fluorobenzoico (M-74)

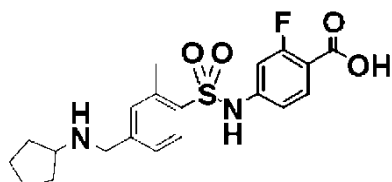


El compuesto del título (M-74) (450 mg, 85%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[4-[(terc-butilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonylamino]-2-fluorobenzoato de metilo (550 mg, 1,35 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 16,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 133: Síntesis de M-75

(Paso 1) Ácido 4-[[4-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonylamino]-2-fluorobenzoico (M-75)

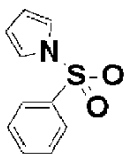


El compuesto del título (M-75) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2-fluoro-4-[[4-(4-formil-2-metilfenil)sulfonylamino]benzoato <véase (Paso 3) del Ejemplo 132> y ciclopentilamina a los mismos métodos que en (Paso 4) y (Paso 5) del Ejemplo 132.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 134: Síntesis de M-76

(Paso 1) 1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrola

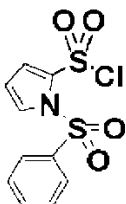


Se disolvió pirrolo (3,48 ml, 50,0 mmol) en tetrahidrofurano (anhidro, 100 ml). Después de enfriarse hasta -70°C, 2,5 M se agregó n-butilitio (52,5 mmol) lentamente allí durante 20 minutos, seguido de agitación durante 10 minutos con la temperatura mantenida a -70°C. Después de eso, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente durante 1

hora, y luego la mezcla se enfrió de nuevo hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ . Una solución (12 ml) de cloruro de bencenosulfonilo (6,41 ml, 50,0 mmol) en tetrahidrofurano se agregó lentamente gota a gota allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó el líquido de reacción con agua (200 ml), seguido de extracción con cloruro de metileno (100 ml x3). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,8 g, 95%) como un sólido color crema.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,86-7,84 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,30-6,29 (m, 2H).

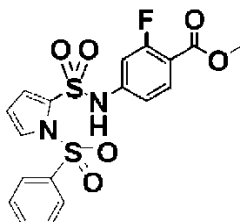
(Paso 2) cloruro de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-sulfonilo



Se disolvió diisopropilamina (12 g, 0,12 mol) en dimetil éter (500 ml). Después de enfriarse hasta  $-50^{\circ}\text{C}$ , se agregó lentamente gota a gota 2,5 M butillitio (0,13 mol) y una solución (100 ml) de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol (22,7 g, 0,110 mol) en dimetil éter, seguido de agitación a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Posteriormente, el gas dióxido de azufre se burbujeó en la solución de reacción durante 1 hora, y luego la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se diluyó con n-hexano (600 ml). El sólido precipitado se filtró, lavó con n-hexano y se secó. El sólido obtenido se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se agregó N-clorosuccinimida (18,6 g, 0,139 mol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 minutos. El líquido de reacción se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10: 1 a 5: 1) para obtener el compuesto del título (25,0 g, 74%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,29-7,13 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H).

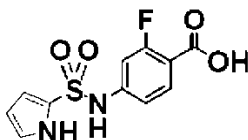
(Paso 3) 2-Fluoro-4-([1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]sulfonil)amino)benzoato de metilo



El compuesto del título (7,40 g, 68%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo cloruro de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]sulfonilo (8,80 g, 29,0 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87-7,72 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 1,2 Hz, 1H), 6,51-6,493 (m, 1H).

(Paso 4) Ácido 2-Fluoro-4-([1H-pirrol-2-il-sulfonil)amino]benzoico (M-76)

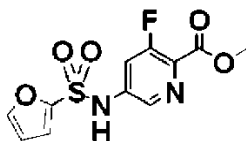


El compuesto del título (M-76) (5,36 g, 90%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2-fluoro-4-([1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]sulfonil)amino)benzoato de metilo (9,20 g, 21,0 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  7,72-7,68 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 3H), 6,65 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 3,6, 2,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 285 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## Ejemplo 135: Síntesis de M-77

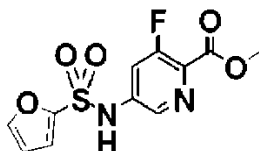
(Paso 1) 3-Fluoro-5-[(2-furilsulfonil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo



5 El compuesto del título (500 mg, 46%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 5-amino-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (700 mg, 4,11 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 116> y cloruro de furan-2-sulfonilo (600 mg, 3,62 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 106> al mismo método que en (Paso 4) del Ejemplo 04.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,8 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 6,71-6,70 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 301 (M+H) $^+$

(Paso 2) Ácido 3-Fluoro-5-[(2-furilsulfonil)amino]piridina-2-carboxílico (M-77)

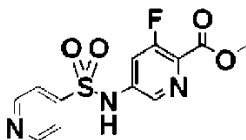


10 El compuesto del título (M-77) (360 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 3-fluoro-5-[(2-furilsulfonil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,67 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

15  $^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 287 (M+H) $^+$

## Ejemplo 136: Síntesis de M-78

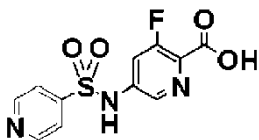
(Paso 1) Ácido 3-Fluoro-5-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo



20 Se disolvió 5-bromo-3-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 8,55 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 116> y piridina-4-sulfonamida (2,00 g, 12,6 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 6> en 1,4-dioxano (40 ml), y se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (391 mg, 0,427 mmol), Xantphos (204 mg, 0,353 mmol), y carbonato de cesio (8,36 g, 25,7 mmol) allí, seguido de agitación a 110°C durante 12 horas en presencia de gas nitrógeno. El líquido de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua, seguido de extracción con tetrahidrofurano (80 mlx5). Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase interna (sistema H2O/CH3CN) para obtener el compuesto del título (263 mg, 9,9%).

25 MS (ESI) m/z 310 (M+H) $^+$

(Paso 2) Ácido 3-Fluoro-5-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]piridina-2-carboxílico (M-78)



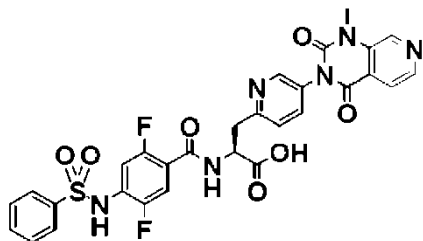
30 El compuesto del título (M-78) (204 mg, 72%) se obtuvo sometiendo 3-fluoro-5-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo (263 mg, 0,845 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 400 MHz):  $\delta$  8,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 298 (M+H) $^+$

35 El grupo de compuestos a continuación se sintetizó sometiendo sus intermedios correspondientes entre M-1 y M-78 a los mismos métodos que en (Paso 1) y (Paso 2) del Ejemplo 39. Obsérvese que, en los Ejemplos 137 a 185 a continuación, cada compuesto se obtuvo como una sal TFA, salvo que se dicte lo contrario.

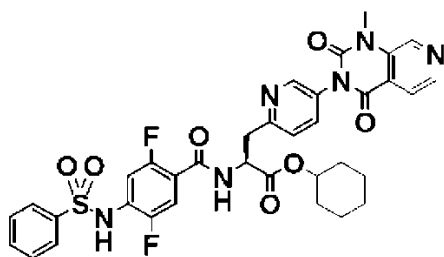
## Ejemplo 137: Síntesis de A-41 y B-41

(Paso 1) N-{2,5-Difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-41)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,83 (s, 1H), 9,00 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,78-7,55 (m, 4H), 7,50-7,31 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,62 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 637 (M+H)<sup>+</sup>

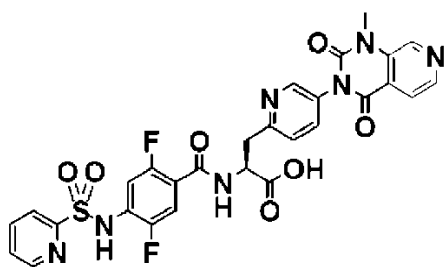
(Paso 2) N-{2,5-Difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-41)



- 10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,84 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 7,4, 3,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 11,2, 6,2 Hz, 1H), 4,91 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,84-1,11 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 719 (M+H)<sup>+</sup>

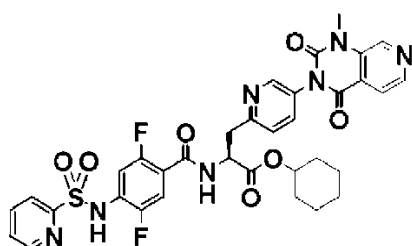
## 15 Ejemplo 138: Síntesis de A-42 y Síntesis de B-42

(Paso 1) N-{2,5-Difluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-42)



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 4,95-4,82 (m, 1H), 3,62 (d, J = 1,7 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 638 (M+H)<sup>+</sup>

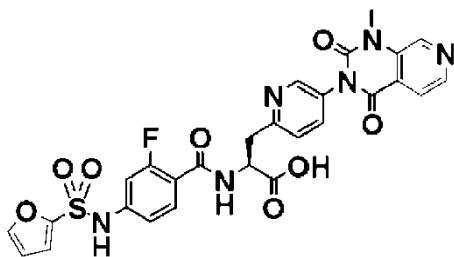
(Paso 2) N-{2,5-Difluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-42)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,99 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 7,7, 3,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,7, 1.7, 0,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (td, J = 7.8, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 7.9, 1,0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 4,92 (dd, J = 13,7, 7.5 Hz, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,79-1,17 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 720 (M+H) $^+$

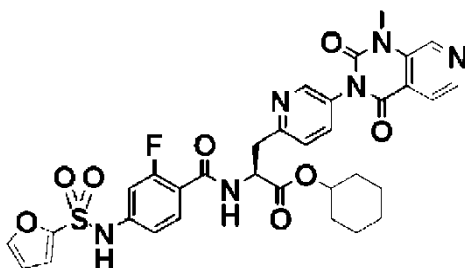
5 Ejemplo 139: Síntesis de A-43 y Síntesis de B-43

(Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-43)



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,67-8,54 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 7,09-6,91 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,23 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 609,33 (M+H) $^+$

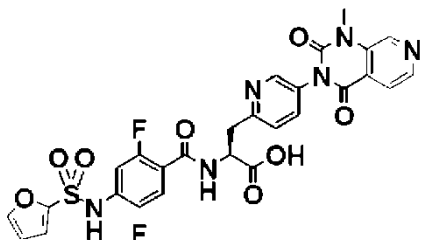
(Paso 2) N-{2-Fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-43)



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,29 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,91 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,77-1,53 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 691,4 (M+H) $^+$

20 Ejemplo 140: Síntesis de A-44 y Síntesis de B-44

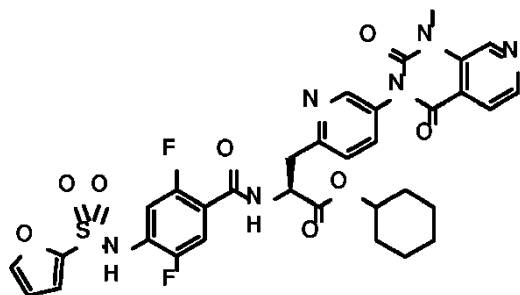
(Paso 1) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-44)



25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99-7,83 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,42-3,25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 627,57 (M+H) $^+$

30

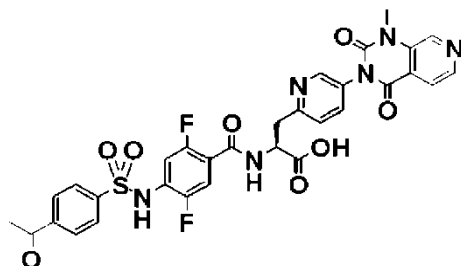
(Paso 2) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonyl)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-44)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (dd,  $J = 7,6, 3,2$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 10,1, 6,3$  Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,68 (dd,  $J = 3,5, 1,8$  Hz, 1H), 4,93 (td,  $J = 7,7, 6,0$  Hz, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,37-3,26 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 4H), 1,49-1,18 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  709,42 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

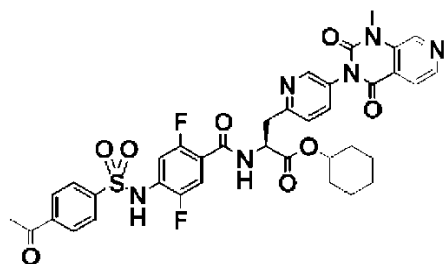
Ejemplo 141: Síntesis de A-45 y Síntesis de B-45

10 (Paso 1) N-4-[(4-Acetilfenil)sulfonyl]amina)-2,5-difluorobenzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-45)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 7,9, 3,7$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,17-8,08 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,43-3,23 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  679,34 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(Paso 2) N-4-[(4-Acetilfenil)sulfonyl]amina)-2,5-difluorobenzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-45)



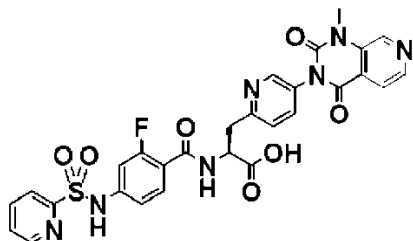
20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd,  $J = 7,6, 3,3$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,79-1,53 (m, 4H), 1,46-1,19 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  761,58 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

25



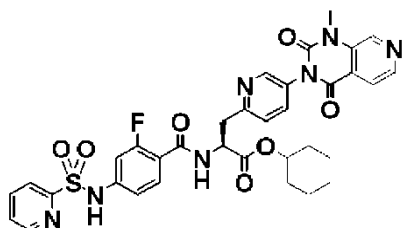
## Ejemplo 142: Síntesis de A-46 y Síntesis de B-46

(Paso 1) N-{2-fluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-46)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J = 7,8, 4,2$  Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J = 2,5, 0,7$  Hz, 1H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,91 (dd,  $J = 5,0, 0,7$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,67 (ddd,  $J = 7,0, 4,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  620,35 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

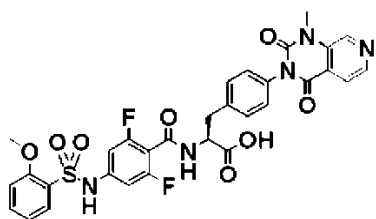
10 (Paso 2) N-{2-fluoro-4-[(piridin-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-46)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74-8,70 (m, 1H), 8,67 (dd,  $J = 7,6, 3,8$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,68 (ddd,  $J = 6,7, 4,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,48-1,17 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  702,46 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

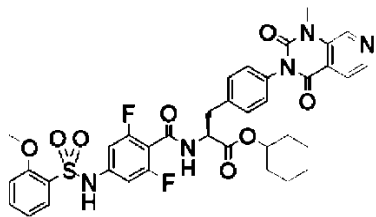
## Ejemplo 143: Síntesis de A-47 y Síntesis de B-47

(Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[(2-metoxifenil)sulfonil]amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-feinlalanina (A-47), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,78 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,63 (ddd,  $J = 8,6, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,11 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,63-4,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,22-2,92 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  666,38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[(2-metoxifenil)sulfonil]amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-feinlalaninato de ciclohexilo (B-47)

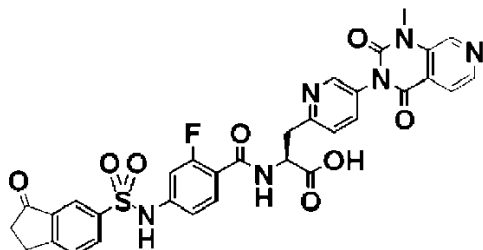


- 25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,80 (s, 1H), 9,14 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 7,63 (ddd,  $J = 8,8, 7,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,11 (td,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1H),

6,75 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,19-2,94 (m, 2H), 1,84-1,56 (m, 4H), 1,52-1,15 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 748,52 (M+H)<sup>+</sup>

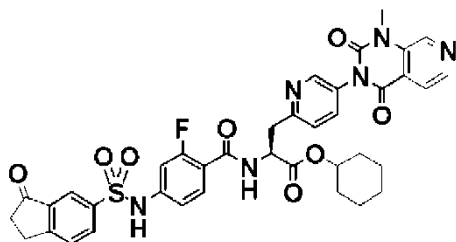
Ejemplo 144: Síntesis de A-48 y Síntesis de B-48

5 (Paso 1) N-(2-Fluoro-4-[[[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl]amino]benzoyl]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3, 4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-48)



10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,61-8,52 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 4,91-4,80 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (ddd, J = 31,5, 14,7, 6,9 Hz, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 673,41 (M+H)<sup>+</sup>

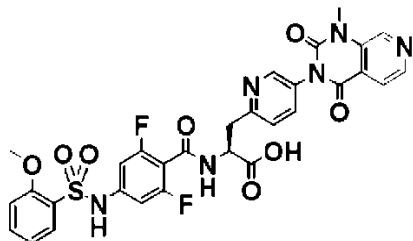
(Paso 2) N-(2-Fluoro-4-[[[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)sulfonyl]amino]benzoyl]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3, 4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-48)



15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 7,9, 3,9 Hz, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,47-1,18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 755,54 (M+H)<sup>+</sup>

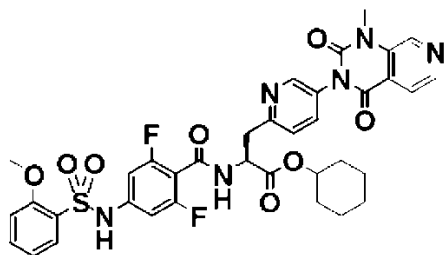
Ejemplo 145: Síntesis de A-49 y Síntesis de B-49

20 (Paso 1) N-(2,6-difluoro-4-[[[(2-metoxifenil)amino]benzoyl]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-49)



25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,78 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,75-7,58 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,09 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 667,36 (M+H)<sup>+</sup>

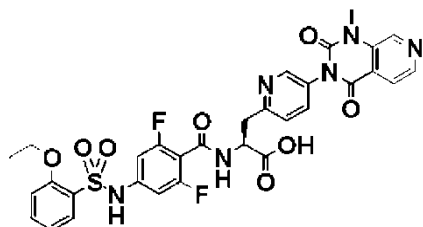
(Paso 2) N-(2,6-difluoro-4-[[2-(metoxifenil)amino]benzoi]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-49)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,80 (s, 1H), 9,11 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,76-7,59 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 6,75 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,32-3,12 (m, 2H), 1,83-1,53 (m, 4H), 1,53-1,13 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  749,47 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

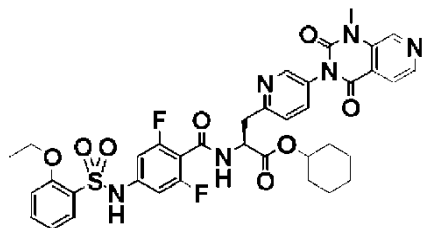
Ejemplo 146: Síntesis de A-50 y Síntesis de B-50

10 (Paso 1) N-(4-[[2-(etoxifenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoi]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-50)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,69 (s, 1H), 9,03-8,95 (m, 2H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,61 (ddd,  $J = 8,7, 7,4, 1,8$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 4,90-4,76 (m, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,09 (m, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  681,41 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

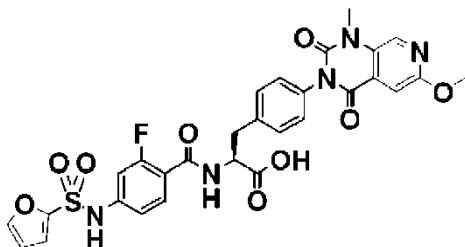
(Paso 2) N-(4-[[2-(etoxifenil)sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoi]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-50)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,71 (s, 1H), 9,10 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J = 8,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,61 (ddd,  $J = 8,8, 7,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,73 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,31-3,13 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 4H), 1,52-1,16 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  763,51 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

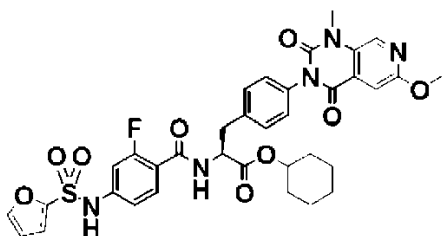
## Ejemplo 147: Síntesis de A-51 y Síntesis de B-51

(Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-4-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-51), obtenido como una forma libre



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  12,86 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J = 7,7, 2,8$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 1,8, 0,9$  Hz, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,27 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,67 (dd,  $J = 3,6, 1,8$  Hz, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,26-3,03 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  638,33 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

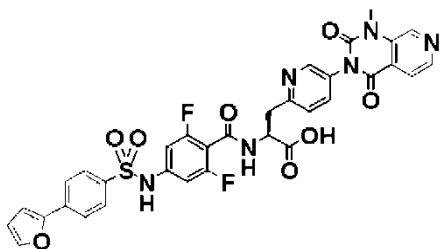
10 (Paso 2) N-{2-fluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-4-[6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-51)



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,26 (s, 1H), 8,61-8,51 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 7,27 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,20-3,03 (m, 2H), 1,84-1,56 (m, 4H), 1,52-1,17 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  720,44 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

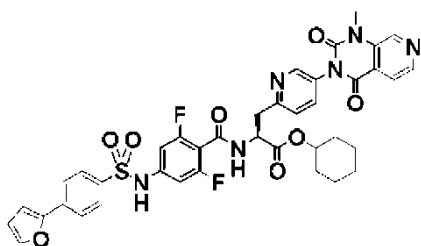
## 15 Ejemplo 148: Síntesis de A-52 y Síntesis de B-52

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-furil)fenil]sulfonil)amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-52)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,06 (s, 1H), 9,07-8,94 (m, 2H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,96-7,80 (m, 6H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,66 (dd,  $J = 3,5, 1,8$  Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,09 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  703,36 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[4-(2-furil)fenil]sulfonil)amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-52)

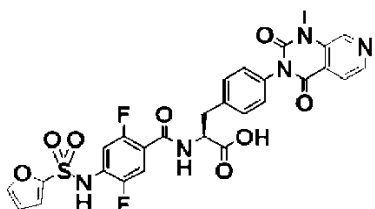


25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,08 (s, 1H), 9,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01-7,79 (m, 6H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 4,98-4,79 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,13 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,51-1,16 (m, 6H); MS (ESI) m/z 785,54 (M+H) $^+$

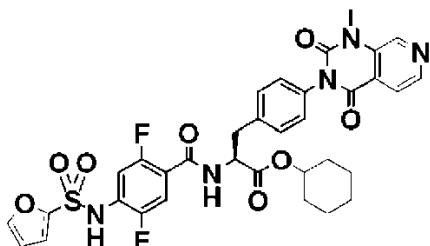
5 Ejemplo 149: Síntesis de A-53 y Síntesis de B-53

(Paso 1) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-53), obtenido como una forma libre



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 10,1, 6,3 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,68 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27-3,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 626,33 (M+H) $^+$

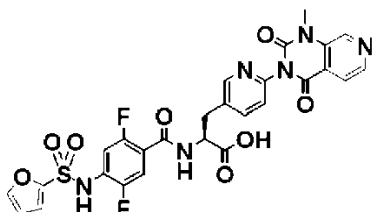
(Paso 2) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-4-[1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-53)



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 10,0, 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,06 (m, 2H), 1,83-1,54 (m, 4H), 1,51-1,19 (m, 6H); MS (ESI) m/z 708,40 (M+H) $^+$

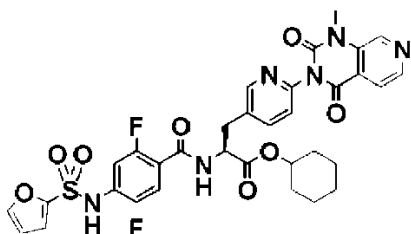
Ejemplo 150: Síntesis de A-54 y Síntesis de B-54

20 (Paso 1) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoil}-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alanina (A-54)



25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,1, 6,2 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,30-3,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 627,35 (M+H) $^+$

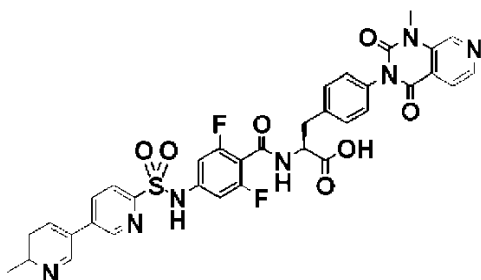
(Paso 2) N-{2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonyl)amino]benzoil}-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-54)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,90 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 10,0, 6,2$  Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,69 (dd,  $J = 3,5, 1,8$  Hz, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,09 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,51-1,19 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  709,38 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Ejemplo 151: Síntesis de A-55

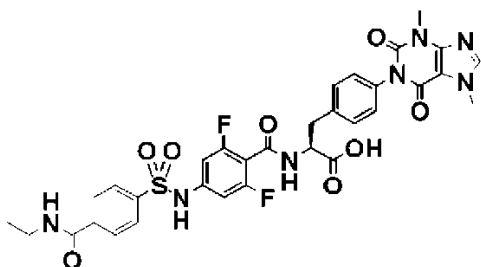
10 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)sulfonyl]amino]benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-55)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,37 (s, 1H), 9,14-9,10 (m, 1H), 9,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,95-8,92 (m, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 7,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,25-2,94 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  728 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

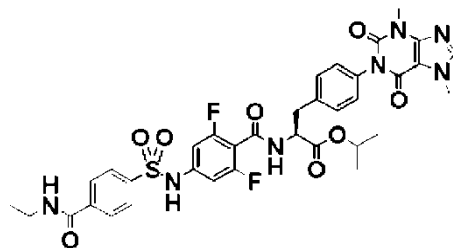
Ejemplo 152: Síntesis de A-56 y Síntesis de B-56

(Paso 1) 4-(3,7-Dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -N-{4-[(etilamino)carbonil]fenil)sulfonyl}amino]-2,6 -difluorobenzoil)-L-fenilalanina (A-56), obtenido como una forma libre



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,66 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 4H), 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 4,61-4,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,15 (dd,  $J = 14,1, 4,3$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 14,3, 9,8$  Hz, 1H), 1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  710 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

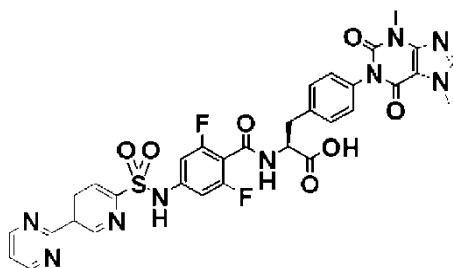
(Paso 2) 4-(3,7-Dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il) -N-{4-[[4-[(etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6 -difluorobenzoil}-L-fenilalaninato de isopropilo (B-56)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,15 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,66 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 4H), 7,31 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,80 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 4,94-4,81 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 2H), 1,17 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,12-1,08 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  752 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

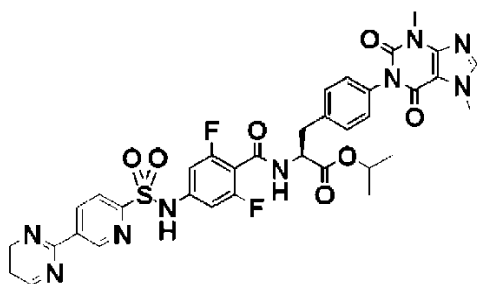
Ejemplo 153: Síntesis de A-57 y Síntesis de B-57

10 (Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalanina (A-57)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,40 (s, 1H), 9,58 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 9,03 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 9,00 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,95 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,59-4,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,14 (dd,  $J = 13,8, 4,7$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 14,1, 9,7$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  718,36 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

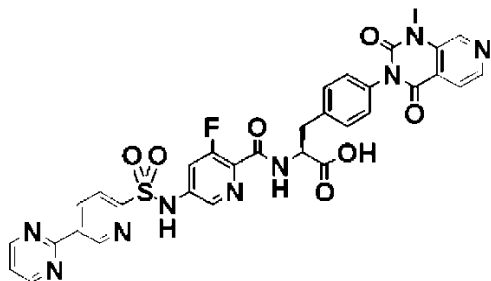
(Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonil]amino)benzoil)-4-(3,7-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-57)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,42 (s, 1H), 9,59 (dd,  $J = 2,1, 0,7$  Hz, 1H), 9,14 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 9,01 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,95 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J = 8,2, 0,7$  Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,88 (dt,  $J = 12,5, 6,2$  Hz, 1H), 4,52 (dd,  $J = 14,2, 8,1$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H), 1,17 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,11 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  760,33 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Ejemplo 154: Síntesis de A-58 y Síntesis de B-58

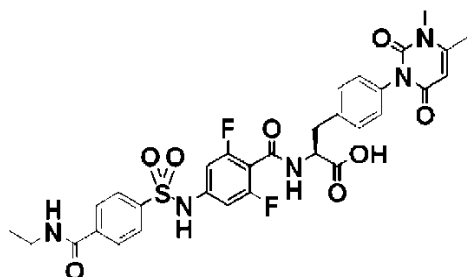
(Paso 1) N-[(3-Fluoro-5-[[[5-pirimidin-2-il-piridin-2-il]sulfonil]amino]piridin-2-il)carbonil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-58)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,67 (s, 1H), 9,58 (dd,  $J = 2,0, 0,8$  Hz, 1H), 9,05-8,88 (m, 4H), 8,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 4,74-4,59 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28-3,14 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  698,26 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

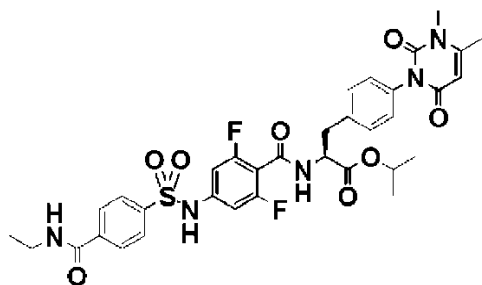
## Ejemplo 155: Síntesis de A-59 y Síntesis de B-59

- 10 (Paso 1) 4-(3,4-Dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-[4-[[[4-(etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-L-fenilalanina (A-59), obtenido como una forma libre



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,08 (s, 1H), 8,97 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,60 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,97-7,82 (m, 4H), 7,23 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,86-6,62 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,11-0,94 (m, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  670,25 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- 15 (Paso 2) 4-(3,4-Dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-[4-[[[4-(etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-L-fenilalaninato de isopropilo (B-59), obtenido como una forma libre

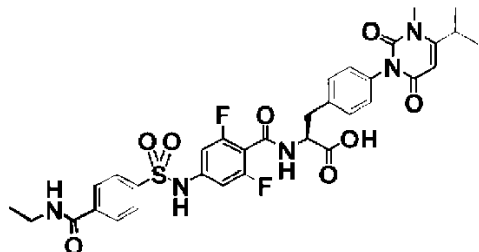


- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,60 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,89 (q,  $J = 8,7$  Hz, 4H), 7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,64 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 4,85-4,71 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,96 (ddd,  $J = 23,2, 14,1, 8,8$  Hz, 2H), 2,26-2,18 (m, 3H), 1,10 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,07-0,97 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  712,45 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$



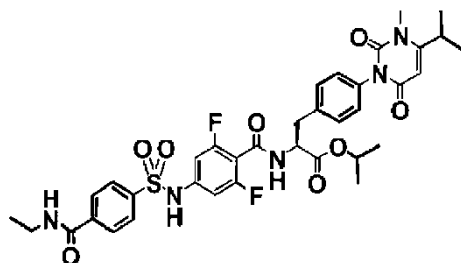
## Ejemplo 156: Síntesis de A-60 y Síntesis de B-60

(Paso 1) N-{4-[[4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino}-2,6-difluorobenzoil}-4-(4-isopropil-3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-60), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,16 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 7,4, 5,7 Hz, 2H), 3,19-2,92 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 698,30 (M+H) $^+$

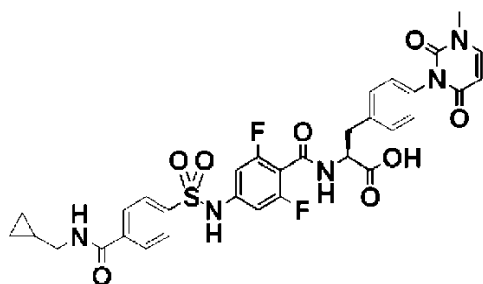
(Paso 2) N-{4-[[4-[(Etilamino)carbonil]fenil]sulfonil]amino}-2,6-difluorobenzoil}-4-(4-isopropil-3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-60), obtenido como una forma libre



- 10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04-7,77 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,52-4,34 (m, 1H), 3,20 (dt, J = 12,6, 7,2 Hz, 2H), 3,05-2,88 (m, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,07-0,99 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 740,42 (M+H) $^+$

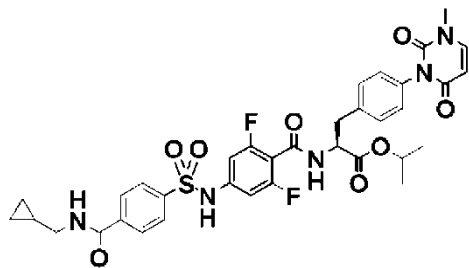
## 15 Ejemplo 157: Síntesis de A-61 y Síntesis de B-61

(Paso 1) N-(4-[[4-[[[Ciclopropilmetil]amino]carbonil]fenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-61), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 14,3, 9,7 Hz, 1H), 1,00 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 0,48-0,37 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 682,25 (M+H) $^+$

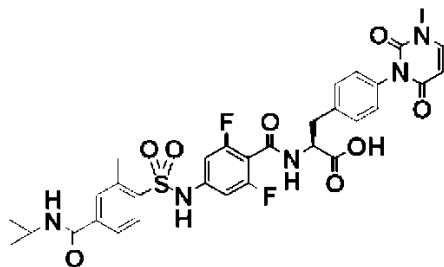
(Paso 2) N-(4-[[4-[[[Ciclopropilmetil]amino]carbonil]fenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-di hidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-61), obtenido como una forma libre



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,20-2,93 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,47-0,36 (m, 2H), 0,25-0,16 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 724,41 (M+H)<sup>+</sup>

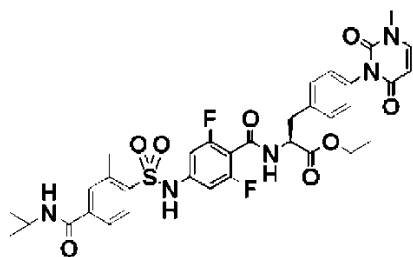
Ejemplo 158: Síntesis de A-62 y Síntesis de B-62

10 (Paso 1) N-(4-[[4-[[[terc-Butilamino]carbonil]-2-metilfenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-di hidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-62), obtenido como una forma libre



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,28 (s, 1H), 9,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-2,90 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 698,46 (M+H)<sup>+</sup>

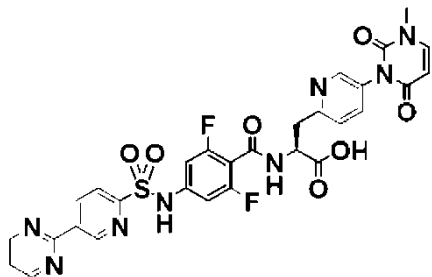
(Paso 2) N-(4-[[4-[[[terc-Butilamino]carbonil]-2-metilfenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-di hidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-62), obtenido como una forma libre



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,30 (s, 1H), 9,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 740,54 (M+H)<sup>+</sup>

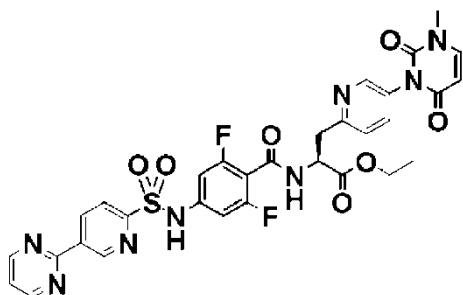
## Ejemplo 159: Síntesis de A-63 y Síntesis de B-63

(Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-3-[5-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-63)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,39 (s, 1H), 9,58 (dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 9,05-8,90 (m, 4H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,27 (dd,  $J = 8,3, 0,7$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,69-7,55 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 5,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,41 (s, 0H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,08 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  665,45 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

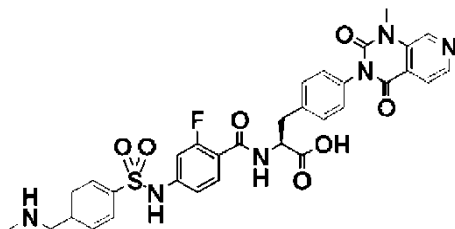
10 (Paso 2) N-(2,6-Difluoro-4-[[[(5-pirimidin-2-il-piridin-2-il)sulfonil]amino]benzoil]-3-[5-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de isopropilo (B-63)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,41 (s, 1H), 9,58 (dd,  $J = 2,2, 0,8$  Hz, 1H), 9,09 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 9,01 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,95 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J = 8,4, 0,7$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,96-6,81 (m, 2H), 5,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,09 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 6H), 1,35 (dt,  $J = 13,5, 5,2$  Hz, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  761,58 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Ejemplo 160: Síntesis de A-64 y Síntesis de B-64

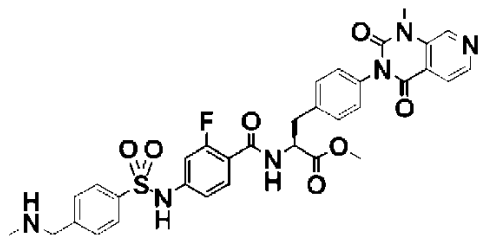
(Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[[{4-[(metilamino)metil]fenil}sulfonil]amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-64)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (brs, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,41 (dd,  $J = 7,8, 3,0$  Hz, 1H), 7,97-7,82 (m, 3H), 7,66 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,42 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,04-6,90 (m, 2H), 4,66-4,49 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,26-3,03 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  661,24 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

25

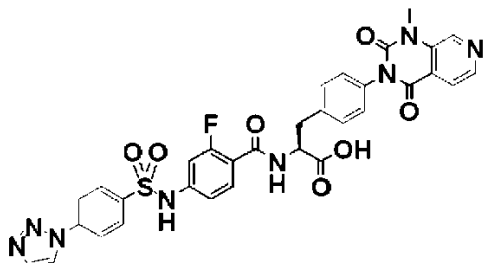
(Paso 2) N-{2-Fluoro-4-[[{4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-64)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,03-6,93 (m, 2H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 675,37 (M+H) $^+$

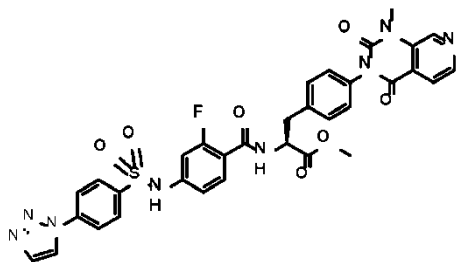
Ejemplo 161: Síntesis de A-65 y Síntesis de B-65

10 (Paso 1) N-[2-fluoro-4-[[{4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil]amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-65)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,9, 2,9 Hz, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,01-6,86 (m, 2H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,18-2,94 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 685,36 (M+H) $^+$

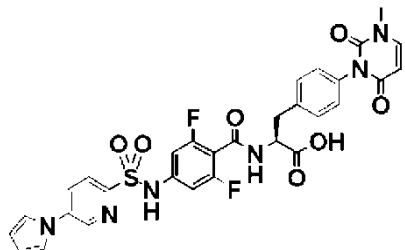
(Paso 2) N-[2-fluoro-4-[[{4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil]amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (B-65)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 8,09-8,02 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,23-3,03 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 699,32 (M+H) $^+$

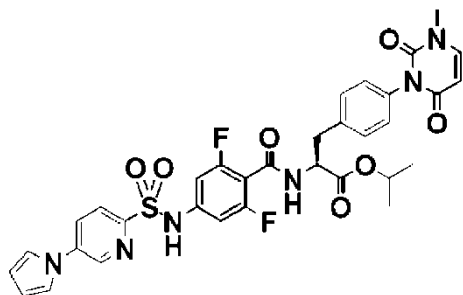
## Ejemplo 162: Síntesis de A-66 y Síntesis de B-66

(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-66), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,28 (s, 1H), 9,09 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 9,02 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,30 (dd,  $J = 8,7, 2,7$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,93-6,78 (m, 2H), 6,37 (t,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,62-4,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18-2,92 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  651,37 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

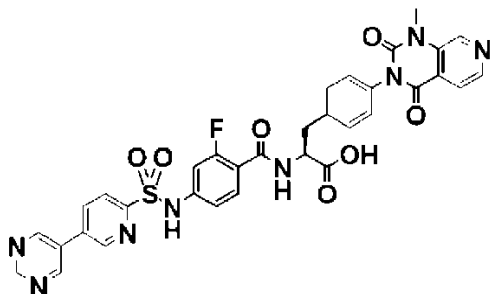
- 10 (Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-({[5-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il]sulfonil}amino)benzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-66), obtenido como una forma libre



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,22 (s, 1H), 9,06 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 9,02 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,23 (dd,  $J = 8,7, 2,7$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,54 (t,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 2H), 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05-2,89 (m, 2H), 1,10 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  693,38 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

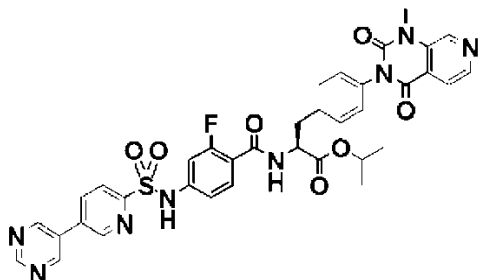
## Ejemplo 163: Síntesis de A-67 y Síntesis de B-67

(Paso 1) N-(2-fluoro-4-({[5-(pirimidin-5-il-piridin-2-il)sulfonil]amino}benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-67)



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,28 (s, 1H), 9,30-9,24 (m, 3H), 9,18 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,39 (dd,  $J = 7,7, 3,1$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27-3,01 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  697,28 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

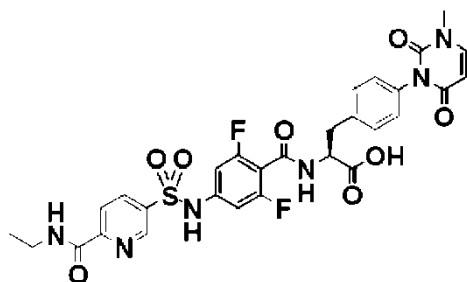
(Paso 2) N-(2-fluoro-4-[(5-pirimidin-5-il-piridin-2-il)sulfonil]amino)benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-67)



5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,22 (s, 1H), 9,26-9,16 (m, 3H), 9,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55-8,42 (m, 3H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08-6,96 (m, 2H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,12-2,94 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 739,54 (M+H) $^+$

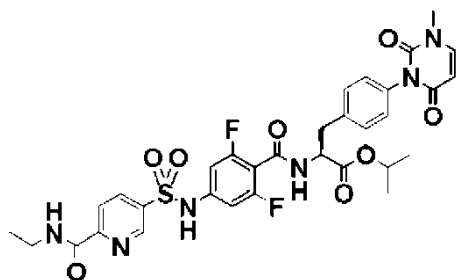
Ejemplo 164: Síntesis de A-68 y Síntesis de B-68

10 (Paso 1) N-{4-[[{6-[(Etilamino)carbonil]piridin-3-il}sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-68), obtenido como una forma libre



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,42 (s, 1H), 9,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,08-9,01 (m, 2H), 8,48 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,25-2,98 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 657,27 (M+H) $^+$

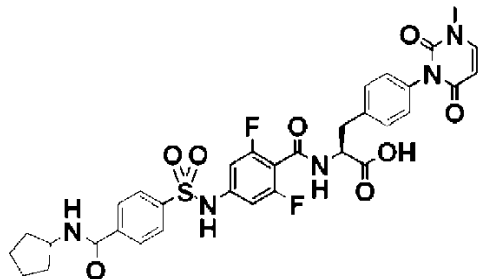
(Paso 2) N-{4-[[{6-[(etilamino)carbonil]piridin-3-il}sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-68)



20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,40 (s, 1H), 9,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,06-8,95 (m, 2H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14-2,94 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,14-1,06 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 699,28 (M+H) $^+$

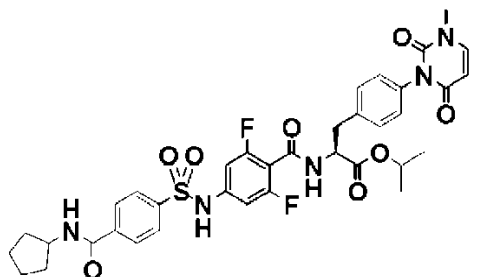
## Ejemplo 165: Síntesis de A-69 y Síntesis de B-69

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(ciclo-pentilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-69), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,02-7,86 (m, 4H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,90-6,67 (m, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-2,91 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  696,25 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

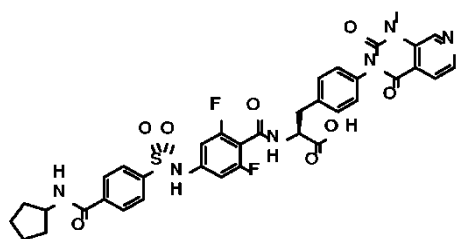
10 (Paso 2) N-{4-[[{4-[(ciclo-pentilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-69), obtenido como una forma libre



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,11 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,98-7,81 (m, 4H), 7,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06-2,89 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H), 1,09 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  738,34 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

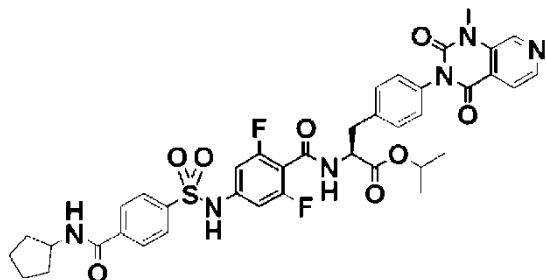
## Ejemplo 166: Síntesis de A-70 y Síntesis de B-70

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(ciclo-pentilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-70), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,50 (dd,  $J = 7,0, 3,8$  Hz, 1H), 8,03-7,83 (m, 5H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,21-2,94 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,67 (q,  $J = 3,8$  Hz, 2H), 1,58-1,43 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  747,27 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

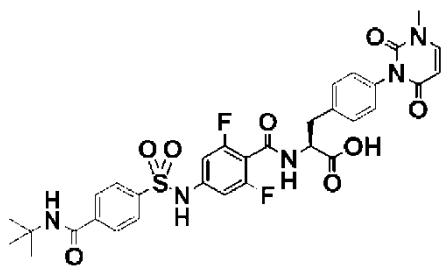
(Paso 2) N-{4-[[{4-[(ciclopentilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-70)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,18 (s, 1H), 9,16 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 5H), 7,35 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,52 (td,  $J = 6,8, 3,4$  Hz, 4H), 1,17 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  789,32 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

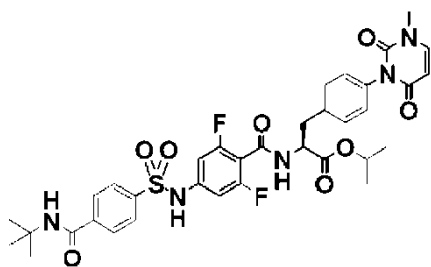
Ejemplo 167: Síntesis de A-71 y Síntesis de B-71

10 (Paso 1) N-{4-[[{4-[(terc-butilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-71), obtenido como una forma libre



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 4H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,92 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  684,26 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

15 (Paso 2) N-{4-[[{4-[(terc-butilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-71), obtenido como una forma libre

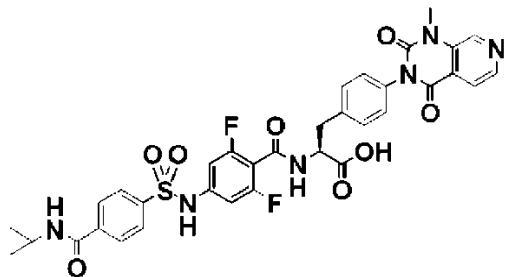


20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 4H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,73 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08-2,88 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,09 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  726,43 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )



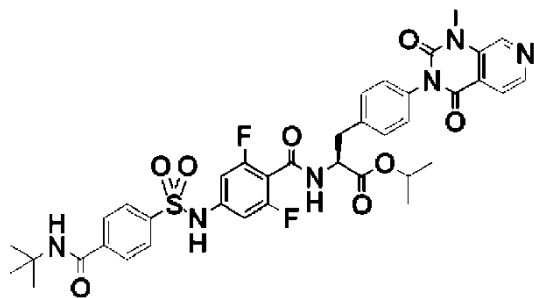
## Ejemplo 168: Síntesis de A-72 y Síntesis de B-72

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(terc-butilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-72), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,05 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95-7,86 (m, 5H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,79 (dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,23-2,94 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  735,36 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

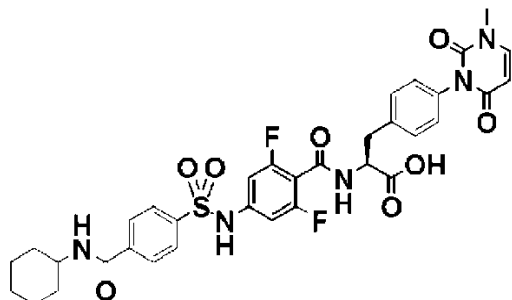
(Paso 2) N-{4-[[{4-[(terc-butilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-72)



- 10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,17 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,82 (m, 5H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 9,5$  Hz, 2H), 4,97-4,84 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,18-2,98 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,18 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  777,29 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

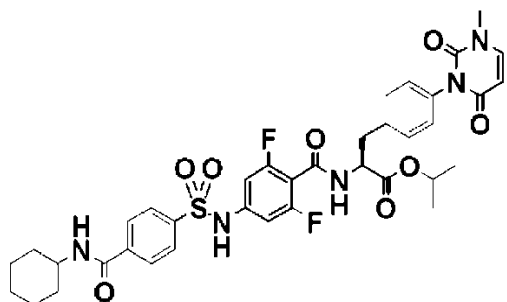
## 15 Ejemplo 169: Síntesis de A-73 y Síntesis de B-73

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(ciclohexilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-73), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 4H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-2,91 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 4H), 1,19-1,07 (m, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  710,30 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

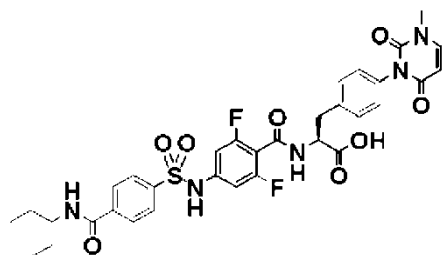
(Paso 2) N-{4-[[{4-[(ciclohexilamino)carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-73), obtenido como una forma libre



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,96-7,82 (m, 4H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,73 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05-2,87 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 4H), 1,15-0,96 (m, 7H).; MS (ESI)  $m/z$  752,31 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

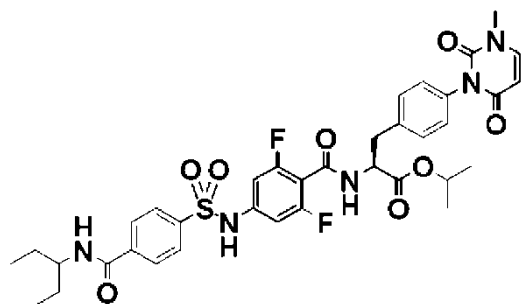
Ejemplo 170: Síntesis de A-74 y Síntesis de B-74

10 (Paso 1) N-(4-[[{4-[(1-Etilpropil)amino]carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-74), obtenido como una forma libre



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,16 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,03-7,90 (m, 4H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,87-6,70 (m, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,91 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 4H), 0,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  698,38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

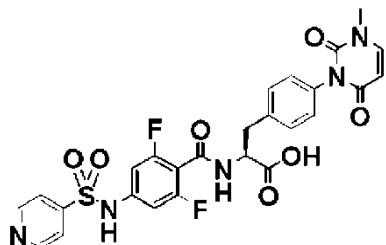
(Paso 2) N-(4-[[{4-[(1-Etilpropil)amino]carbonil]fenil}sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-74), obtenido como una forma libre



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,98-7,80 (m, 4H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,80-6,61 (m, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,92-4,71 (m, 1H), 4,51-4,32 (m, 1H), 3,79-3,58 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07-2,88 (m, 2H), 1,54-1,27 (m, 4H), 1,09 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 0,77 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  740,35 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

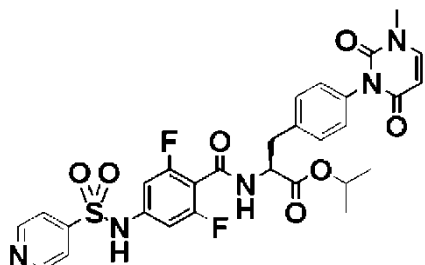
## Ejemplo 171: Síntesis de A-75 y Síntesis de B-75

(Paso 1) N-{2,6-Difluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-75), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,39 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,96-8,82 (m, 2H), 7,80 (dd,  $J = 4,4, 1,7$  Hz, 2H), 7,76 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,19-2,93 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  586,33 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

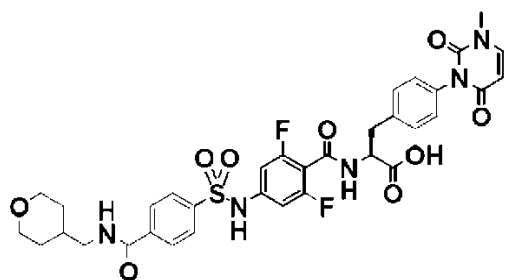
(Paso 2) N-{2,6-Difluoro-4-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-75)



- 10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,34 (s, 1H), 9,11 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,82 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,90-4,72 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,08-2,89 (m, 2H), 1,10 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  628,38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## 15 Ejemplo 172: Síntesis de A-76 y Síntesis de B-76

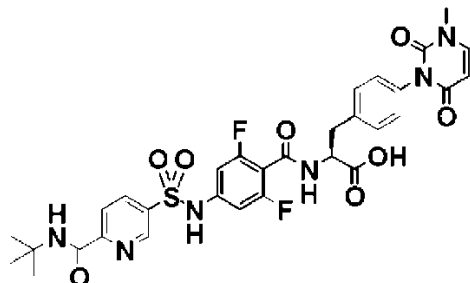
(Paso 1) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino]carbonil]fenil]sulfonil]amino)benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-76), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,69 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,02-7,84 (m, 4H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 5,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,19 (s, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  726 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

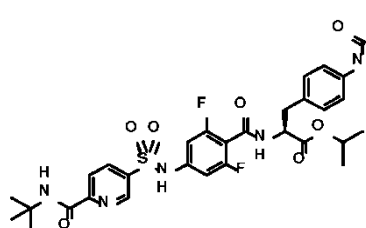
## Ejemplo 173: Síntesis de A-77 y Síntesis de B-77

(Paso 1) N-[4-[[[6-[(terc-butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-77), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,38 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 9,01 (dd,  $J = 2,4, 0,8$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J = 8,4, 0,7$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18-2,92 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  685,46 (M+H) $^+$

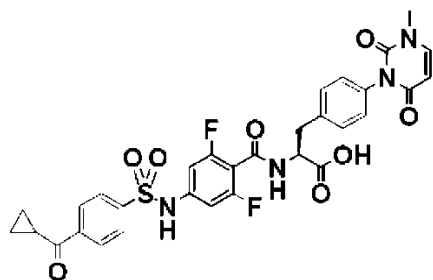
- 10 (Paso 2) N-[4-[[[6-[(terc-butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-77)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,40 (s, 1H), 9,15 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 9,08-8,96 (m, 1H), 8,43 (dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,99-4,78 (m, 1H), 4,62-4,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,11 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  727,54 (M+H) $^+$

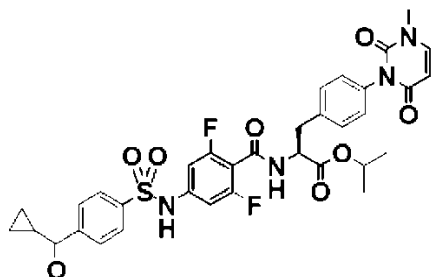
## Ejemplo 174: Síntesis de A-78 y Síntesis de B-78

(Paso 1) N-[4-[[[4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-78), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,23 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,29-8,14 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,79 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,17-2,93 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  653,41 (M+H) $^+$

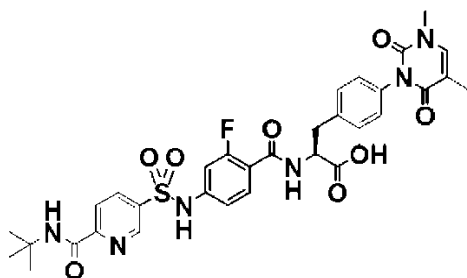
(Paso 2) N-[4-[[4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonyl]amino]-2,6-difluorobenzoil]-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-78), obtenido como una forma libre



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,19 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,68 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,74 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,09 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,06-0,95 (m, 7H); MS (ESI)  $m/z$  695,46 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

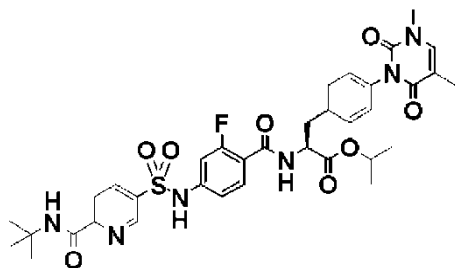
Ejemplo 175: Síntesis de A-79 y Síntesis de B-79

10 (Paso 1) N-[4-[[6-[(*tert*-butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoil]-4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-79), obtenido como una forma libre



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,21 (s, 1H), 8,96 (dd,  $J = 2,3, 0,8$  Hz, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 8,18 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (q,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23-2,99 (m, 2H), 1,82 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,38 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  681,54 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(Paso 2) N-[4-[[6-[(*tert*-butilamino)carbonil]piridin-3-il]sulfonyl]amino]-2-fluorobenzoil]-4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de isopropilo (B-79)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,23 (s, 1H), 8,97 (dd,  $J = 2,4, 0,8$  Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J = 7,5, 2,2$  Hz, 1H), 8,39 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (q,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,88 (dt,  $J = 12,5, 6,2$  Hz, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,16-3,02 (m, 2H), 1,82 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  723,54 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 176: Síntesis de A-80 y Síntesis de B-80

25 (Paso 1) 4-Bromo-2,6-difluorobenzoato de *tert*-butilo, obtenido como una forma libre



Al ácido 4-Bromo-2, 6-difluoro-benceno carboxílico (2,37 g, 10,0 mmol), se agregó terc-butanol (20 ml), (Boc)<sub>2</sub>O (6,55 g, 30,0 mmol), y DMAP (122 mg, 1,00 mmol), seguido de agitación a 40°C durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y luego se agregó allí éter de petróleo (100 ml) seguido de filtración. El licor madre se lavó con agua y luego se concentró para obtener el compuesto del título (2,12 g, 72%).

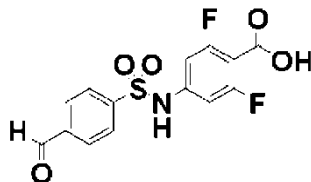
5 (Paso 2) 4-Amino-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo



10 A 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (1,47g, 5,00 mmol), se agregó DMA (10 ml), cloruro de cobre(I) (990 mg, 10,0 mmol), trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol), y TMSN3 (1,32 ml, 10,0 mmol), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Al líquido de reacción, se agregó agua seguido de extracción con acetato de etilo (10 mlx3). Luego de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener una sal TFA (810 mg, 71%) del compuesto del título.

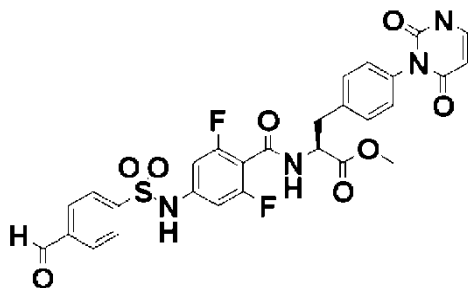
MS (ESI) m/z 230 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) Ácido 2,6-Difluoro-4-[[4-formilfenil]sulfonil]amino}benzoico, obtenido como una forma libre



15 A 4-amino-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (229 mg, 1,00 mmol), se agregó diclorometano (10,0 ml), cloruro de 4-formil-bencenosulfonilo (205 mg, 1,00 mmol) y piridina (243 µl, 3,00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrada la mezcla a presión reducida, se agregó ácido trifluoroacético (5,0 ml) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (90,0 mg, 26% sobre dos pasos). MS (ESI) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>

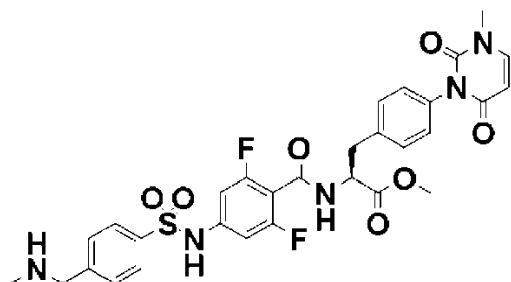
(Paso 4) N-(2,6-Difluoro-4-[[4-formilfenil]sulfonil]amino}benzoil) -4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo, obtenido como una forma libre



25 Se suspendió metil éster del ácido 2-Amino-3-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenil]-propiónico (68 mg, 0,20 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-[[4-formilfenil]sulfonil]amino}benzoico (61 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (5,0 ml), y se agregó HATU (114 mg, 0,300 mmol), HOAt (41 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (32 mg, 25%).

30 MS (ESI) m/z 627 (M+H)<sup>+</sup>

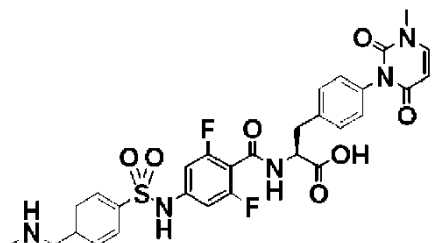
(Paso 5) N-{2,6-Difluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo



5 A N-(2,6-difluoro-4-[[4-formilfenil]sulfonil]amino)benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (31,3 mg, 0,050 mmol), se agregó etanol (3,0 ml), ácido acético (6,0 mg, 0,10 mmol), una solución de 40% metilamina acuosa (7,80 mg, 0,100 mmol), y NaCNBH<sub>4</sub> (15,7 mg, 0,250 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de agregar agua (5,0 ml) allí, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener una sal TFA (10,0 mg, 27%) del compuesto del título.

10 MS (ESI) m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>

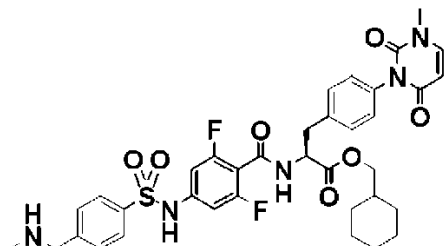
(Paso 6) N-{2,6-Difluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-80), obtenido como una forma libre



15 A N-(2,6-difluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo <véase (Paso 5)>, se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (4,0 ml), seguido de agitación a 50°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (5,0 mg, 51%).

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,16 (s, 1H), 9,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H); MS (ESI) m/z 628,38 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 7) N-{2,6-Difluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilmetilo (B-80)



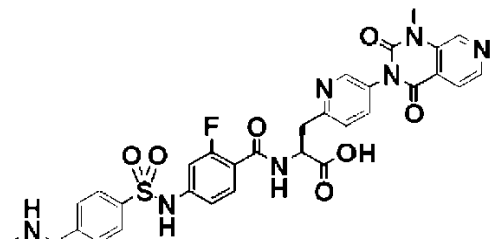
25 A N-(2,6-difluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-80) (3,2 mg, 0,005 mmol), se agregó una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,0 ml) y ciclohexanometanol (4,0 ml), seguido de agitación a 70°C durante 6 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN) seguido de liofilización para obtener una sal de TFA (1,6 mg, 38%) del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,18 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz,

2H), 5,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,87 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 14,2, 5,1 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 14,2, 9,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,62 (m, 5H), 1,32-1,02 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 724,58 (M+H)<sup>+</sup>

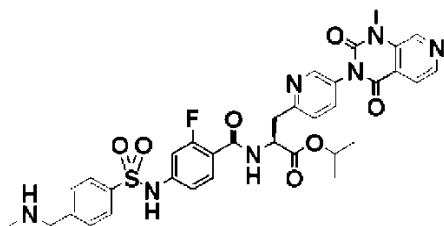
Ejemplo 177: Síntesis de A-81 y Síntesis de B-81

- 5 (Paso 1) N-{2-Fluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-81)



- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,02 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 662,41 (M+H)<sup>+</sup>

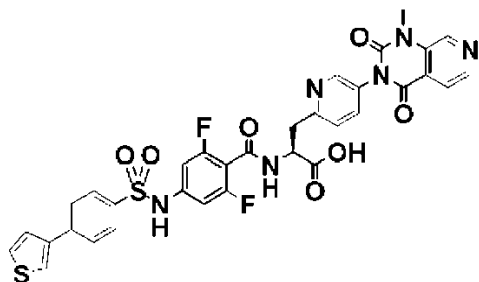
(Paso 2) N-{2-Fluoro-4-[[4-[(metilamino)metil]fenil]sulfonil]amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de isopropilo (B-81)



- 15 MS (ESI) m/z 704,74 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 178: Síntesis de A-82 y Síntesis de B-82

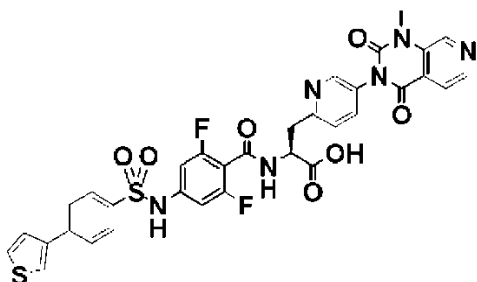
(Paso 1) N-[2,6-Difluoro-4-[[4-(3-tienil)fenil]sulfonil]amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]p irimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-82)



- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,07 (s, 1H), 9,04-8,97 (m, 2H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (dd, J = 14,5, 5,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 14,5, 9,4 Hz, 1H) .; MS (ESI) m/z 719,33 (M+H)<sup>+</sup>



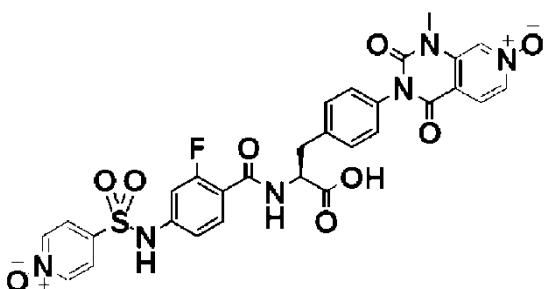
(Paso 2) N-[2,6-Difluoro-4-([4-(3-tienil)fenil]sulfonil)amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-82)



5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,09 (s, 1H), 9,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33-3,12 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 4H), 1,52-1,11 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 801,59 (M+H) $^+$

Ejemplo 179: Síntesis de A-83 y Síntesis de B-83

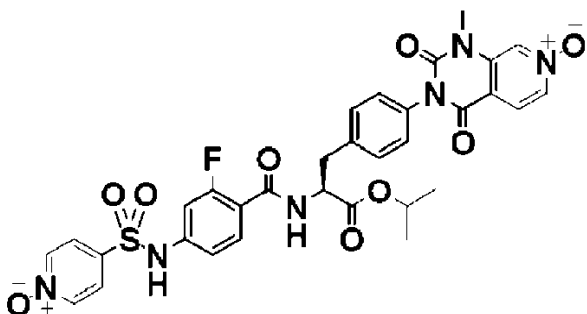
10 (Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2-Fluoro-4-[(1-oxidopiridin-1-ilo-4-il)sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-7-oxido-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-7-ilo-3-il)fenil]propanoico (A-83), obtenido como una forma libre



15 Se disolvió ácido 2-[2-Fluoro-4-(piridina-4-sulfonilamino)-benzoilamino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-propiónico (30,0 mg, 0,0354 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y se agregó allí ácido m-cloroperóxibenzoico (21,0 mg, 0,124 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (A-83) (4,90 mg, 21%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,09 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49-8,40 (m, 0H), 8,33 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06-6,88 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,14-2,99 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 651 (M+H) $^+$

20 (Paso 2) (2S)-2-[[2-Fluoro-4-[(1-oxidopiridin-1-ilo-4-il)sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-7-oxido-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-7-ilo-3-il)fenil]propanoato de isopropilo (B-83), obtenido como una forma libre

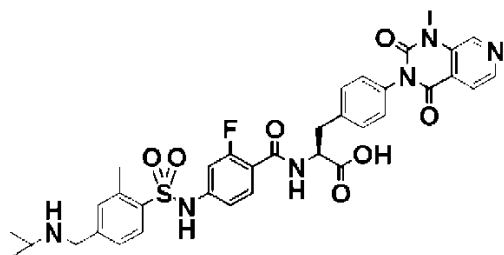


25 Al ácido (2S)-2-[[2-fluoro-4-[(1-oxidopiridin-1-ilo-4-il)sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-7-oxido-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-7-ilo-3-il)fenil]propanoico (A-83), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (3,0 ml) y alcohol isopropilo (1,0 ml), seguido de agitación a 60°C durante 5 horas. Después de concentrado el líquido de reacción a presión reducida, se condujo la purificación por HPLC de fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,1% de sistema TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ), seguido de liofilización, para obtener el compuesto del título (B-83) (7,6 mg, 27% sobre dos pasos).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,10 (s, 1H), 8,68-8,54 (m, 2H), 8,41-8,26 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06-6,91 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 2H), 1,16 (dd, J = 22,9, 6,2 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 693 (M+H) $^+$

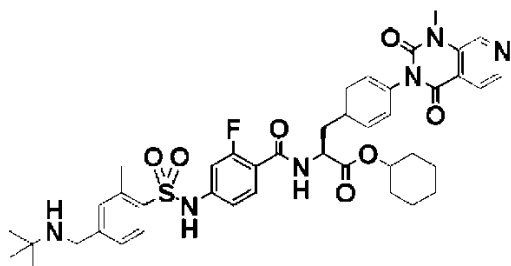
5 Ejemplo 180: Síntesis de A-84 y Síntesis de B-84

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(terc-Butilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonil }amino]-2-fluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro irido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-84), obtenido como una forma libre



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 12,4, 2,1 Hz, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,27-3,01 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 717,48 (M+H) $^+$

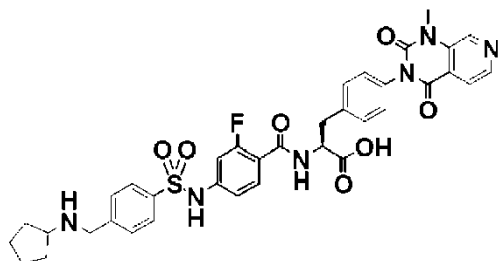
15 (Paso 2) N-{4-[[{4-[(terc-Butilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonil }amino]-2-fluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro irido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-84)



20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,00-6,87 (m, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,48-1,27 (m, 15H).; MS (ESI) m/z 799,55 (M+H) $^+$

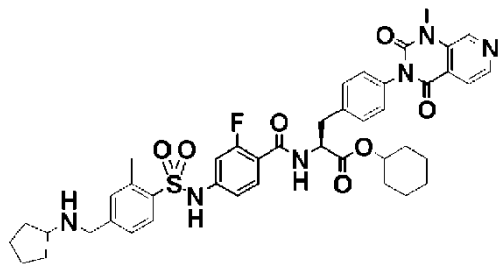
Ejemplo 181: Síntesis de A-85 y Síntesis de B-85

(Paso 1) N-{4-[[{4-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonil }amino]-2-fluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro irido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-85), obtenido como una forma libre



25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (brs, 2H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,0Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,27-3,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,96 (dt, J = 9,8, 5,0 Hz, 2H), 1,72-1,46 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 729,44 (M+H) $^+$

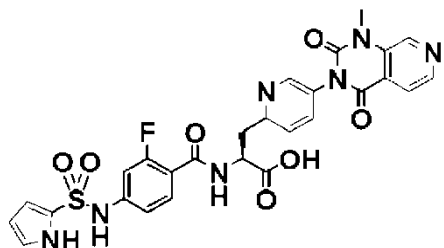
(Paso 2) N-{4-[[4-[(ciclopentilamino)metil]-2-metilfenil]sulfonil]amino}-2-fluorobenzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-85)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,77 (brs, 2H), 8,63-8,49 (m, 2H), 8,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,02-6,84 (m, 2H), 4,74-4,55 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,96 (dd,  $J = 11,5, 5,8$  Hz, 2H), 1,83-1,17 (m, 16H).; MS (ESI)  $m/z$  811,59 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

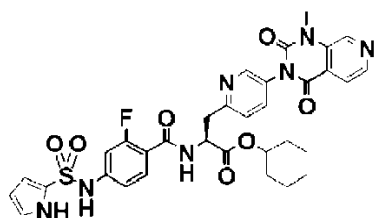
Ejemplo 182: Síntesis de A-86 y Síntesis de B-86

10 (Paso 1) N-{2-fluoro-4-[(1H-pirrol-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-86)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,14 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,53 (dd,  $J = 7,7, 4,5$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,50 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,82-6,62 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  608,35 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

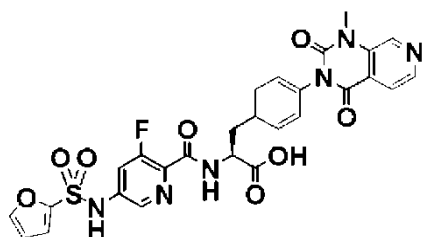
(Paso 2) N-{2-fluoro-4-[(1H-pirrol-2-il-sulfonil)amino]benzoil}-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-86)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,14 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (dd,  $J = 7,6, 4,1$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 7,91 (dd,  $J = 5,2, 0,7$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 3H), 6,70 (ddd,  $J = 3,8, 2,4, 1,5$  Hz, 1H), 6,18-6,14 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,48-1,17 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  690,50 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

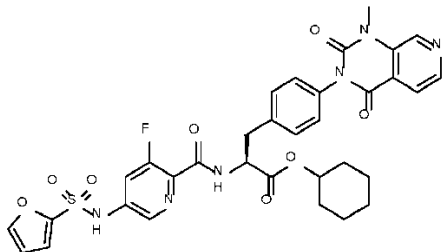
Ejemplo 183: Síntesis de A-87 y Síntesis de B-87

25 (Paso 1) N-{3-Fluoro-5-[(2-furilsulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-87)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,71 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,16 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 609,41 (M+H) $^+$

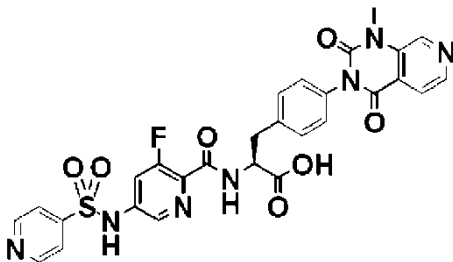
5 (Paso 2) N-({3-Fluoro-5-[(2-furilsulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-87)



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,72 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 4,75-4,64 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,16 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 4H), 1,50-1,19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 691,50 (M+H) $^+$

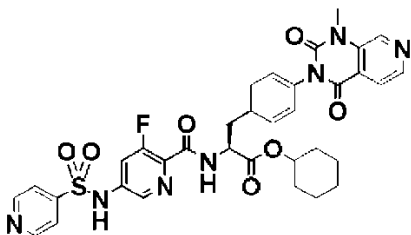
Ejemplo 184: Síntesis de A-88 y Síntesis de B-88

(Paso 1) N-({3-Fluoro-5-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-88)



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,64 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91-8,84 (m, 2H), 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,14 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 620,37 (M+H) $^+$

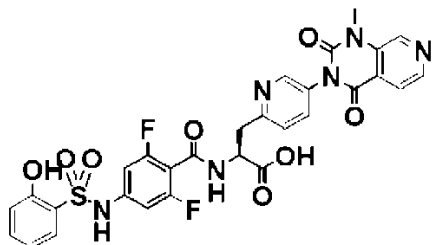
20 (Paso 2) N-({3-Fluoro-5-[(piridin-4-il-sulfonil)amino]piridin-2-il}carbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-88)



25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,90-8,84 (m, 2H), 8,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 11,9, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,74-4,63 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,28-3,13 (m, 2H), 1,84-1,54 (m, 4H), 1,49-1,18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 702,46 (M+H) $^+$

## Ejemplo 185: Síntesis de Síntesis de A-89

(Paso 1) N-(2,6-difluoro-4-[[2-hidroxifenil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-89)

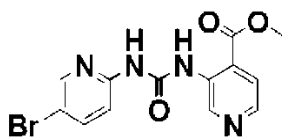


- 5 A N-(2,6-difluoro-4-[[2-metoxifenil]sulfonil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina < sintetizado por el mismo método que en el (Paso 1) del Ejemplo 143> (20,0 mg, 0,0220 mmol), se agregó diclorometano (2,0 ml), y una solución de 1 M BBr<sub>3</sub>/diclorometano (224 µl, 0,220 mmol) se agregó gota a gota allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Además, se agregó solución
- 10 1 M BBr<sub>3</sub>/diclorometano (448 µl, 0,440 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua allí, seguido de agitación durante 5 minutos. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (H<sub>2</sub>O que contiene 0,1% de sistema TFA/CH<sub>3</sub>CN), seguido de liofilización, para obtener una sal TFA (7,20 mg, 52%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,00-8,84 (m, 2H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 2H), 6,75-6,59 (m, 2H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,55 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 653,28 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 186: Síntesis de M-79

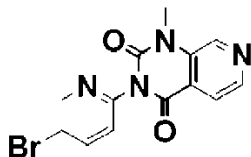
(Paso 1) 3-[(5-Bromo-2-piridil)carbamoilamino]piridina-4-carboxilato de metilo



- 20 Se disolvió 3-aminopiridina-4-carboxilato de metilo (31,8 g, 209 mmol) en cloruro de metileno (1,1 L), y se agregó allí una solución (50 ml) de trifosgeno (20,7 g, 69,8 mmol) en cloruro de metileno, seguido de agitación a 0 °C durante 3 horas. A esta solución de reacción, se agregó una solución (50 ml) de 5-bromopiridina-2-amina (30,0 g, 174 mmol) en cloruro de metileno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con cloruro de metileno y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 g, 49%).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,02 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

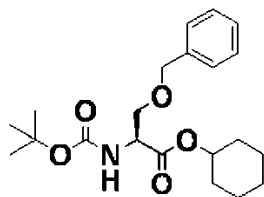
(Paso 2) 3-(5-Bromo-2-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona



- 30 Se disolvió 3-[(5-bromo-2-piridil)carbamoilamino]piridina-4-carboxilato de metilo < véase (Paso 1) > (30 g, 85,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (600 ml), y se agregó una solución acuosa (80 ml) de carbonato de potasio (23,7 g, 171 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución, se agregó además carbonato de potasio (23,7 g, 171 mmol) y éster metílico de ácido p-toluenosulfónico (31,9 g, 171 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C y se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml×4). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, el solvente se removió a
- 35 presión reducida. El residuo obtenido se agitó en éter de petróleo durante 20 minutos, y el sólido obtenido se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,8 g, 34%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,00 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

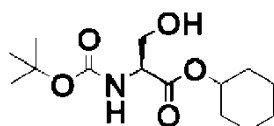
(Paso 3) (2S)-3-Benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de ciclohexilo



5 Se disolvió ácido (2S)-3-Benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propiónico (300 g, 1,02 mol) en N,N-dimetilformamida (2,0 L), y se agregó EDCL (189 g, 1,22 mmol), ciclohexanol (210 g, 2,10 mol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (12,4 g, 102 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos en presencia de gas nitrógeno. Se diluyó la solución de reacción con agua (5,0 L), seguido de extracción con acetato de etilo (1,0 L×2). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con agua (1,0 L), 1 N ácido clorhídrico (900 ml), una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (1,0 L) y cloruro de sodio acuoso saturado (900 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (360 g, 94%).

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,35-7,25 (m, 5H), 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 1,47-1,10 (m, 19H).

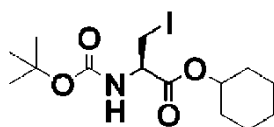
(Paso 4) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo



15 Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo (360 g, 954 mmol) <véase (Paso 3)> en etanol (1,6 L), y se agregó allí 20% de hidróxido de paladio/carbono (40 g), seguido de agitación a 70°C durante 3 días en presencia de gas hidrógeno (50 psi). La solución de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (250 g, 91%).

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 19H).

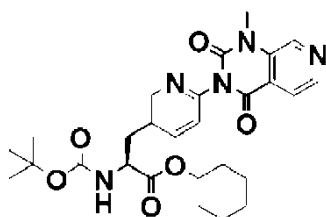
(Paso 5) (2R)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de ciclohexilo



25 Se disolvió Trifenilfosfina (275 g, 1,05 mol) e imidazol (75,0 g, 1,05 mol) en cloruro de metileno (3,0 L). Después de enfriar hasta 0°C, se agregó yodo (270 g, 1,05 mol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriar la solución de reacción hasta 0°C, se agregó lentamente gota a gota una solución (500 ml) de (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo <véase (Paso 4)> (250 g, 871 mmol) en cloruro de metileno durante 1 hora. Luego, el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se filtró, seguido de lavado con hexano/éter dietílico (1:1). El filtrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (200 g, 58%).

30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 19H).

(Paso 6) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo

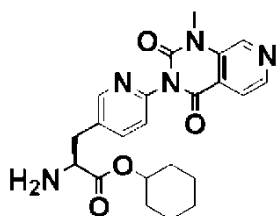


35

Se calentó zinc (9,50 g, 146 mmol) a 210°C durante 10 minutos, y se enfrió hasta 70°C. Luego, el zinc se calentó nuevamente hasta 210°C, y se agitó durante 10 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó allí N,N-dimetilformamida (20 ml) y una solución (5,0 ml) de dibromoetano (2,10 g, 11,2 mmol) en N,N-dimetilformamida, seguido de agitación a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó cloruro de trimetilsililo (243 mg, 2,25 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una solución (15 ml) de (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de ciclohexilo <véase (Paso 5)> (8,90g, 22,5mmol) en N,N-dimetilformamida se agregó al líquido de reacción, seguido de agitación a 35°C durante 90 minutos. Este derivado de zinc se agregó a una solución en la cual se suspendió 3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona <véase (Paso 2)> (2,50 g, 7,49 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (788 mg, 1,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas en presencia de gas nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró la solución de reacción y el filtrado obtenido se diluyó con agua (150 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 mlx3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (1,88 g, 48%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,13-2,96 (m, 2H), 1,76-1,20 (m, 19H).

(Paso 7) 3-[6-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-79)

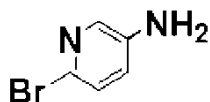


Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo <véase (Paso 6)>(7,50 g, 14,3 mmol) en acetato de etilo (20 ml), y se agregó 4 N cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (25 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó acetato de etilo (30 ml) allí seguido de agitación durante 5 minutos. El sólido blanco obtenido se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,77 g, 87%) como un clorhidrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,29 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 2H), 1,87-1,29 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 187: Síntesis de M-80

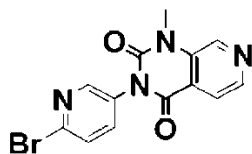
(Paso 1) Cloruro de 6-bromopiridina-3-amina



Se disolvió 2-Bromo-5-nitro-piridina (202 g, 1,0 mol) en metanol (2,0 L), y se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (2,0 L) allí, seguido de agitación a 50°C. Luego, se agregó lentamente allí hierro (224 g, 4,0 mol), seguido de agitación a 50°C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró seguido de lavado con acetato de etilo. Se diluyó el filtrado con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (1,0 Lx6). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (2,0) y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (126 g, 73%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H).

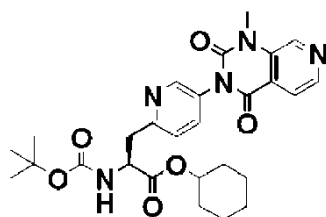
(Paso 2) 3-(6-Bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona



El compuesto del título (32,5 g, sobre dos pasos 24,8%) se obtuvo sometiendo 6-bromopiridina-3-amina <véase (Paso 1)> (67,7 g, 394 mmol) a los mismos métodos que en el (Paso 1) y (Paso 2) del Ejemplo 186.

- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H).

(Paso 3) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo

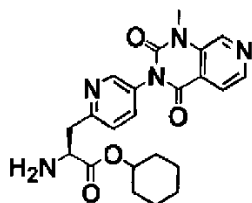


- 10 El compuesto del título (21,7 g, 60%) se obtuvo sometiendo

3-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona <véase (Paso 2)> (23,0 g, 69,2 mmol) al mismo método que en el (Paso 6) del Ejemplo 186.

- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 1,71-1,25 (m, 19H).

(Paso 4) 3-[5-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-80)



- 20 El compuesto del título (27,9 g, 91%) se obtuvo como un clorhidrato sometiendo (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo <véase (Paso 3)> (35,0 g, 66,9 mmol) al mismo método del (Paso 7) del Ejemplo 186.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,80 (m, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,46-3,59 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 10H); MS (ESI) m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 188: Síntesis de M-81

- 25 (Paso 1) 3-aminopiridina-2-carboxilato de metilo



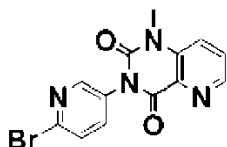
- 30 Se disolvió ácido 3-Aminopiridina-2-carboxílico (10,0 g, 72,5 mmol) en metanol (100 ml). Después de enfriarse hasta 0°C, se agregó gota a gota allí ácido clorhídrico concentrado (25 ml), y la solución de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de remover el solvente a presión reducida, se agregó agua y carbonato de hidrógeno sódico (10 g) al residuo obtenido seguido de agitación y extracción con acetato de etilo (80 mlx4). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio



anhidro. Entonces, el solvente se removió a presión reducida. El residuo se agitó en éter de petróleo/acetato de etilo=8:1, y el sólido obtenido se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,50 g, 41%).

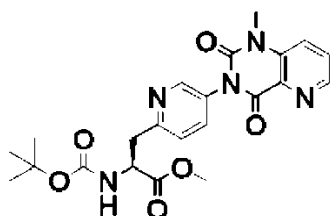
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,85-7,83 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 153 (M+H) $^+$

- 5 (Paso 2) 3-(6-Bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona



El compuesto del título (1,5 g, 18%) se obtuvo sometiendo 3-aminopiridina-2-carboxilato de metilo <véase (Paso 1)> (4,50 g, 29,6 mmol) al mismo método del (Paso 2) del Ejemplo 187.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,60-8,59 (m, 1H), 8,41 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 3,53 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 333, 335 (M+H) $^+$

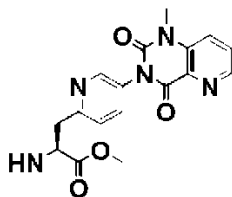
- 10 (Paso 3) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,2-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo



El compuesto del título (0,9 g, 44%) se obtuvo sometiendo 3-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona <véase (Paso 2)> (1,50 g, 4,50 mmol) y (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de metilo <véase (Paso 1) del Ejemplo 97> al mismo método que en el (Paso 6) del Ejemplo 186.

- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59-8,58 (m, 1H), 8,45-8,44 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 456 (M+H) $^+$

(Paso 4) 3-[5-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (M-81)

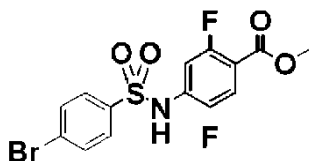


- 20 El compuesto del título (614 mg, 79%) se obtuvo como un clorhidrato sometiendo (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,2-d]pirimidina-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo <véase (Paso 3)> (900 mg, 1,98 mmol) al mismo método del (Paso 7) del Ejemplo 186.

- 25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  8,63-8,60 (m, 2H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,56-3,54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 356 (M+H) $^+$

Ejemplo 189: Síntesis de M-82

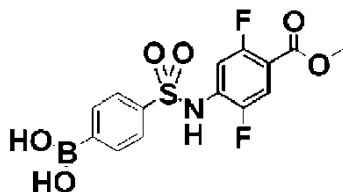
(Paso 1) 4-[(4-Bromofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



El compuesto del título (8,0 g, 91%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (4,00 g, 21,4 mmol) y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (10,9 g, 42,8 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>

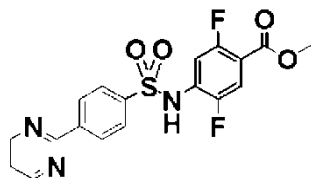
- 5 (Paso 2) Ácido [4-[(2,5-Difluoro-4-metoxycarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico



El compuesto del título (1,5 g, 61% sobre dos pasos) se obtuvo sometiendo 4-[(4-bromofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1)> (4,00 g, 9,83 mmol) a lo mismos dos pasos del (Paso 3) del Ejemplo 8.

- 10 <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,05 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>

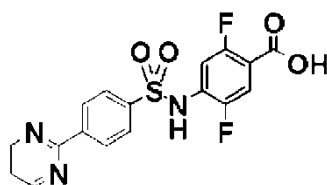
(Paso 3) 2,5-Difluoro-4-[(4-pirimidin-2-ilfenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (465 mg, 29%) se obtuvo sometiendo ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxycarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase (Paso 2)> (1,50 g, 4,40 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,15 (s, 1H), 8,96 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 4) Ácido 2,5-Difluoro-4-[(4-pirimidin-2-ilfenil)sulfonil]amino}benzoico (M-82)

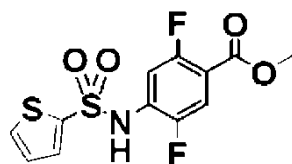


- 20 El compuesto del título (413 mg, 92%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[(4-pirimidin-2-ilfenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 3) > (465 mg, 1,15 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 190: Síntesis de M-83

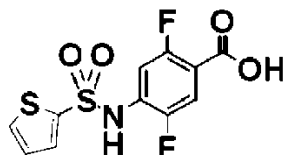
- 25 (Paso 1) 2,5-difluoro-4-(2-tienilsulfonilamino)benzoato de metilo



El compuesto del título (1,6 g, 44%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (2,0 g, 11 mmol) y cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (2,9 g, 16 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,2 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

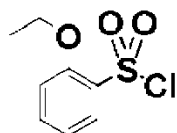
(Paso 2) Ácido 2,5-difluoro-4-[(2-tienilsulfonil)amino]benzoico (M-83)



- 5 El compuesto del título (1,2 g, 80%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-(2-tienilsulfonilamino)benzoato de metilo <véase (Paso 1)> (1,6 g, 4,8 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

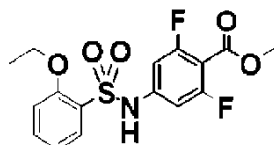
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7,83 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,2, 4,0 Hz, 1H). Ejemplo 191: Síntesis de M-84

(Paso 1) Cloruro de 2-etoxibencenosulfonilo



- 10 Se agregó TMEDA (15,2 g, 101 mmol) en dietil éter (200 ml). Después de enfriar hasta  $0^\circ\text{C}$ , se agregó allí n-butilitio (2,5 mol/l, 40 ml, 100 mmol), seguido de agitación durante 5 minutos. A la solución de reacción, se agregó etoxibenceno (11,0 g, 87,1 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Luego, después de enfriar hasta  $-78^\circ\text{C}$ , se inyectó gas dióxido de azufre durante 30 minutos, y luego la temperatura se elevó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. A este líquido de reacción, se agregó cloruro de tionilo (8,80 ml, 110 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluyó el líquido de reacción con agua, seguido de extracción con dietil éter. Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,10 g, 42%).

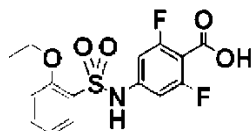
- 20 (Paso 2) 4-[(2-etoxifenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo



El compuesto del título (1,4 g, 71%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo cloruro de 2-etoxibencenosulfonilo <véase (Paso 1)> (1,00 g, 5,34 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 104.

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 372 (M+H) $^+$

(Paso 3) Ácido 4-[(2-etoxifenil)sulfonilamino]-2,6-difluorobenzoico (M-84)

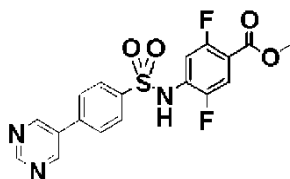


- 30 El compuesto del título (1,05 g, 78%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-[(2-etoxifenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso2) > (1,40 g, 3,77 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7,86 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,65 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 356 (M-1)

## Ejemplo 192: Síntesis de M-85

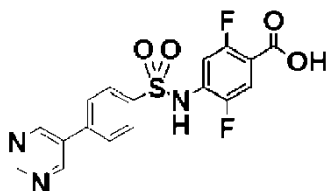
(Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[(4-pirimidin-5-ilfenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



- 5 El compuesto del título (5,50 g, 69%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-[(4-bromofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) del Ejemplo 189 > (8,00 g, 19,8 mmol) al mismo método del Ejemplo 25.

MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-ilfenil)sulfonil]amino]benzoico (M-85)

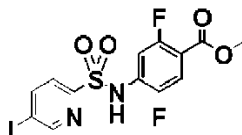


- 10 El compuesto del título (4,8 g, 90%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[(4-pirimidin-5-ilfenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (5,50 g, 13,6 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,09 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,95 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 193: Síntesis de M-86

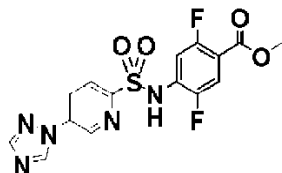
- 15 (Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[[5-yodo-2-piridil)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (12,0 g, 86%) se obtuvo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (5,80 g, 31,0 mmol) y cloruro de 5-yodopiridina-2-sulfonilo <véase (Paso 2) del Ejemplo 120> (20,0 g, 65,8 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,99-8,98 (m, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 455 (M+H)<sup>+</sup>

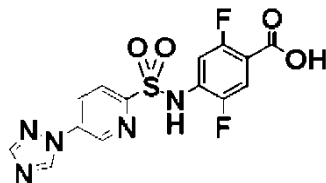
(Paso 2) 2,5-Difluoro-4-[[5-(1,2,4-triazol-1-il)-2-piridil]sulfonil]amino]benzoato de metilo



- 25 El compuesto del título (410 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,5-difluoro-4-[5-yodo-2-piridil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (3,0 g, 6,6 mmol) al mismo método del (Paso 3) del Ejemplo 23.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,48 (s, 1H), 9,26-9,25 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) Ácido 2,5-Difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il]sulfonil)amino)benzoico (M-86)

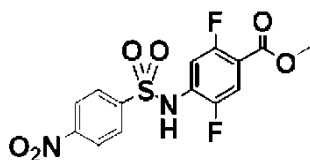


El compuesto del título (289 mg, 73%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[[5-(1,2,4-triazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (410 mg, 1,04 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,43-13,37 (s, 1H), 11,29-11,26 (m, 1H), 9,52-9,50 (m, 1H), 9,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 382 (M+H) $^+$

Ejemplo 194: Síntesis de M-87

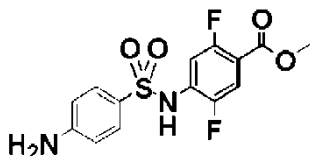
10 (Paso 1) 2,5-difluoro-4-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (5,60 g, 71%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (4,00 g, 21,0 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (7,10 g, 32,0 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  8,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 373 (M+H) $^+$

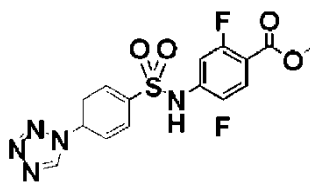
(Paso 2) 4-[(4-aminofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



20 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[(4-nitrofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1)> (5,0 g, 13 mmol) en metanol (20 ml), y se agregó allí 10% de carbono paladio (500 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas en presencia de gas hidrógeno. La solución de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,5 g, 78%) como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 343 (M+H) $^+$

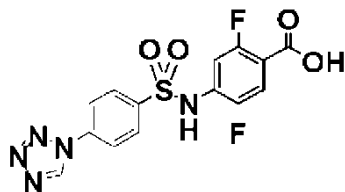
(Paso 3) 2,5-Difluoro-4-[[4-(tetrazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



25 Se disolvió 4-[(4-aminofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 2)> (1,5 g, 4,4 mmol) en ácido acético (50 ml), y se agregó azida de sodio (329 mg, 4,80 mmol) y ortoformiato de trietilo (2,00 g, 13,2 mmol) allí, seguido de agitación a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,0 ml) y agua (250 ml), y se filtró el sólido precipitado. El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,1 g, 64%).

30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) :  $\delta$  9,55 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 396 (M+H) $^+$

)Paso 4) Ácido 2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-87)

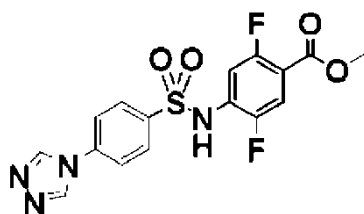


5 El compuesto del título (910 mg, 86%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,5-difluoro-4-[[4-(tetrazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 3) > (1,1 g, 2,8 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,74 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 4H), 7,48 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H).

Ejemplo 195: Síntesis de M-88

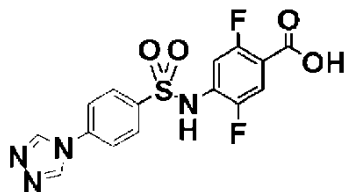
(Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



10 Se disolvió 4-[(4-aminofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 2) del Ejemplo 194> (1,5 g, 4,4 mmol) en piridina, y se agregó allí gota a gota N,N'-diformilhidrazina (1,20 g, 13,6 mmol) y clorotrimetilsilano (7,20 g, 66,0 mmol), y trietilamina (3,10 g, 31,0 mmol), seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó metanol al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (850 mg, 49%).

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,86 (s, 2H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 (M+H) $^+$

(Paso 2) Ácido 2,5-Difluoro-4-({[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoico (M-88)

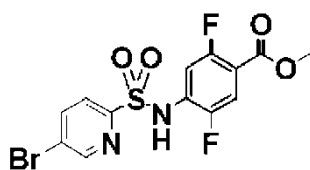


20 El compuesto del título (810 mg, 84%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 2,5-difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (1,00 g, 2,54 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,42-13,41 (m, 1H), 11,12 (br s, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 10,8, 6,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 381 (M+H) $^+$

Ejemplo 196: Síntesis de M-89

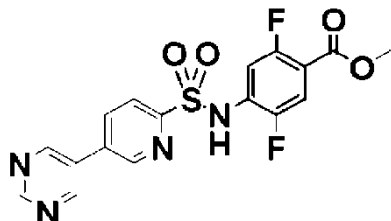
(Paso 1) 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



El compuesto del título (20,0 g, 84%) se obtuvo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (10,9 g, 58,3 mmol) y cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo <véase (Paso 2) del Ejemplo 121> (30,0 g, 118 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,30 (s, 1H), 8,91 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,40 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  407, 409 (M+H) $^+$

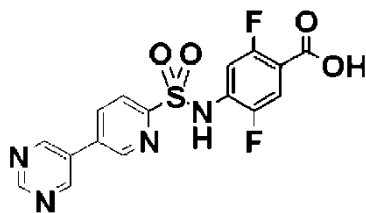
(Paso 2) 2,5-Difluoro-4-[[5-pirimidin-5-il-2-piridil)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (2,70 g, 34%) se obtuvo como un sólido rojo sometiendo 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (8,00 g, 19,7 mmol) al mismo método del Ejemplo 25.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,36 (s, 1H), 9,29 (s, 3H), 9,19 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

(Paso 3) Ácido 2,5-difluoro-4-[[5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfoni]amino]benzoico (M-89)

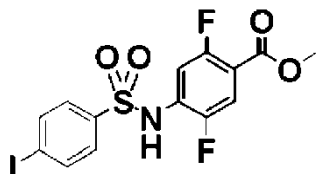


15 El compuesto del título (2,5 g, 96%) se obtuvo como un sólido rojo sometiendo 2,5-difluoro-4-[5-pirimidin-5-il-2-piridil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (2,70 g, 6,70 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  13,40-13,33 (m, 1H), 11,28-11,24 (m, 1H), 9,32-9,29 (m, 3H), 9,21 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 10,8, 6,8$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 12,0, 6,4$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  393 (M+H) $^+$

20 Ejemplo 197: Síntesis de M-90

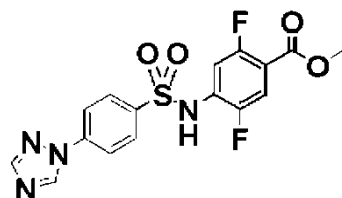
(Paso 1) 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



25 El compuesto del título (14,0 g, 89%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (6,50 g, 34,8 mmol) y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo (21,0 g, 69,5 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

MS (ESI)  $m/z$  452 (M-1)

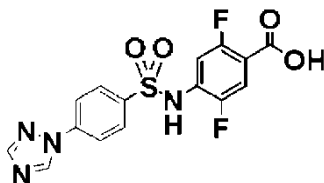
(Paso 2) 2,5-Difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (6,50 g, 53%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,5-difluoro-4-[4-yodofenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (14,0 g, 31,0 mmol) al mismo método del (Paso 3) del Ejemplo 23.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

(Paso 3) Ácido 2,5-Difluoro-4-([4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil)amino]benzoico (M-90)

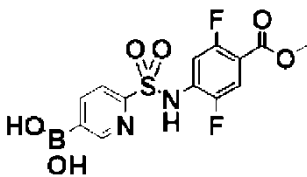


10 El compuesto del título (5,00 g, 79%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (6,50 g, 16,5 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,13 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 4H), 7,48 (d, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 381 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 198: Síntesis de M-91

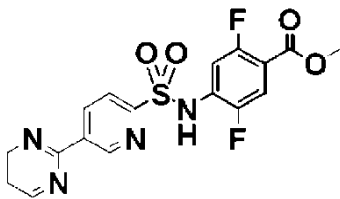
(Paso 1) Ácido [6-[(2,5-Difluoro-4-metoxycarbonil-fenil)sulfamoil]-3-piridil]borónico



15 El compuesto del título se obtuvo sometiendo 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) del Ejemplo 196 > (4,10 g, 10,1 mmol) al mismo método del (Paso 3) del Ejemplo 7.

MS (ESI) m/z 371 (M-1)

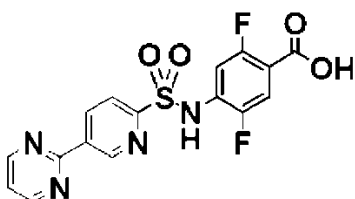
(Paso 2) 2,5-Difluoro-4-[[5-pirimidin-2-il-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo



20 El compuesto del título (1,3 g, 32% sobre dos pasos) se obtuvo sometiendo ácido 6-[(2,5-difluoro-4-metoxycarbonil-fenil)sulfamoil]-3-piridil]borónico <véase (Paso 1)> (3,00 g) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 7.

MS (ESI) m/z 405 (M-1)

(Paso 3) Ácido 2,5-difluoro-4-[[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonylamino]benzoico (M-91)



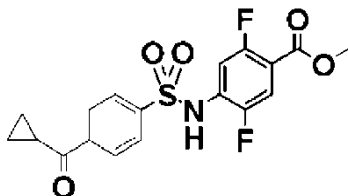
25 El compuesto del título (800 mg, 62%) se obtuvo como un sólido marrón sometiendo 2,5-difluoro-4-[5-pirimidin-2-il-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (1,30 g, 3,30 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13,39 (br s, 1H), 11,26 (br s, 1H), 9,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 393 (M+H) $^+$

Ejemplo 199: Síntesis de M-92

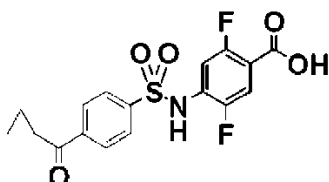
- 5 (Paso 1) 4-[[4-(Ciclopropanocarbonil)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



El compuesto del título (600 mg, 19%) se obtuvo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (1,50 g, 8,02 mmol) y cloruro de 4-(ciclopropanocarbonilo)benzenosulfonilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 130> (2,60 g, 8,02 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) :  $\delta$  8,22 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 4H).

(Paso 2) Ácido 4-([4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonil)amino)-2,5-difluorobenzoico (M-92)

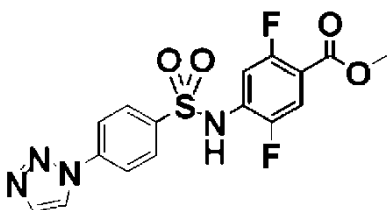


- 15 El compuesto del título (231 mg, 40%) se obtuvo sometiendo 4-[[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1)> (600 mg, 1,52 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

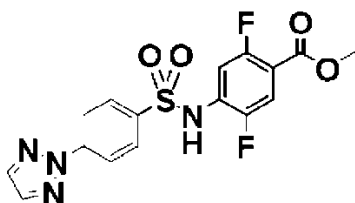
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,6, 6,8 Hz, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 200: Síntesis de M-93

(Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[[4-(tetrazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



- 20 M-93-a



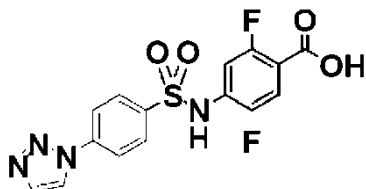
M-93-b

- 25 El compuesto del título (M-93-a, 530 mg) se obtuvo como un sólido gris sometiendo 2,5-difluoro-4-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <(Paso 1) del Ejemplo 197> (6,50 g, 14,0 mmol) a los mismos métodos de los Ejemplos 15 a 18. Al mismo tiempo, también se obtuvo un regioisómero 2,5-difluoro-4-[[4-(1H-tetrazol-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo (M-93-b, 1,71 g).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) para M-93-a:  $\delta$  11,1 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 4H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) para M-93-b:  $\delta$  11,2 (s, 1H), 8,95 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H).

- 5 (Paso 2) Ácido 2,5-Difluoro-4-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil)amino}benzoico (M-93)

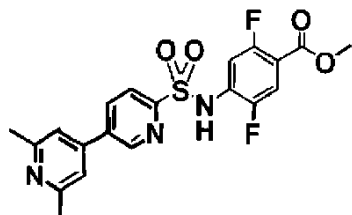


El compuesto del título (454 mg, 89%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 2,5-difluoro-4-[[4-(triazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (530 mg, 1,35 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,54 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 8,00 (s, 4H), 7,82 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 10,8, 6,4$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 12,0, 6,4$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  381 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Ejemplo 201: Síntesis de M-94

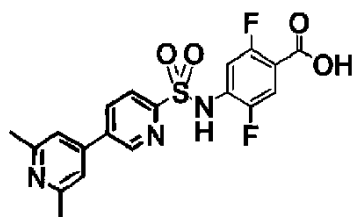
- (Paso 1) 4-[[5-(2,6-dimetil-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



- 15 El compuesto del título (11,0 g, 49%) se obtuvo sometiendo 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) del Ejemplo 196> (21,0 g, 51,6 mmol) y 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina <véase (Paso 1) del Ejemplo 27> (15,6 g, 67,1 mmol) al mismo método que en el (Paso 2) del Ejemplo 27.

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,16 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (s, 6H).

- (Paso 2) Ácido 4-[[2',6'-Dimetil-3,4'-bipiridin-6-il]sulfonil]amino}-2,5 -difluorobenzoico (M-94)

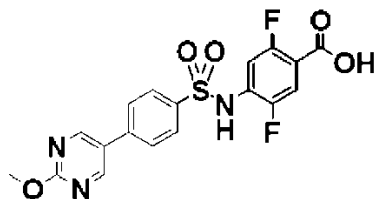


- 25 El compuesto del título (9,57 g, 90%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[5-(2,6-dimetil-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5 -difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (11,0 g, 25,4 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,19 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 8,0, 2,4$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 2,85 (s, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Ejemplo 202: Síntesis de M-95

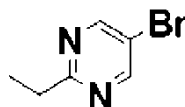
(Paso 1) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]sulfonil]amino}benzoico (M-95)



5 Se disolvió 2,5-Difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato <(Paso 1) del Ejemplo 197> (453 mg, 1,00 mmol),  
 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran -2-il)-1,3,2-dioxaborano (304 mg, 1,20 mmol), acetato de  
 10 potasio (147 mg, 1,50 mmol), y PdCl<sub>2</sub> (dppf) (36 mg, 0,050 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), seguido de  
 agitación a 90°C durante 5 horas. Después de separar las materias insolubles por filtración, el filtrado se diluyó con  
 acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N y cloruro de sodio acuoso saturado. El líquido de extracción  
 se secó sobre sulfato de sodio y luego el solvente se removió a presión reducida. Se condujo purificación por HPLC  
 15 preparativa para obtener un producto bruto (110 mg, 0,240 mmol) de ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-  
 fenil)sulfamoil]fenil]borónico. Se agregó dioxano (1,0 ml) y agua (0,3 ml) al producto bruto obtenido (42 mg, 0,11  
 mmol) de ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico, 4-bromo-2-metoxipirimidina (32 mg,  
 0,17 mmol), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (4,0 mg, 5,4 μmol), y carbonato de sodio (36 mg, 0,34 mmol), seguido de agitación a  
 120°C durante 20 minutos en reactor de microondas. Después de remover el solvente a presión reducida el residuo  
 se purificó aproximadamente por cromatografía en columna de gel de sílice. El producto bruto obtenido (42 mg) se  
 20 disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml), metanol (1,0 ml), y agua (1,0 ml), y se agregó allí hidróxido de litio monohidrato  
 (12 mg, 0,28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó hidróxido de litio (12  
 mg, 0,28 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante otras 12 horas. El pH del líquido de reacción  
 se hizo ácido agregando allí 1 N ácido clorhídrico, y luego la solución se liofilizó para obtener el compuesto del título  
 (M-95).

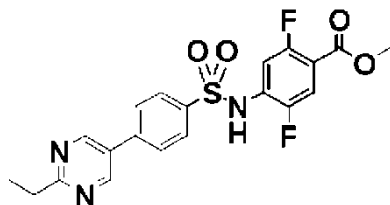
## Ejemplo 203: Síntesis de M-96

(Paso 1) Ácido 5-bromo-2-etil-pirimidina



25 Se disolvió 5-Bromo-2-yodo-pirimidina (50,0 g, 176 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 L), y se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,2  
 g, 9,00 mmol) allí. Después de enfriar hasta 0°C, se agregó dietilzinc (250 ml, 250 mmol) gota a gota, seguido de  
 agitación durante 30 minutos en presencia de gas nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo  
 (500 ml), y luego se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, una solución de carbonato de  
 30 hidrógeno de sodio acuoso saturado y un cloruro de sodio acuoso saturado. Después de que el líquido de extracción  
 se secó sobre sulfato de sodio el solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante  
 cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:5) para obtener el compuesto  
 del título (24,0 g, 73%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (s, 4H), 2,89-2,81 (m, 2H), 1,26-1,21 (t, 3H).

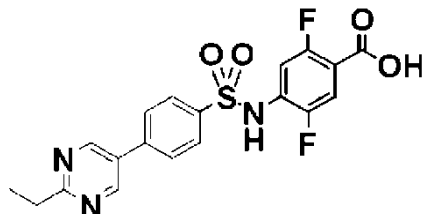
(Paso 2) 4-[[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



35 El compuesto del título (24,6 g, 49%) se obtuvo sometiendo ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-  
 fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase (Paso 2)> del Ejemplo 189> (43,1 g, 116 mmol) y 5-bromo-2-etil-pirimidina  
 <véase (Paso 1)> (24,0 g, 128 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,26 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,06-4,96 (m, 4H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,36-7,31 (m,  
 1H), 3,80 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,32-1,29 (t, 3H).

(Paso 3) Ácido 4-([4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino)-2,5 -difluorobenzoico (M-96)

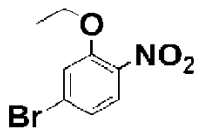


5 El compuesto del título (712 mg, 92%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (800 mg, 1,84 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.05 (s, 2H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 6,8, 2,0$  Hz, 2H), 7,60 (dd,  $J = 11,2, 6,8$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 12,0, 6,8$  Hz, 1H), 3,03 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,40 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 204: Síntesis de M-97

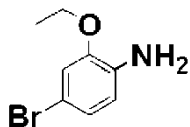
10 (Paso 1) 4-bromo-2-etoxi-1-nitro-benceno



15 Se disolvió 4-Bromo-2-fluoro-1-nitro-benceno (15,0 g, 68,2 mmol) en etanol (150 ml), y se agregó etóxido de sodio (14,0 g, 205 mmol) allí, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con agua. El sólido precipitado se filtró y secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (16,0 g, 95%).

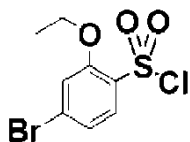
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,18 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,48 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

(Paso 2) Ácido 4-bromo-2-etoxi-anilina



20 Se disolvió 4-Bromo-2-etoxi-1-nitro-benceno <véase (Paso 1)> (16,0 g, 65,0 mmol) en metanol (150 ml), y se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y hierro (18,2 g, 325 mmol) allí, seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró y diluyó el líquido de reacción con agua. Después de extracción con acetato de etilo (50 mlx6), los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,0 g, 86%). MS (ESI)  $m/z$  216 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

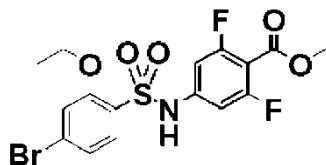
(Paso 3) Cloruro de 4-bromo-2-etoxi-bencenosulfonylo



30 El compuesto del título (2,4 g, 28%) se obtuvo sometiendo 4-bromo-2-etoxi-anilina <véase (Paso 2)> (6,00 g, 27,8 mmol) al mismo método del (Paso 1) del Ejemplo 118.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,81 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 4,29 (q,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,57 (t,  $J = 11,2\text{H}$ ).

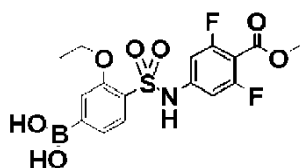
(Paso 4) 4-[(4-Bromo-2-etoxi-fenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo



5 El compuesto del título (0,89 g, 31%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (1,20 g, 6,40 mmol) y cloruro de 4-bromo-2-etoxi-bencenosulfonilo <véase (Paso 3)> (2,40 g, 8,00 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 2H), 4,26 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  450, 452 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

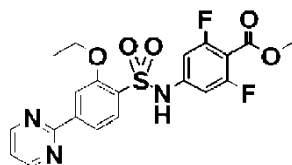
(Paso 5) Ácido [4-[(3,5-Difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]-3-etoxi-fenil]borónico



10 El compuesto del título (1,65 g, 77% sobre dos pasos) se obtuvo sometiendo 4-[(4-bromo-2-etoxi-fenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 4)> (2,30 g, 5,12 mmol) a lo mismos dos pasos del (Paso 3) del Ejemplo 8.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,38 (s, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  414 ( $\text{M}-1$ )

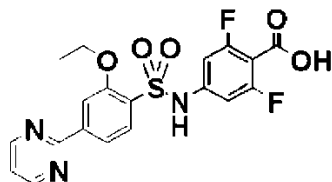
15 (Paso 6) 4-[(2-Etoxi-4-pirimidin-2-il-fenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo



El compuesto del título (165 mg, 28%) se obtuvo sometiendo ácido [4-[(3,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]-3-etoxi-fenil]borónico <véase (Paso 5)> (550 mg, 1,33 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,82 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  448 ( $\text{M}-1$ )

(Paso 7) Ácido 4-[(2-Etoxi-4-pirimidin-2-ilfenil)sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoico (M-97)

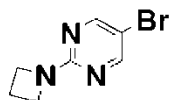


25 El compuesto del título (115 mg, 76%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[(2-etoxi-4-pirimidin-2-il-fenil)sulfonilamino]-2,6-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 6) > (155 mg, 0,345 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8,77 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 4,25 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Ejemplo 205: Síntesis de M-98

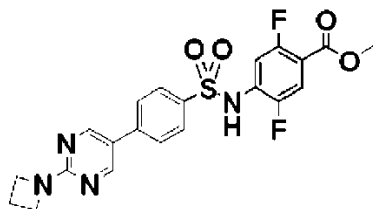
(Paso 1) 2-(Azetidin-1-il)-5-bromo-pirimidina



5 Se disolvió 5-Bromo-2-cloro-pirimidina (29,9 g, 150 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml), y se agregó azetidina (11,4 g, 500 mmol) y carbonato de potasio (42,5 g, 310 mmol) allí, seguido de agitación a 50°C durante 12 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con dietil éter (300 ml×3). Los líquidos de extracción se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió a presión reducida para obtener el compuesto del título (30,0 g, 93%).

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,26 (s, 2H), 4,12 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,40-2,33 (m, 2H).

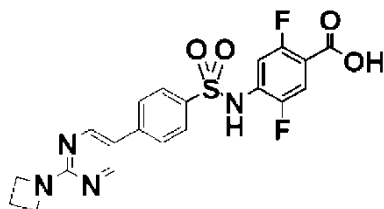
(Paso 2) 4-[[4-[2-(Azetidin-1-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



15 El compuesto del título (15 g, 64%) se obtuvo sometiendo 2-(azetidin-1-il)-5-bromo-pirimidina <véase (Paso 1)> (10,7 mg, 50,4 mmol) y ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoi]fenil]borónico <véase (Paso 2) del Ejemplo 189> al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

MS (ESI) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 3) Ácido 4-([4-(2-azetidin-1-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil)amino)-2,5 -difluorobenzoico (M-98)

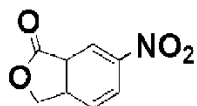


20 El compuesto del título (10,0 g, 69%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[4-[2-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (15,0 g, 32,6 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,41 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,52-2,32 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 206: Síntesis de M-99

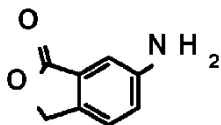
25 (Paso 1) 6-Nitro-3H-isobenzofuran-1-ona



30 Se disolvió 3H-Isobenzofuran-1-ona (4,00 g, 29,8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (5,0 ml) a 0 °C, y se agregó allí gota a gota una solución de nitrato de potasio (3,0 g, 30 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (8,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó la solución de reacción con agua. El sólido precipitado se filtró y recristalizó a partir de etanol (20 ml) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 37%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,62-8,59 (m, 1H), 8,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H).

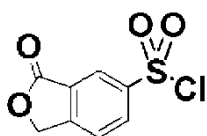
(Paso 2) 6-amino-3H-isobenzofuran-1-ona



5 Se disolvió 6-Nitro-3H-isobenzofuran-1-ona <véase (Paso 1)> (2,00 g, 11,1 mmol) en metanol (25 ml), y se agregó allí 20% de carbono paladio (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas en presencia de gas hidrógeno (50 psi). La solución de reacción se filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,43 g, 86%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,21 (s, 2H).

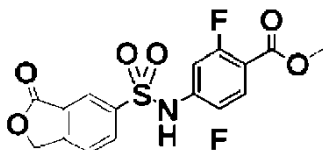
(Paso 3) Cloruro de 3-Oxo-1H-isobenzofuran-5-sulfonilo



10 El compuesto del título (0,95 g, 44%) se obtuvo sometiendo 6-amino-3H-isobenzofuran-1-ona <véase (Paso 2)> (1,40 g, 9,39 mmol) al mismo método del (Paso 1) del Ejemplo 118.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H).

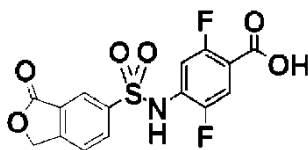
15 (Paso 4) 2,5-Difluoro-4-[[3-oxo-1H-isobenzofuran-5-il)sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto del título (919 mg, 88%) se obtuvo como un sólido amarillo sometiendo cloruro de 3-oxo-1H-isobenzofuran-5-sulfonilo <véase (Paso 3)> (0,95 g, 4,1 mmol) y 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 3) del Ejemplo 104> (0,51 g, 2,7 mmol) al mismo método que en el (Paso 4) del Ejemplo 104.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,31 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,92(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

(Paso 5) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)sulfonil]amino]benzoico (M-99)

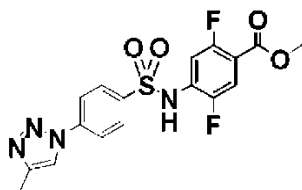


25 El compuesto del título (671 mg, 91%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,5-difluoro-4-[[3-oxo-1H-isobenzofuran-5-il)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 4) > (766 mg, 2,00 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H).; MS (ESI) m/z 387 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

## Ejemplo 207: Síntesis de M-100

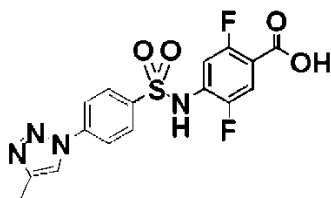
(Paso 1) 2,5-Difluoro-4-[[4-(4-metil triazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 El compuesto del título (252 mg, 4%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 4) del Ejemplo 197> (7,00 g, 15,5 mmol) y 4-metil-1H-triazol (2,50 g, 30,1 mmol) a los mismos métodos que en los Ejemplos 15 a 18.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

(Paso 2) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil]amino}benzoico (M-100)

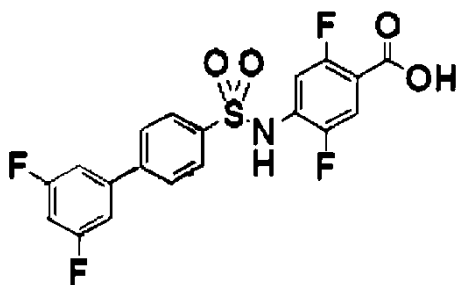


10 El compuesto del título (219 mg, 90%) se obtuvo sometiendo 2,5-difluoro-4-[[4-(4-metil triazol-1-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (252 mg, 0,60 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8,39 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 4H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 208: Síntesis de M-101

(Paso 1) Ácido 4-[[3',5'-Difluorobifenil-4-il]sulfonil]amino}-2,5-difluorobenzoico (M-101)



20 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo (200 mg, 0,440 mmol) <véase (Paso 1) del Ejemplo 197> en 1,4-dioxano (4,0 ml), y se agregó allí una solución 1 M de carbonato de sodio acuoso (1,0 ml), ácido 3, 5-difluorofenilborónico (50% en THF, 278 µl, 0,880 mmol), y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 mg, 0,020 mmol), seguido de agitación a 90°C durante 5 horas. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla mediante Celite y el solvente se removió a presión reducida. Al residuo obtenido, se agregó tetrahidrofurano (3,0 ml), agua (1,0 ml), y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,0 ml), seguido por agitación a 50 °C durante 2 horas.

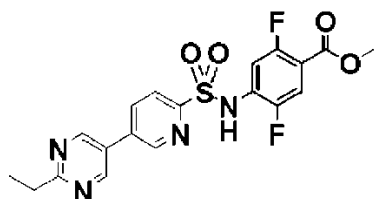
25 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se removió a presión reducida seguido de secado para obtener el compuesto del título (M-101).

MS (ESI) m/z 426,20 (M+H)<sup>+</sup>



## Ejemplo 209: Síntesis de M-102

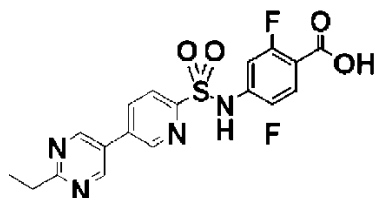
(Paso 1) 4-[[5-(2-etilpirimidin-5-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



5 El compuesto del título (531 mg, 49%) se obtuvo sometiendo ácido [6-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]-3-piridil]borónico <véase (Paso 1)> del Ejemplo 198> (930 mg, 2,50 mmol) y 5-bromo-2-etil-pirimidina <véase (Paso 1) del Ejemplo 203> (467 mg, 2,50 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

MS (ESI) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) Ácido 4-([5-(2-Etilpirimidin-5-il)piridin-2-il]sulfonil)amino)-2,5-difluorobenzoico (M-102)

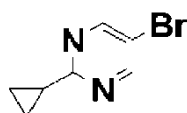


10 El compuesto del título (378 mg, 90%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[5-(2-etilpirimidin-5-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5 -difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 1) > (434 mg, 1,00 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,31 (br s, 1H), 9,20-9,19 (m, 3H), 8,56 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 210: Síntesis de M-103

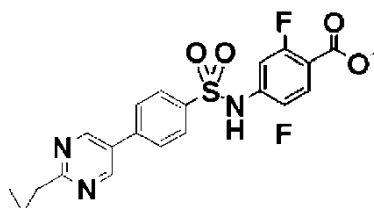
(Paso 1) Ácido 5-bromo-2-ciclopropil-pirimidina



20 Se disolvió 5-Bromo-2-yodo-pirimidina (5,00 g, 17,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,70 mg, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml), y se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 mol/L en THF, 70,0 ml, 35,0 mmol) lentamente allí gota a gota en presencia de gas nitrógeno. Se agitó el líquido de reacción a 70°C durante 2 horas, y luego se diluyó con agua (20 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml×3). Los líquidos de extracción se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50:1) para obtener el  
25 el compuesto del título (1,20 g, 35%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (s, 2H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,04-1,02 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>

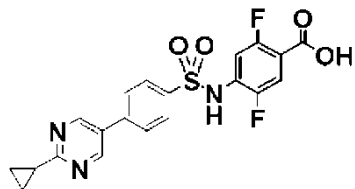
(Paso 2) 4-[[4-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2, 5-difluoro-benzoato de metilo



30 El compuesto del título (400 mg, 22%) se obtuvo sometiendo 5-bromo-2-ciclopropil-pirimidina <véase (Paso 1)> (800 mg, 4,00 mmol) y ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase (Paso 2) del Ejemplo 189> (1,83 g, 4,04 mmol) al mismo método del (Paso 4) del Ejemplo 8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8,81 (s, 2H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 4H).

(Paso 3) Ácido 4-([4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil)amino]-2,5 -difluorobenzoico (M-103)



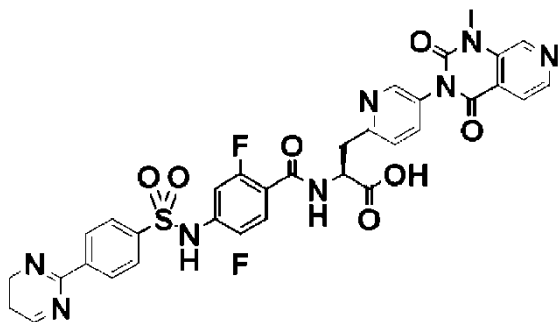
- 5 El compuesto del título (110 mg, 75%) se obtuvo como un sólido blanco sometiendo 4-[[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2, 5-difluoro-benzoato de metilo <véase (Paso 2) > (150 mg, 0,340 mmol) al mismo método del (Paso 5) del Ejemplo 104.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8,81 (s, 2H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>

- 10 El grupo de compuestos a continuación se sintetizó sometiendo sus intermedios correspondientes entre M-1 y M-103 a los mismos métodos que en (Paso 1) y (Paso 2) del Ejemplo 39. Obsérvese que, en los Ejemplos 211 a 239 a continuación, cada compuesto se obtuvo como una sal TFA, salvo que se dicte lo contrario.

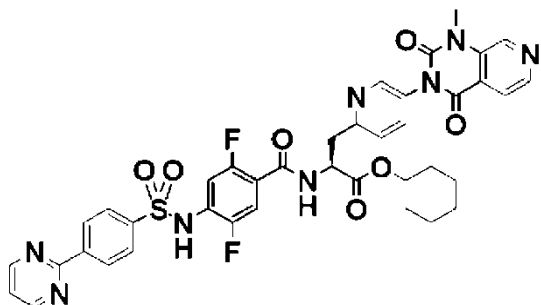
Ejemplo 211: Síntesis de A-90 y Síntesis de B-90

- 15 (Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-ilfenil)sulfonil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-90)



- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,93 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,73 (dd, J = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 8,61-8,52 (m, 3H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,54 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 10,3, 6,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,2, 6,3 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 715,40 (M+H)<sup>+</sup>

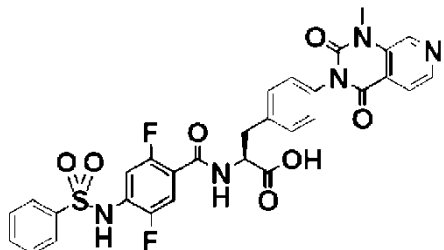
(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-(pirimidin-2-ilfenil)sulfonil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-90)



- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,94 (s, 1H), 9,02-8,98 (m, 1H), 8,96 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,85 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 8,61-8,52 (m, 3H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,54 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 11,2, 6,2 Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39-3,23 (m, 2H), 1,76-1,50 (m, 4H), 1,44-1,08 (m, 6H). ; MS (ESI) m/z 797,50 (M+H)<sup>+</sup>

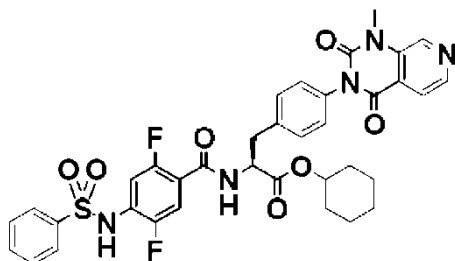
## Ejemplo 212: Síntesis de A-91 y Síntesis de B-91

(Paso 1) N-{2,5-difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-91), obtenido como una forma libre



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,28 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,67-4,57 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,22 (dd,  $J = 14,1, 4,6$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,0, 9,9$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  636,40 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

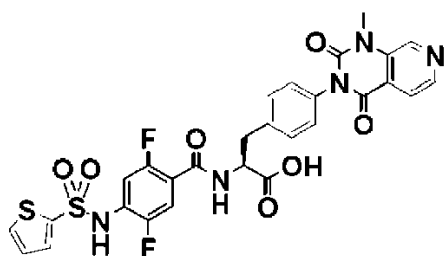
- 10 (Paso 2) N-{2,5-difluoro-4-[(fenilsulfonil)amino]benzoil}-4-[1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-91)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J = 7,6, 2,0$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,84 (dt,  $J = 7,1, 1,3$  Hz, 2H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,28 (dd,  $J = 10,2, 6,2$  Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,22-3,04 (m, 2H), 1,81-1,55 (m, 4H), 1,48-1,20 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  718,47 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

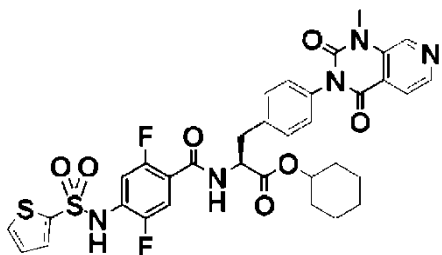
## Ejemplo 213: Síntesis de A-92 y Síntesis de B-92

(Paso 1) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-tienilsulfonil)amino]benzoil}-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-92), obtenido como una forma libre



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,65 (dd,  $J = 7,9, 2,5$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 5,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 3,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32 (dd,  $J = 10,2, 6,3$  Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,17 (dd,  $J = 5,0, 3,8$  Hz, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,24 (dd,  $J = 14,0, 4,6$  Hz, 1H), 3,08 (dd,  $J = 14,0, 9,8$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  642,38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

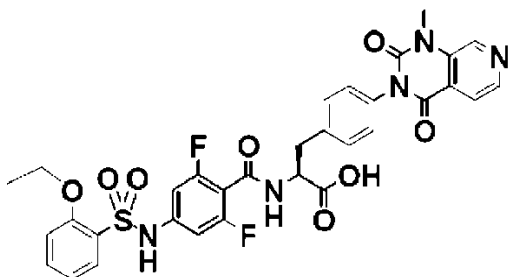
(Paso 2) N-{2,5-difluoro-4-[(2-tienilsulfonil)amino]benzoil}-4-[1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il]-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-92)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 5,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 5,0, 0,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 3,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32 (dd,  $J = 10,2, 6,2$  Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,17 (dd,  $J = 5,0, 3,8$  Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,05 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,48-1,20 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  724,45 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

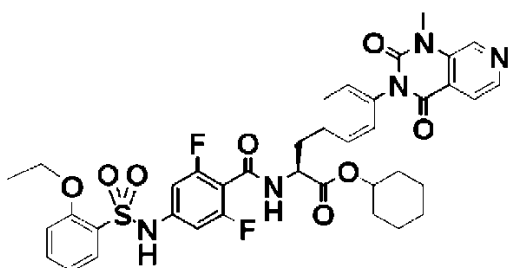
Ejemplo 214: Síntesis de A-93 y Síntesis de B-93

10 (Paso 1) N-(4-[(2-etoxifenil)sulfonil]amino)-2,6-difluoro benzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-93), obtenido como una forma libre



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,70 (s, 1H), 9,02 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,61 (ddd,  $J = 8,8, 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,1$  Hz, 3H), 7,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (dd,  $J = 14,2, 4,6$  Hz, 1H), 2,98 (dd,  $J = 14,2, 9,8$  Hz, 1H), 1,32 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  680,58 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

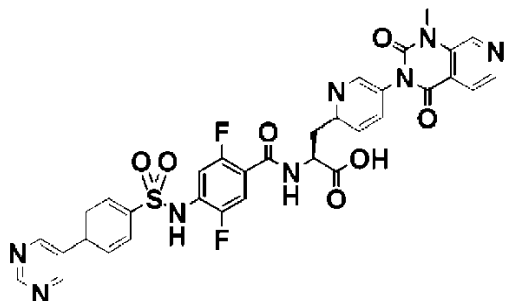
(Paso 2) N-(4-[(2-etoxifenil)sulfonil]amino)-2,6-difluorobenzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-93)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,71 (s, 1H), 9,13 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,21 (dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, 3H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,22 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,16-2,97 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,51-1,15 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  762,70 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

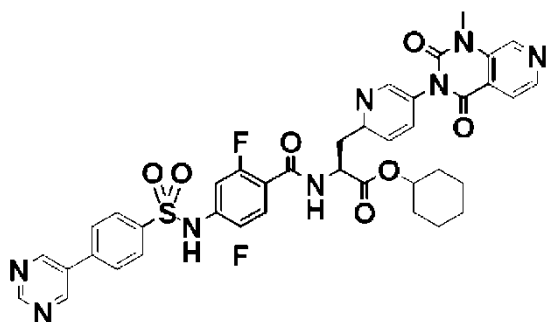
## Ejemplo 215: Síntesis de A-94 y Síntesis de B-94

(Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-ilfenil]sulfonil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-94)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,00 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,8, 3,8$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 11,4, 6,2$  Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  715,58 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

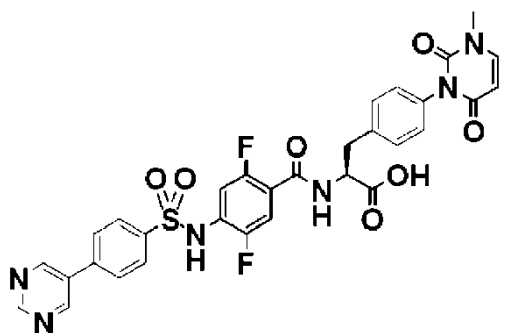
10 (Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-ilfenil]sulfonil]amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-94)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,01 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (dd,  $J = 7,7, 3,3$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,90 (dd,  $J = 5,1, 0,7$  Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 11,2, 6,3$  Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H), 1,77-1,51 (m, 4H), 1,47-1,15 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  797,55 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Ejemplo 216: Síntesis de A-95 y Síntesis de B-95

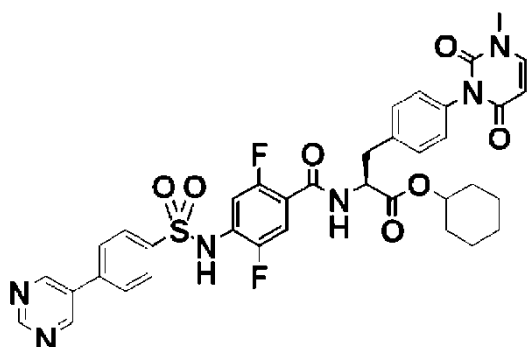
(Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-[[4-pirimidin-5-ilfenil]sulfonil]amino]benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalanina (A-95), obtenido como una forma libre



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,58 (dd,  $J = 7,8, 2,6$  Hz, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,60 (ddd,  $J = 9,9, 7,8, 4,6$  Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (dd,  $J = 14,5, 4,8$  Hz, 1H), 3,04 (dd,  $J = 14,1, 9,8$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  663,45 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25

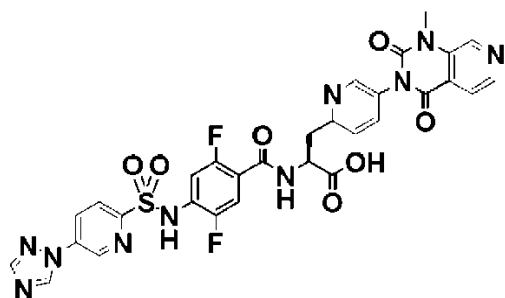
(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-((4-pirimidin-5-ilfenil)sulfonylamino)benzoil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-95)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,98 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,78-8,71 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,09 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 5,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,01 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 4H), 1,46-1,23 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  745,62 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

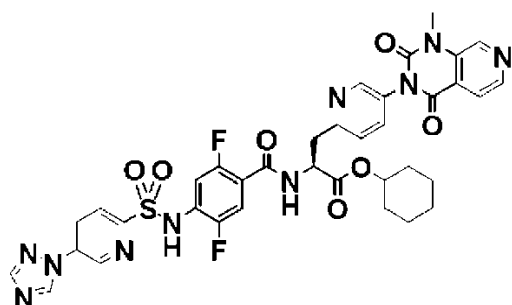
Ejemplo 217: Síntesis de A-96 y Síntesis de B-96

10 (Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonylamino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-96)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,32-9,27 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 7,9, 3,9$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 10,8, 6,3$  Hz, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H) . ; MS (ESI)  $m/z$  705,54 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

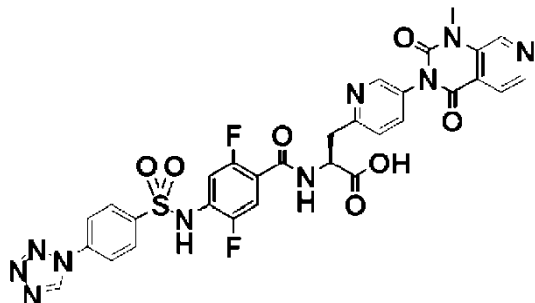
(Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-([5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il] sulfonylamino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-96)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,30 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (dd,  $J = 7,6, 3,4$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,47-1,25 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  787,60 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

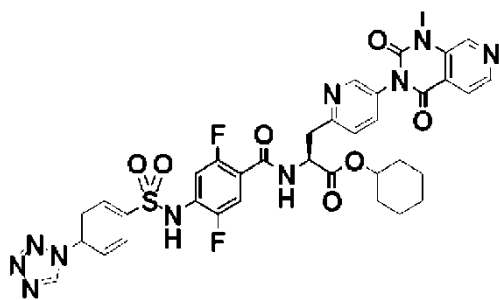
## Ejemplo 218: Síntesis de A-97 y Síntesis de B-97

(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-97)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (dd, J = 7,6, 3,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,47-1,25 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 705,46 (M+H) $^+$

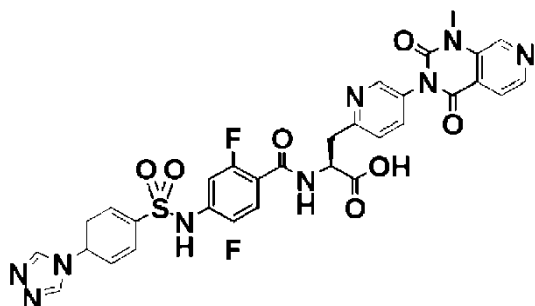
10 (Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d] pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-97)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 7,7, 3,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 8,13-8,06 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,46-1,24 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 787,59 (M+H) $^+$

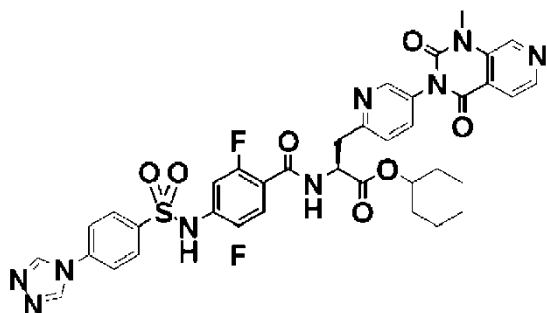
## Ejemplo 219: Síntesis de A-98 y Síntesis de B-98

20 (Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil] sulfonil}amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-98)



25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,38-3,26 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704,58 (M+H) $^+$

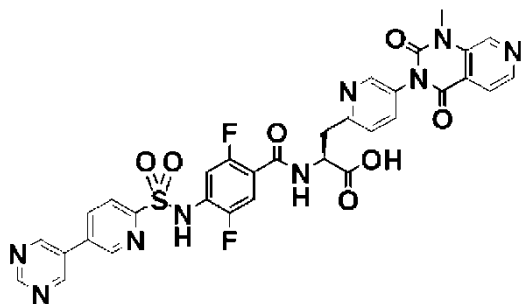
(Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-[[[4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil] sulfonil]amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-98)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,98 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 7,6, 3,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 11,2, 6,3 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,67 (dt, J = 11,9, 3,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,48-1,18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786,35 (M+H)<sup>+</sup>

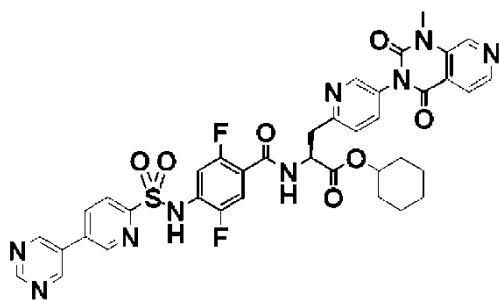
Ejemplo 220: Síntesis de A-99 y Síntesis de B-99

10 (Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfonil] amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-99)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,32-9,26 (m, 3H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,24 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716,29 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)sulfonil] amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-99)

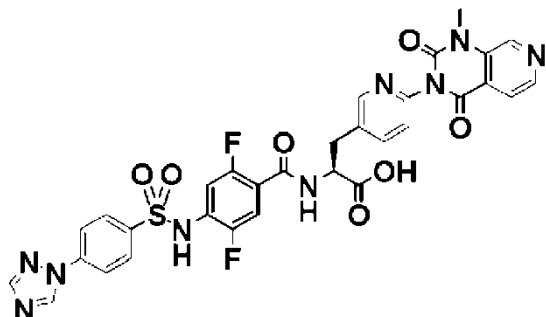


20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,15 (s, 1H), 9,31-9,26 (m, 3H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (dd, J = 7,6, 3,5 Hz, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 4H), 1,47-1,19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 798,59 (M+H)<sup>+</sup>



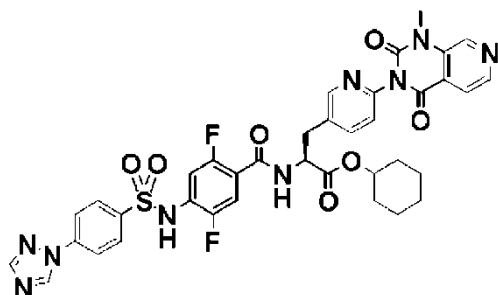
## Ejemplo 221: Síntesis de A-100 y Síntesis de B-100

(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil] sulfonil)amino}benzoil]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alanina (A-100)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,91 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 12,4, 10,6, 6,3 Hz, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,0, 10,2 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 704,30 (M+H)<sup>+</sup>

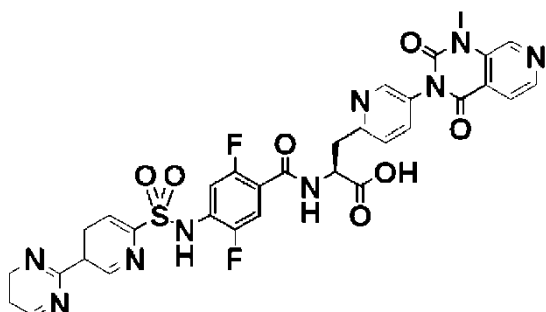
- 10 (Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil] sulfonil)amino}benzoil]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-100)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,92 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 14,1, 9,7 Hz, 1H), 1,78-1,56 (m, 4H), 1,49-1,19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786,46 (M+H)<sup>+</sup>

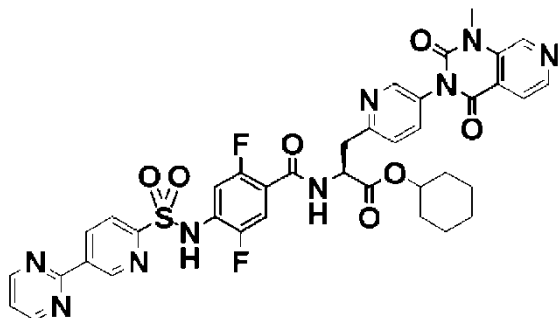
## Ejemplo 222: Síntesis de A-101 y Síntesis de B-101

(Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-{{[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonil} amino}benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-101)



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,03-8,97 (m, 3H), 8,94 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716,54 (M+H)<sup>+</sup>

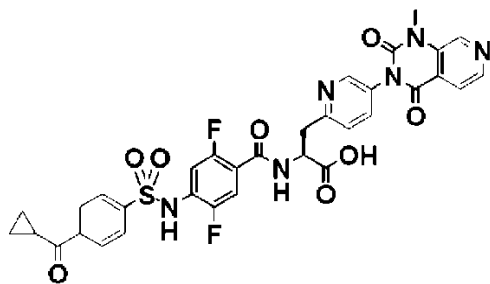
(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonil] amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-101)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,58 (dd,  $J = 2,1, 0,8$  Hz, 1H), 9,04-8,97 (m, 3H), 8,95 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 8,88 (dd,  $J = 7,7, 3,3$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,92 (dd,  $J = 14,1, 6,9$  Hz, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,48-1,07 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  798,63 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

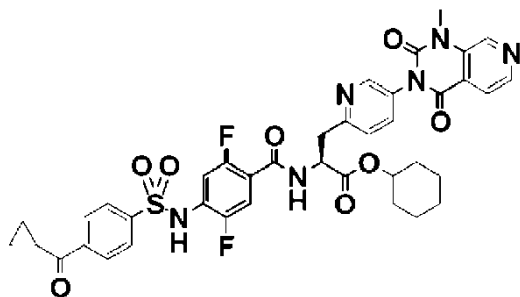
Ejemplo 223: Síntesis de A-102 y Síntesis de B-102

10 (Paso 1) N-[4-([4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonil)amino]-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-102)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,01 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,9, 3,7$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,89 (td,  $J = 8,2, 4,9$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 2H), 2,89 (ddd,  $J = 12,3, 7,6, 4,9$  Hz, 1H), 1,13-1,03 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  705,36 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(Paso 2) N-[4-([4-(Ciclopropilcarbonil)fenil]sulfonil)amino]-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-102)

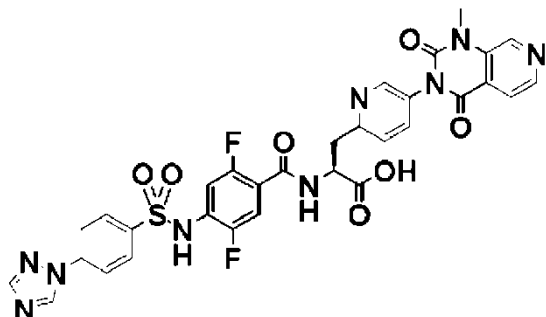


20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,2, 6,3$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 4H), 1,48-1,18 (m, 6H), 1,13-1,04 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  787,63 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25

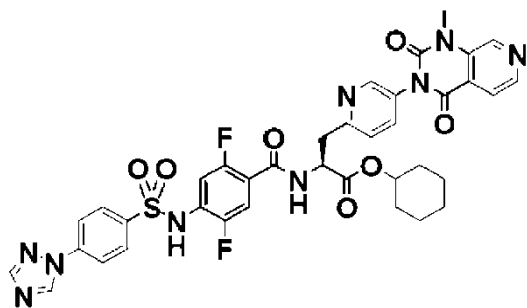
## Ejemplo 224: Síntesis de A-103 y Síntesis de B-103

(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil] sulfonil)amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-103)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,93 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J = 7,8, 3,8$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 11,3, 6,2$  Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  704,46 (M+H) $^+$

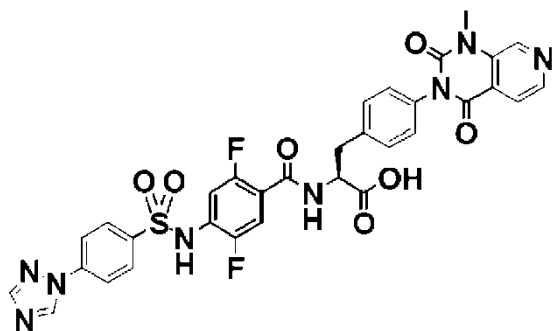
10 (Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil] sulfonil)amino]benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-103)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (dd,  $J = 7,6, 3,4$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,75-1,54 (m, 4H), 1,45-1,17 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  786,57 (M+H) $^+$

## Ejemplo 225: Síntesis de A-104 y Síntesis de B-104

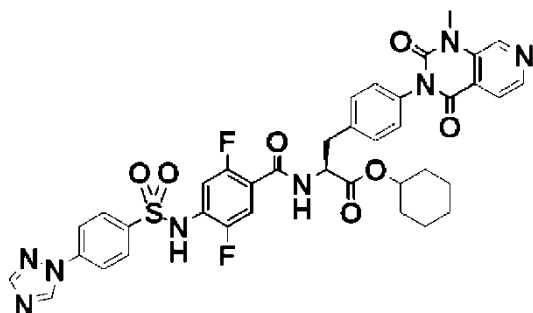
(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil)amino]benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3, 4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-104)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,91 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (dd,  $J = 7,9, 2,6$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,87 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 4,62 (ddd,  $J = 9,9, 7,8, 4,6$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J = 13,9, 4,4$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 13,8, 9,9$  Hz, 1H).; MS (ESI)  $m/z$  703,48 (M+H) $^+$

25

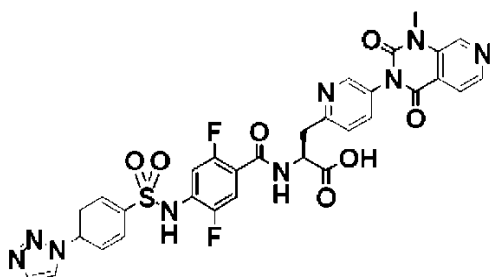
(Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]sulfonil}amino)benzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-104)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,92 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J = 7,5, 2,0$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40-7,18 (m, 6H), 4,74-4,57 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,21-3,07 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,49-1,19 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  785,54 ( $M+H$ ) $^+$

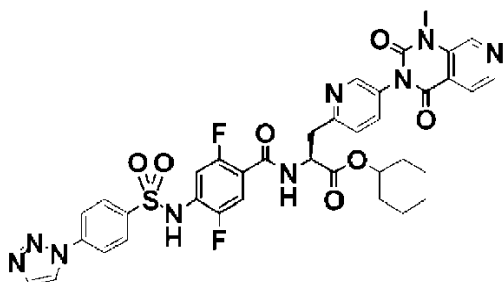
Ejemplo 226: Síntesis de A-105 y Síntesis de B-105

(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] sulfonil}amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-105)



10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,9, 3,8$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 3H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,22 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  704,46 ( $M+H$ ) $^+$

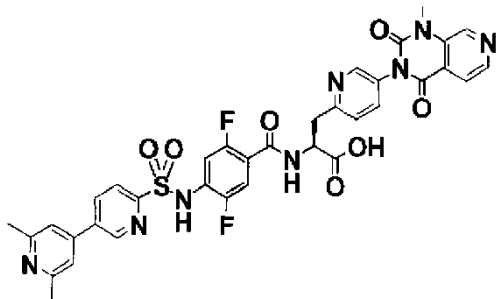
15 (Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-({[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] sulfonil}amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-105)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,98 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,85 (dd,  $J = 7,7, 3,3$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 8,08-7,99 (m, 3H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,45-1,17 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  786,57 ( $M+H$ ) $^+$

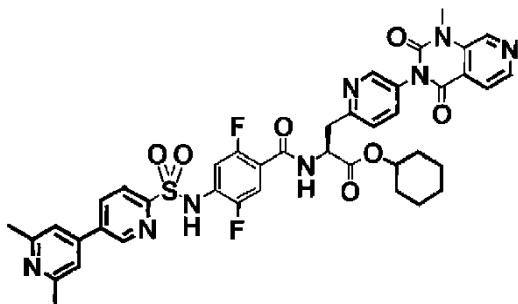
## Ejemplo 227: Síntesis de A-106 y Síntesis de B-106

(Paso 1) N-(4-[[2',6'-Dimetil-3,4'-bipiridin-6-il]sulfonil]amino)-2,5-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-106)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 9,24 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 7,9, 3,9$  Hz, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  743,28 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

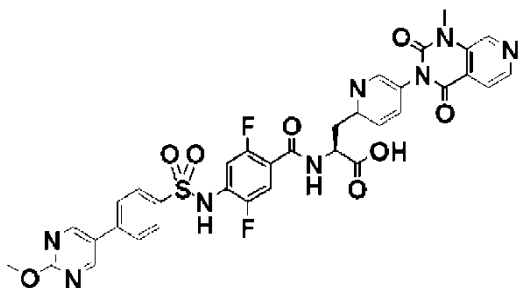
10 (Paso 2) N-(4-[[2',6'-Dimetil-3,4'-bipiridin-6-il]sulfonil]amino)-2,5-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-106)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,24 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J = 7,5, 3,5$  Hz, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,76-1,54 (m, 4H), 1,49-1,13 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  825,36 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Ejemplo 228: Síntesis de A-107

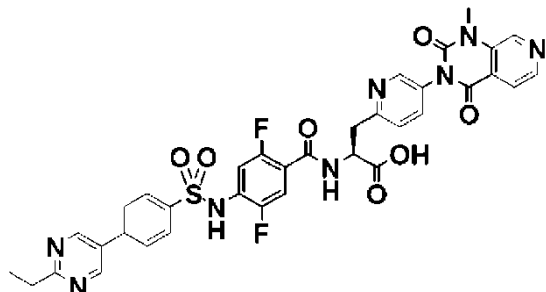
(Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-([4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]sulfonil)amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-107)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,03-8,97 (m, 3H), 8,73 (dd,  $J = 7,7, 3,9$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,01-7,87 (m, 5H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,4, 6,4$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,4, 6,2$  Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  745 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

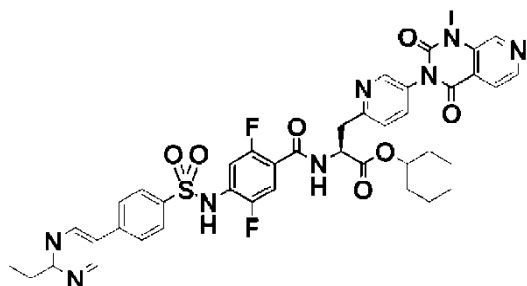
## Ejemplo 229: Síntesis de A-108 y Síntesis de B-108

(Paso 1) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-108)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,03 (s, 1H), 9,09 (d,  $J = 1,3$  Hz, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 7,9, 3,9$  Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J = 4,9, 1,4$  Hz, 1H), 8,46 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,3, 6,3$  Hz, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,94 (q,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  743,46 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

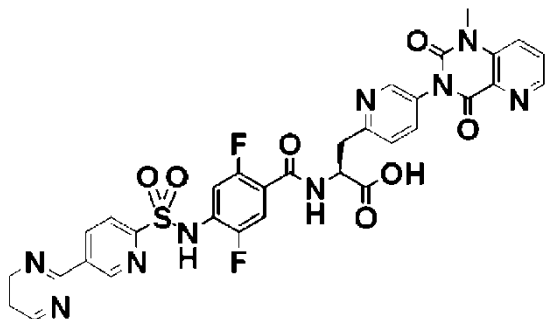
10 (Paso 2) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-108)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,99 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (dd,  $J = 7,6, 3,4$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 11,3, 6,3$  Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (dq,  $J = 14,5, 6,7$  Hz, 2H), 2,95 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,45-1,22 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  825,59 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Ejemplo 230: Síntesis de A-109 y Síntesis de B-109

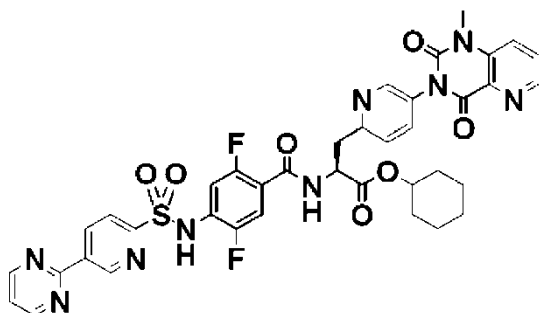
(Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-{{[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonil} amino}benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-109)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,05-8,97 (m, 2H), 8,94 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 8,76 (dd,  $J = 7,8, 3,7$  Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 4,4, 1,2$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,03 (dd,  $J = 9,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 8,6, 4,3$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,34-3,23 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  716,18 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25

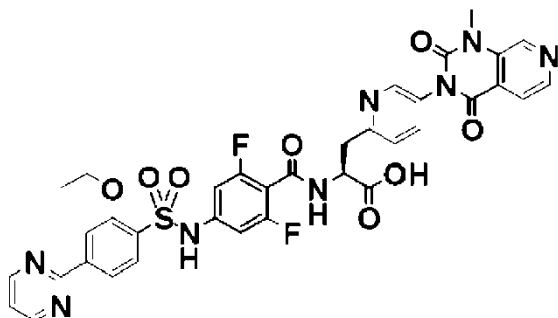
(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-[[[5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il]sulfonil] amino]benzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-109)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,11 (s, 1H), 9,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,01 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,94 (dd,  $J = 8,3$ , 2,1 Hz, 1H), 8,89 (dd,  $J = 7,5$ , 3,3 Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J = 4,3$ , 1,2 Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,03 (dd,  $J = 8,7$ , 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 8,6$ , 4,3 Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2$ , 2,5 Hz, 1H), 7,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 6H).; MS (ESI)  $m/z$  798,34 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

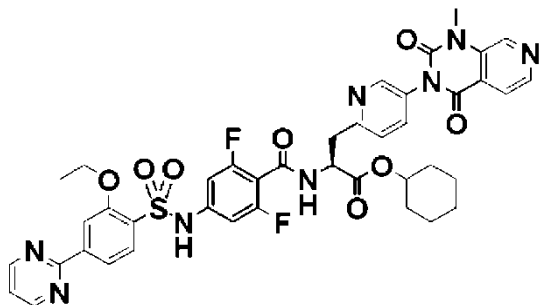
Ejemplo 231: Síntesis de A-110 y Síntesis de B-110

10 (Paso 1) N-(4-[[[2-Etoxi-4-pirimidin-2-ilfenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-110)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,82 (s, 1H), 9,02-8,92 (m, 4H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,14-8,04 (m, 3H), 7,90 (dd,  $J = 5,0$ , 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,2$ , 2,5 Hz, 1H), 7,54 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 4,82 (ddd,  $J = 9,4$ , 7,8, 5,0 Hz, 1H), 4,33 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (dd,  $J = 14,5$ , 5,0 Hz, 1H), 3,13 (dd,  $J = 14,5$ , 9,4 Hz, 1H), 1,38 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  759,25 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

(Paso 2) N-(4-[[[2-Etoxi-4-pirimidin-2-ilfenil]sulfonil]amino]-2,6-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-110)

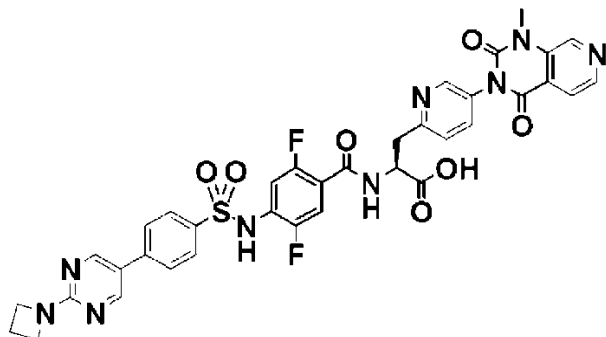


20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,84 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 9,02-8,94 (m, 3H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 4,2$  Hz, 3H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,2$ , 2,5 Hz, 1H), 7,55 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,33 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,48-1,15 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  841,49 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25

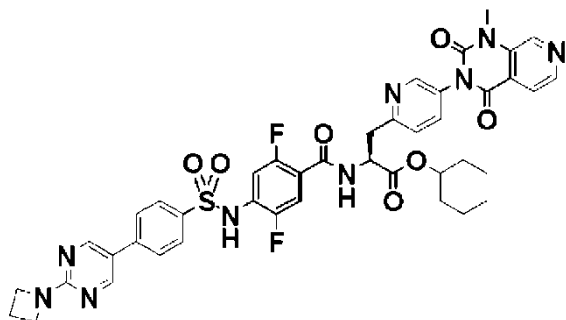
## Ejemplo 232: Síntesis de A-111 y Síntesis de B-111

(Paso 1) N-[4-({[4-(2-azetidín-1-ilpirimidín-5-il)fenil]sulfonyl}amino)-2,5-difluorobenzoyl]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridín-3(2H)-il)piridín-2-il]-L-alanina (A-111)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,77-8,68 (m, 3H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 5H), 7,72 (dd,  $J=8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,4, 6,4$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 11,5, 6,1$  Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  770,18 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

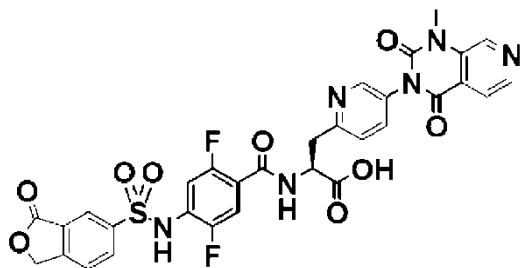
10 (Paso 2) N-[4-({[4-(2-azetidín-1-ilpirimidín-5-il)fenil]sulfonyl}amino)-2,5-difluorobenzoyl]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridín-3(2H)-il)piridín-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-111)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,91 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J = 7,5, 3,4$  Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,3, 6,2$  Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 4H), 1,46-1,18 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  852,34 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Ejemplo 233: Síntesis de A-112 y Síntesis de B-112

(Paso 1) N-(2,5-Difluoro-4-({[3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]sulfonyl}aminolbenzoyl)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridín-3(2H)-il)piridín-2-il]-L-alanina (A-112)

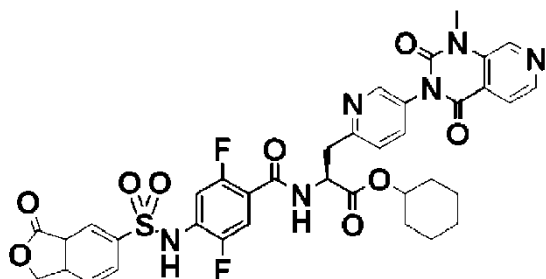


20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,02 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,9, 3,7$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 8,1, 1,7$  Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,2, 6,3$  Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,22 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  693,17 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25



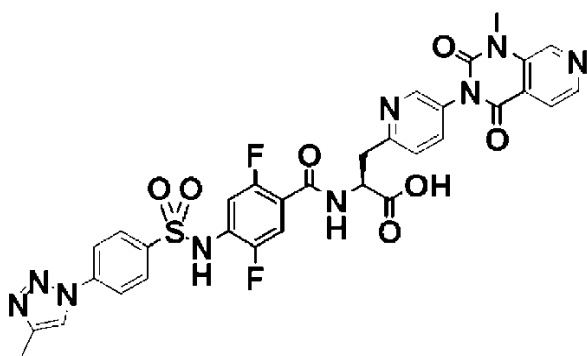
(Paso 2) N-(2,5-Difluoro-4-((3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)sulfonyl)amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro pirdo[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-112)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd,  $J = 7,5, 3,3$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,2$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H), 1,76-1,53 (m, 4H), 1,47-1,14 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  775,37 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

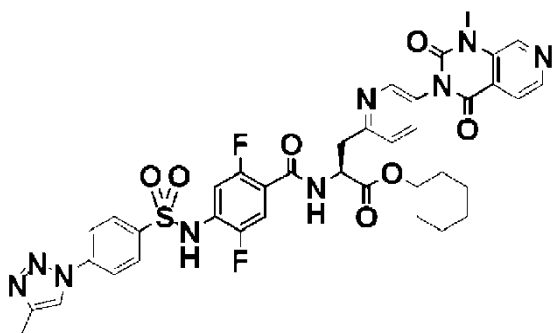
Ejemplo 234: Síntesis de A-113 y Síntesis de B-113

10 (Paso 1) N-[2,5-Difluoro-4-((4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sulfonyl)amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-113)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,94 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J = 7,8, 3,7$  Hz, 1H), 8,64 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,89 (td,  $J = 8,2, 4,9$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  718,30 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

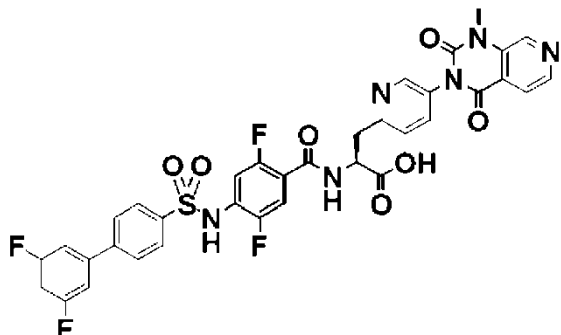
(Paso 2) N-[2,5-Difluoro-4-((4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sulfonyl)amino)benzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-113)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (dd,  $J = 7,7, 3,3$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,2, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,47-1,18 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  800,27 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Ejemplo 235: Síntesis de A-114

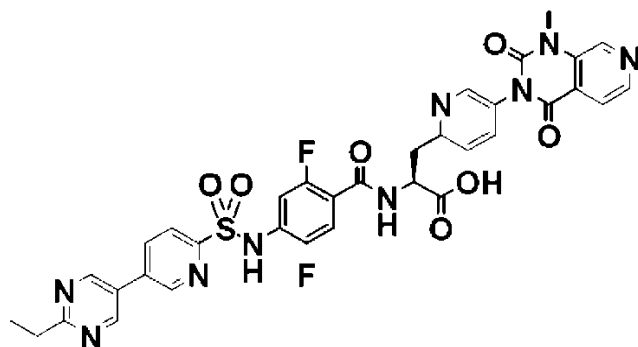
(Paso 1) N-(4-((3',5'-Difluorobifenil-4-il)sulfonil)amino)-2,5-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-114)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (dd,  $J = 7,9, 3,8$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,77 (dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz, 1H), 7,66-7,45 (m, 3H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,23 (m, 2H).; MS (ESI)  $m/z$  749,42 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

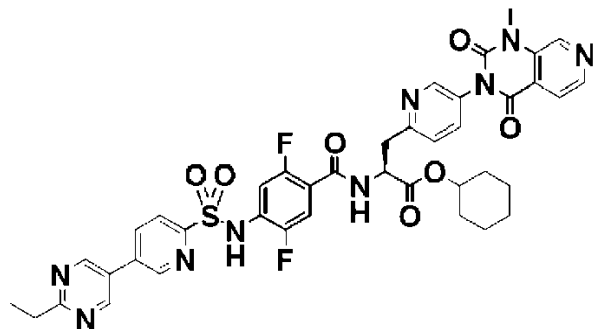
## Ejemplo 236: Síntesis de A-115 y Síntesis de B-115

- 10 (Paso 1) N-[4-((5-(2-Etilpirimidin-5-il)piridin-2-il)sulfonil)amino)-2,5-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-i)piridin-2-il]-L-alanina (A-115)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,22-9,14 (m, 3H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,8, 4,0$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,52 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 4,95-4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,23 (m, 2H), 2,96 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  744,38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

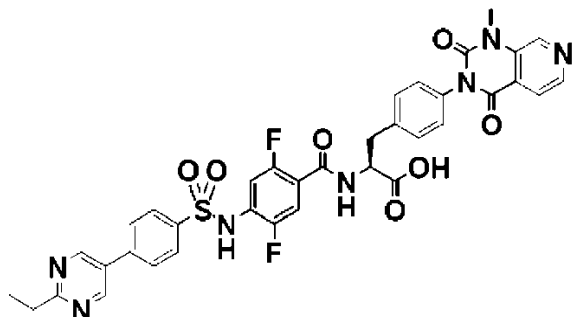
(Paso 2) N-[4-((5-(2-Etilpirimidin-5-il)piridin-2-il)sulfonil)amino)-2,5-difluorobenzoil)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-i)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-115)



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,22-9,14 (m, 3H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,8, 4,0$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,52 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 4,95-4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,23 (m, 2H), 2,96 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  826,31 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

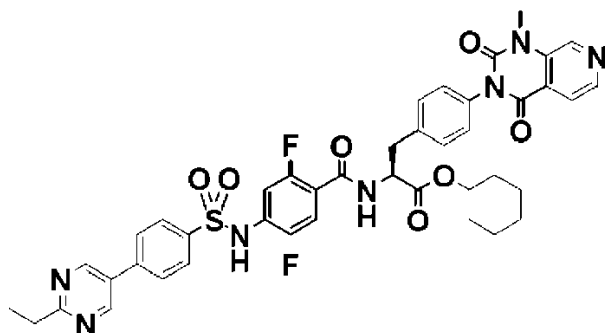
## Ejemplo 237: Síntesis de A-116 y Síntesis de B-116

(Paso 1) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalanina (A-116)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (dd,  $J = 7,9, 2,6$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,87 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 4,62 (ddd,  $J = 9,8, 7,8, 4,6$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,22 (dd,  $J = 13,9, 4,4$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,0, 9,9$  Hz, 1H), 2,95 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  742,21 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

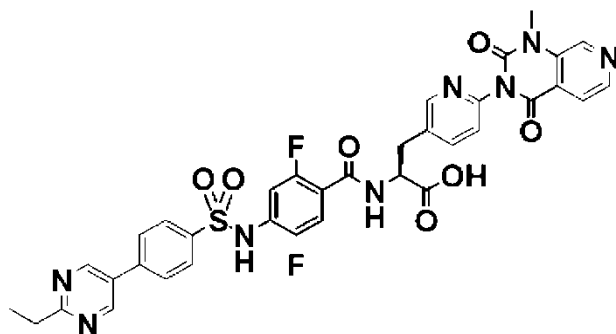
- 10 (Paso 2) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de ciclohexilo (B-116)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J = 7,3, 2,0$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,74-4,57 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,95 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,79-1,56 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  824,59 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

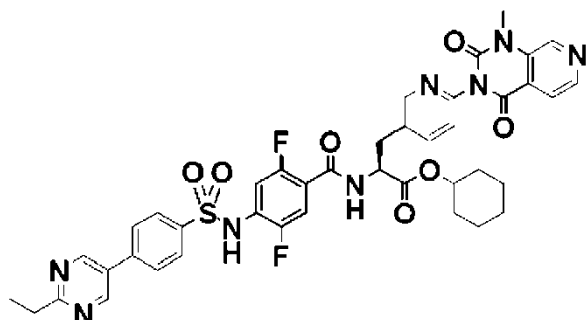
## Ejemplo 238: Síntesis de A-117 y Síntesis de B-117

(Paso 1) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirid o[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alanina (A-117)



- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (dd,  $J = 8,0, 2,3$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (dd,  $J = 14,2, 4,6$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J = 14,1, 10,2$  Hz, 1H), 2,94 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS (ESI)  $m/z$  743,20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

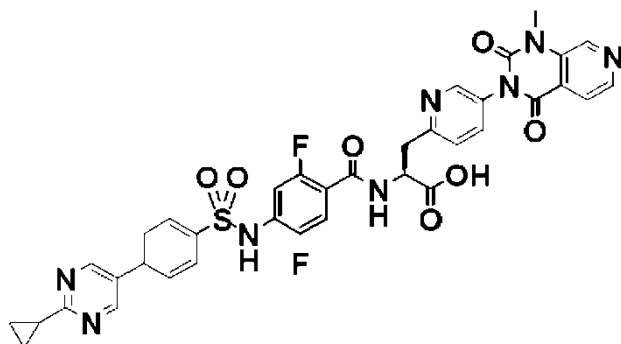
(Paso 2) N-[4-({[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridino[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-117)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J = 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J = 8,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,94 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,85-1,54 (m, 4H), 1,48-1,21 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  825,32 (M+H) $^+$

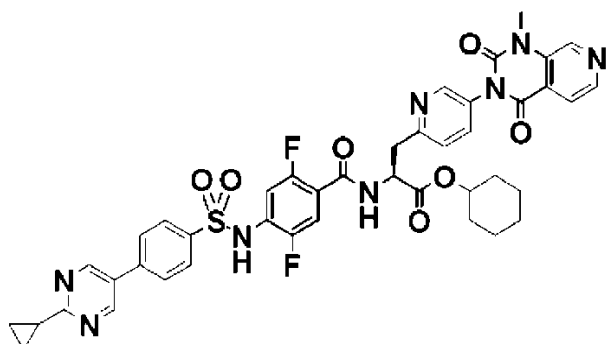
Ejemplo 239: Síntesis de A-118 y Síntesis de B-118

10 (Paso 1) N-[4-({[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridino[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alanina (A-118)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,03-8,97 (m, 3H), 8,73 (dd,  $J = 7,7, 3,8$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,02-7,87 (m, 5H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,4, 6,4$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,4, 6,3$  Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,15-1,00 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  755,62 (M+H) $^+$

(Paso 2) N-[4-({[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2,5-difluorobenzoil]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropiridino[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (B-118)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,03-8,97 (m, 3H), 8,85 (dd,  $J = 7,6, 3,4$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,03-7,87 (m, 5H), 7,72 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 11,3, 6,3$  Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,47-1,18 (m, 6H), 1,15-1,00 (m, 4H).; MS (ESI)  $m/z$  837,55 (M+H) $^+$

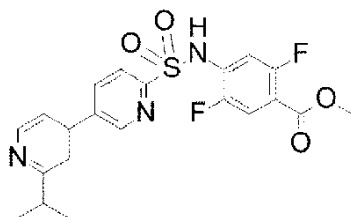
## Ejemplo 240: Síntesis de M-104

## (Paso 1) 4-bromo-2-isopropilpiridina

Se disolvió 4-Bromopiridina (8,40 g, 43,4 mmol) en THF (200 ml), seguido de enfriamiento hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta solución, se agregó de una vez una solución 3 M de bromuro de isopropilmagnesio (2,2 eq) en éter dietílico. Posteriormente, se agregó gota a gota rápidamente clorformiato de fenilo (5,61 ml, 43,4 mmol). Después de agitar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se inactivó con una solución 20% de cloruro de amonio acuoso (120 ml). Se agregó éter (150 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (150 ml), 10% ácido clorhídrico, y cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el solvente se removió por destilación y se agregó allí tolueno anhidro (200 ml). A esta solución, se agregó solución de ácido acético glacial (120 ml) que contiene o-cloranil (11,8 mg, 47,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, el líquido se hizo básico con solución 10% de hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con agua seguido de extracción con 10% ácido clorhídrico tres veces. Las soluciones ácidas recogidas se enfriaron e hicieron básicas con una solución 20% de hidróxido de sodio acuoso seguido de extracción con diclorometano (100 ml) tres veces. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y luego se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió por destilación. La purificación se condujo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (1,8 g, 21%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

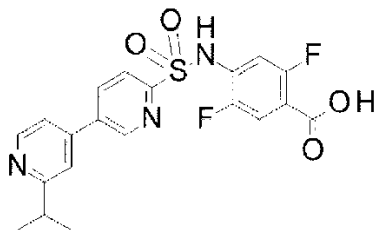
## (Paso 2) 2,5-Difluoro-4-[[5-(2 isopropil-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto obtenido en el (Paso 1) del Ejemplo 198 (2,1 g, 5,6 mmol), el compuesto obtenido en el Paso 1 anterior (1,34 g, 6,70 mmol), carbonato de sodio (2,40 g, 22,0 mmol), y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (170 mg, 0,230 mmol) se disolvieron en DMF (50 ml) y agua (5,0 ml), y la solución se desgasificó con nitrógeno tres veces, seguido de agitación a  $90^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Se diluyó el líquido de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente por destilación y luego se condujo la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2 a 1:10) para obtener el compuesto del título (1,74 g, 69%).

MS (ESI) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>

## (Paso 3) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[5-(2-isopropil-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoico (M-104)

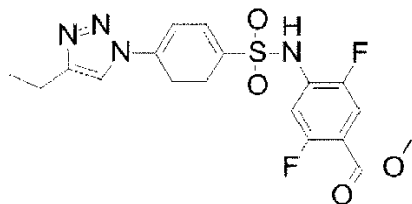


El compuesto obtenido en el Paso 2 (1,7 g, 3,8 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó allí hidróxido de litio (2 N, 10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la terminación de la reacción se confirmó por TLC. Luego, el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido blanco precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (1,4 g, 85%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 241: Síntesis de M-105

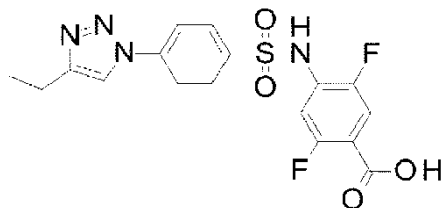
(Paso 1) 4-[[4-(4-etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



5 A un recipiente de 1 L, se agregó secuencialmente L-prolina (1,6 g, 20 mol%, 14 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1,7 g, 10 mol%, 6,8 mmol), ascorbato de sodio (2,7 g, 20 mol%, 14 mmol), azida de sodio (6,50 g, 100 mmol), carbonato de potasio (11,4 g, 82,6 mmol), 2-pentinoato de metilo (6,76 g, 69 mmol), el compuesto obtenido en el (Paso 1) del Ejemplo 197 (31,2 g, 69 mmol), DMSO(225 ml), y agua (25 ml). Después de agitar suavemente a 65°C durante la noche, se agregó allí una mezcla de agua amoníaco concentrado (500 ml), agua (1,0 L), y acetato de etilo (400 ml). La extracción de la fase de agua se condujo con acetato de etilo (600 ml×10), y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (3,0 L), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se removió por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (14,2 g, 49%).

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 2H), 8,10-7,96 (m, 2H), 7,45- 7,04 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 3H).

(Paso 2) Ácido 4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro benzoico (M-105)



15 El compuesto obtenido en el Paso 1 (14,1 g, 33,4 mmol) se disolvió en metanol (60 ml), y se agregó allí hidróxido de litio (2 N, 30 ml) seguido se agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la finalización de la reacción se confirmó y luego el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando 4 N ácido clorhídrico. Se concentró el sólido blanco precipitado, y se secó el sólido obtenido para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  13,41 (br s, 1H), 11,10 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 2,73 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 242: Síntesis de M-106

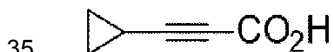
(Paso 1) 3-ciclopropilpropionato de metilo



30 Se agregó lentamente una solución de n-butilitio hexano (2,5 mol/L, 30,3 ml, 75,7 mmol) a una solución de THF (50 ml) de etinilciclopropano (5,00 g, 75,7 mmol) a -78°C. Una hora después, se agregó allí cloroformiato de metilo (17,7 g, 189 mmol) a -78°C. La temperatura de la mezcla se elevó suavemente hasta temperatura ambiente, y la mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso. Después de la extracción con diclorometano (50 ml×3), el líquido de extracción se secó sobre sulfato de sodio y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1 a 1:10) para obtener el compuesto del título (6,1 g, 65%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,74 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 1H), 0,98-0,90 (m, 4H).

(Paso 2) Ácido 3-ciclopropilpropiónico

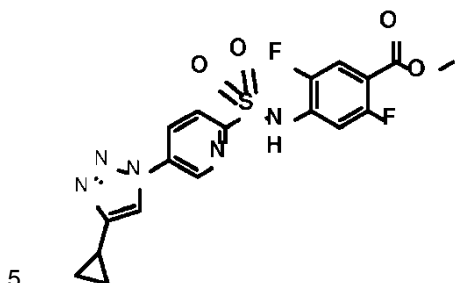


El compuesto obtenido en el Paso 1 (6,10 g, 49,2 mmol) se disolvió en metanol (90 ml), y se agregó allí hidróxido de litio (2 N, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la terminación de la reacción se

confirmó por TLC. Luego, el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido blanco precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (4,87 g, 90%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 1,42-1,37 (m, 1H), 0,99-0,95 (m, 4H).

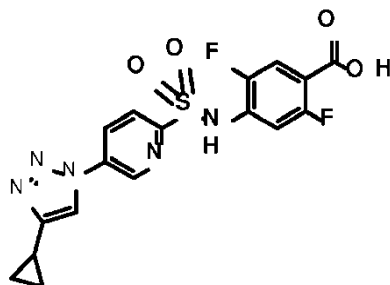
(Paso 3) 4-[[[5-(4-ciclopropiltiazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



Se agregó secuencialmente L-prolina (101 mg, 20 mol%, 0,88 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (110 mg, 10 mol%, 0,44 mmol), ascorbato de sodio (174 mg, 20 mol%, 0,88 mmol), azida de sodio (429 mg, 1,5 eq., 6,6 mmol), carbonato de potasio (729 mg, 1,20 eq., 5,28 mmol), 2,5-difluoro-4-[[5-yodo-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo (2,0 g, 4,4 mmol) obtenido en el (Paso 1) del Ejemplo 193, ácido 3-ciclopropilpropiónico (484 mg, 4,40 mmol) obtenido en el Paso 2, DMSO(25 ml), y agua (3,0 ml) a un recipiente de 100 ml. La mezcla se agitó suavemente a 65°C durante la noche, se agregó allí una mezcla de agua amoníaco concentrado (50 ml), agua (100 ml), y acetato de etilo (50 ml). La extracción se condujo desde la capa acuosa con acetato de etilo (60 ml×10), y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación se condujo usando HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (590 mg, 31%).

15 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,93-0,90 (m, 2H).

(Paso 4) Ácido 4-[[[5-(4-Ciclopropiltiazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoico (M-106)

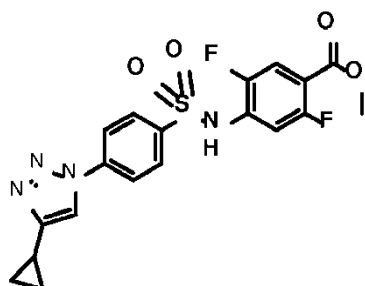


20 El compuesto obtenido en el Paso 2 (590 mg, 1,35 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), y se agregó allí una solución de hidróxido de sodio acuoso (4 N, 3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró y el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando 2 N ácido clorhídrico. El sólido blanco precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (519 mg, 91%).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,92-0,90 (m, 2H); MS (ESI) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>

25 Ejemplo 243: Síntesis de M-107

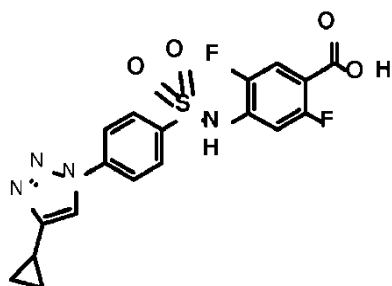
(Paso 1) 4-[[[4-(4-ciclopropiltiazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



5 Se agregó secuencialmente L-prolina (160 mg, 20 mol%, 1,4 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (170 mg, 10 mol%, 0,68 mmol), ascorbato de sodio (270 mg, 20 mol%, 1,4 mmol), azida de sodio (650 mg, 1,5 eq., 10 mmol), carbonato de potasio (1,14 g, 1,20 eq., 8,26 mmol), ácido 3-ciclopropilpropiónico (759 mg, 6,90 mmol) obtenido en el (Paso 2) del Ejemplo 242, 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo (3,12 g, 6,90 mmol), que fue el compuesto obtenido en el (Paso 1) del Ejemplo 197, DMSO (25 ml), y agua (3,0 ml) a un recipiente de 250 ml. Después de agitar suavemente a 65°C durante la noche, se agregó agua amoníaco concentrado (50 ml), agua (100 ml), y acetato de etilo (50 ml). Después de la extracción desde la capa acuosa con acetato de etilo (60 ml x 10), la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,12 g, 71%).

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H).

(Paso 2) Ácido 4-[[4-(4-ciclopropiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico (M-107)

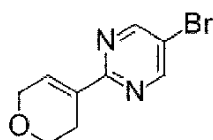


15 El compuesto obtenido en el Paso 1 (851 mg, 1,96 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó allí hidróxido de litio (2 N, 3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la terminación de la reacción se confirmó por TLC. Luego, el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido blanco precipitado se filtró y secó para obtener el compuesto del título (750 mg, 91%) como un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 4H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 421 (M+H)<sup>+</sup>

20 Ejemplo 244: Síntesis de M-108

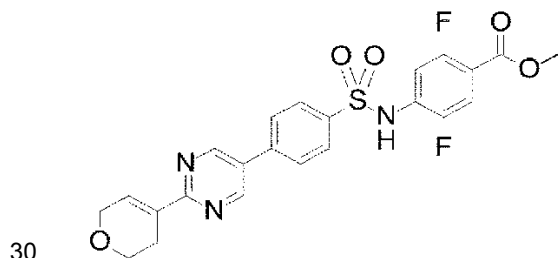
(Paso 1) 5-Bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirimidina



25 Se suspendió 5-Bromo-2-yodopirimidina (5,87 g, 20,7 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano (4,35 g, 20,7 mmol), carbonato de potasio (5,70 g, 41,4 mmol), y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (805 mg, 1,10 mmol) en DMF (50 ml) y agua (10 ml), seguido de agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (1,44 g, 29%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,72 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,42-3,38 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H).

(Paso 2) 4-[[4-[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoato de metilo



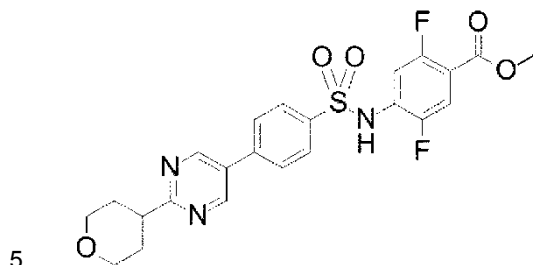
30 El compuesto obtenido en el Paso 1 (1,44 g, 6,00 mmol), el compuesto obtenido en el (Paso 1) del Ejemplo 189 (2,2 g, 6,0 mmol), carbonato de sodio (1,27 g, 12,0 mmol), y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (220 mg, 0,3 mmol) se suspendieron en dioxano (20 ml) y agua (5,0 ml), seguido de agitación a 100°C durante 8 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, y



el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 41%).

MS (ESI) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>

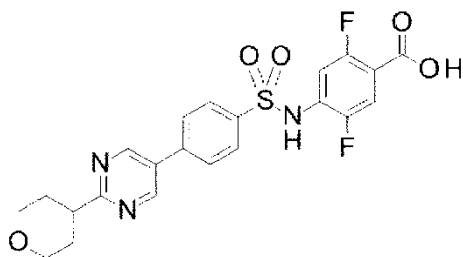
(Paso 3) 2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



El compuesto obtenido en el Paso 2 (1,2 g, 2,46 mmol), Pd/C (10%, 500 mg), y metanol (10 ml) se agregaron a un recipiente de reacción, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno de 50 psi. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El solvente se removió por destilación para obtener el compuesto del título (843 mg, 70%).

10 MS (ESI) m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>

(Paso 4) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-108)

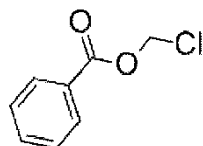


15 El compuesto obtenido en el Paso 3 (600 mg, 1,22 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó allí una solución de hidróxido de litio acuoso (2 N, 3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la terminación de la reacción se confirmó por TLC. Luego, el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando 4 N ácido clorhídrico, y el sólido blanco precipitado se filtró, secó y lavó con diclorometano:metanol=10:1 para obtener el compuesto del título (512 mg, 88%) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,07 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 245: Síntesis de M-109

(Paso 1) Benzoato de clorometilo

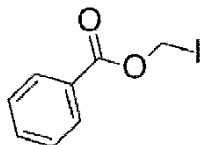


25 Se mezclaron paraformaldehído (4,5 g) y cloruro de zinc (cantidad catalítica) entre sí a 0°C. A esta mezcla se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (20 g, 0,14 mol) durante 1 hora. La temperatura de la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y luego la mezcla se agitó a 55°C durante 10 horas. Después de enfriamiento, la purificación se condujo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =30:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (9,7 g, 40%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 8,09-8,07 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 5,96 (s, 2H).

30

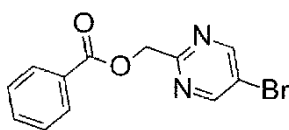
(Paso 2) Benzoato de yodometilo



5 Se agitaron benzoato de clorometilo (10,0 g, 58,8 mmol) obtenido en el Paso 1 y yoduro de sodio (17,6 g, 117 mmol) en acetonitrilo (70,0 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. El acetonitrilo se removió por destilación a presión reducida y se agregó éter dietílico. El sólido precipitado se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico, y se secó a presión reducida. Luego, la purificación se condujo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =30:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (14,5 g, 94%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,06-8,04 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,17 (s, 2H).

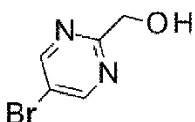
(Paso 3) Benzoato de (5-Bromopirimidin-2-il)metilo



10 Se calentó zinc (21,6 g, 332 mmol) a 210°C durante 10 minutos, y luego se enfrió hasta 70°C. El zinc se calentó nuevamente hasta 210°C durante 10 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó DMF (100 ml) y una solución de DMF (20 ml) de dibromometano (7,72 g, 41,2 mmol) allí, seguido de agitación a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó clorotrimetilsilano (900 mg, 8,30 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla, una solución de DMF (60 ml) del compuesto obtenido en el Paso 2 (14,5 g, 55,3 mmol) se agregó gota a gota, seguido de agitación a 35°C durante 15 horas. Se suspendió 5-Bromo-2-yodopirimidina (7,9 g, 28 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (3,0 g, 4,1 mmol) en DMF (80 ml), y el reactivo de zinc obtenido anteriormente se agregó allí con una jeringa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se agregó agua (600 ml) al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo (200 mlx3). La capa orgánica combinada se lavó con 20 cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de eso, la purificación se condujo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (7,38 g, 90%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,79 (s, 2H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 5,63 (s, 2H).

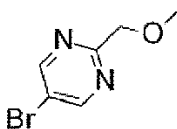
25 (Paso 4) (5-Bromopirimidina-2-il)metanol



30 Se agregó una solución 1 N de metóxido de sodio (50 ml, 0,50 mmol) en metanol a una solución (15 ml) del compuesto obtenido en el Paso 3 (7,30 g, 25,0 mmol) en metanol, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de finalizar la desprotección, el solvente se removió por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=30:1 a 15:1) para obtener el compuesto del título (3,58 g, 76%).

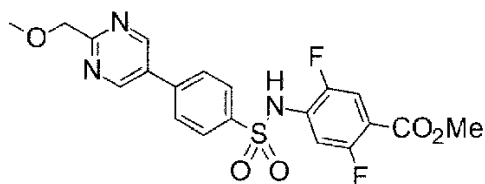
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,80 (s, 2H), 4,82 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 3,39 (s, 1H).

(Paso 5) Ácido 5-bromo-2-(metoximetil)pirimidina



35 A una solución (10 ml) del compuesto obtenido en el Paso 4 (3,72 g, 19,8 mmol) en THF, se agregó hidruro de sodio (60%, 1,19 g, 29,7 mmol) a 0°C. Posteriormente, se agregó allí yoduro de metilo (4,20 g, 29,7 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,4 g, 60%).

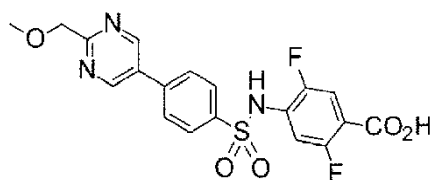
(Paso 6) 2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 El compuesto obtenido en el Paso 5 (2,30 g, 11,3 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoi]fenil] borónico (4,20 g, 11,3 mmol) obtenido en el (Paso 2) del Ejemplo 189, carbonato de sodio (2,40 g, 22,6 mmol), y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (415 mg, 0,57 mmol) se suspendieron en dioxano (50 ml) y agua (10 ml), seguido de agitación a 100°C durante 8 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:4) para obtener el compuesto del título (2,95 g, 58%).

MS (ESI) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>

10 (Paso 6) Ácido 2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico



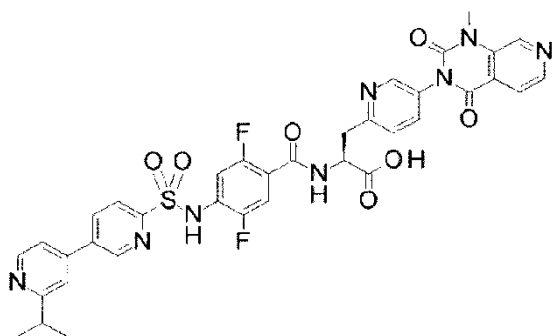
15 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil] sulfonilamino]benzoato de metilo obtenido en el Paso 5 (700 mg, 1,56 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó allí una solución de hidróxido de litio acuoso (2 N, 3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la terminación de la reacción se confirmó por TLC. Luego, el pH se ajustó hasta 4 a 5 agregando ácido clorhídrico 4 N. El sólido blanco precipitado se filtró, secó y lavó con diclorometano:metanol=10:1 para obtener el compuesto del título (617 mg, 91%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 9,06 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>

20 El grupo de compuestos a continuación se sintetizó sometiendo sus intermedios correspondientes entre M-1 y M-109 a los mismos métodos que en (Paso 1) y (Paso 2) del Ejemplo 39. Obsérvese que, en los Ejemplos 246 a 257 a continuación, cada compuesto se obtuvo como una sal TFA, salvo que se dicte lo contrario.

Ejemplo 246: Síntesis de A-119 y B-119

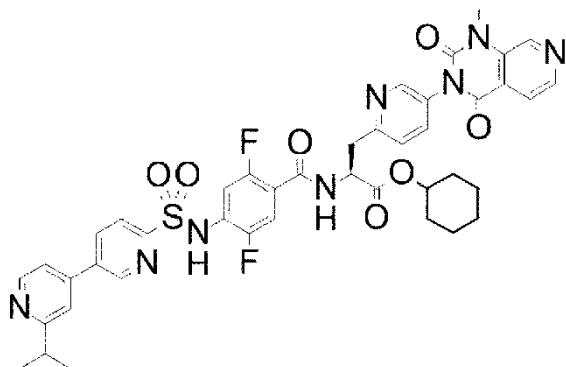
(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[[2,5-Difluoro-4-[[5-(2-isopropil-4-piridil)-2-pirid il]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoico (A-119)



25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,16 (s, 1H), 9,28 - 9,22 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 - 8,71 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 757,28 (M+H)<sup>+</sup>

30

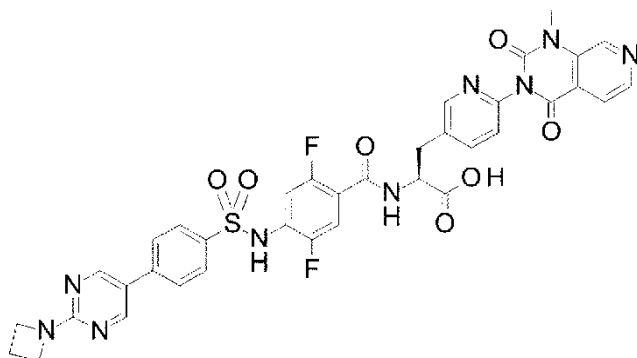
(Paso 2) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[5-(2-isopropil-4-piridil)-2-pirid il]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pi rido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-119)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,17 (s, 1H), 9,25 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (dd,  $J = 7,6, 3,5$  Hz, 1H), 8,76 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,61 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,56 - 7,34 (m, 3H), 4,99 - 4,86 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (dd,  $J = 6,9, 4,4$  Hz, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 1,79 - 1,52 (m, 4H), 1,50 - 1,16 (m, 12H).; MS (ESI)  $m/z$  839,59 (M+H) $^+$

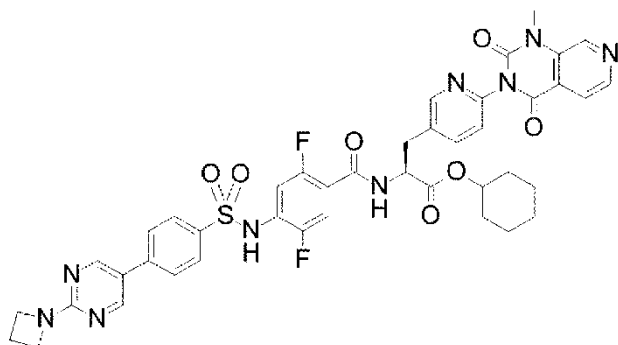
Ejemplo 247: Síntesis de A-120 y B-120

10 (Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-[2-(Azetidín-1-il)pirimidín-5-il]fenil]sulf onilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-d ioxo-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-3-piridil]propanoico (A-120)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,68 (dd,  $J = 8,1, 2,2$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 6H), 7,39 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,09 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (dd,  $J = 14,1, 4,6$  Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J = 14,1, 10,2$  Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H).; MS(ESI) $m/z$  770,42(M+H) $^+$

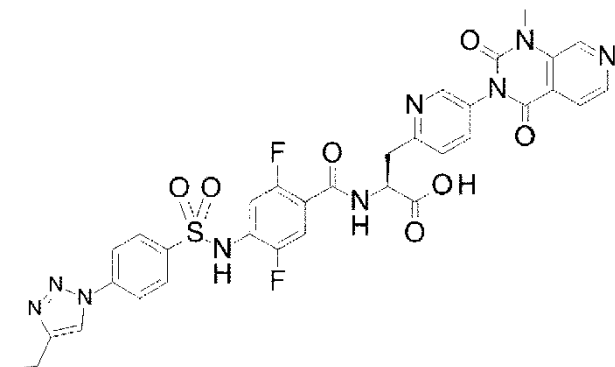
(Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-[2-(Azetidín-1-il)pirimidín-5-il]fenil]sulf onilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-d ioxo-pirido[3,4-d]pirimidín-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-120)



20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,88 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 - 8,79 (m, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 6H), 7,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (dd,  $J = 14,1, 5,6$  Hz, 1H), 3,12 (dd,  $J = 14,1, 9,6$  Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,78 - 1,58 (m, 4H), 1,50 - 1,19 (m, 6H).; MS(ESI)  $m/z$  852,3(M+H) $^+$

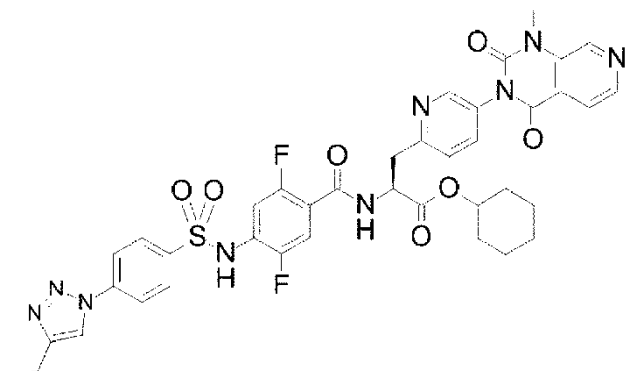
## Ejemplo 248: Síntesis de A-121 y B-121

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-d ioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoico (A-121)



5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,94 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 (dd,  $J = 7,9, 3,7$  Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (dd,  $J = 2,4, 0,7$  Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,90 (dd,  $J = 5,0, 0,7$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,4$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 11,2, 6,2$  Hz, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 - 3,23 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).; MS(ESI)  $m/z$  732,22(M+H) $^+$

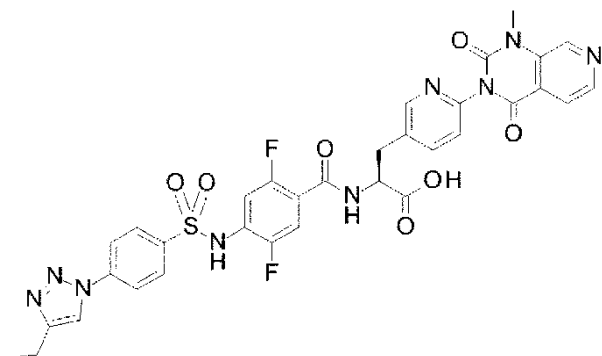
10 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-d ioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propionato de ciclohexilo (B-121)



15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (dd,  $J = 7,6, 3,3$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,3, 6,3$  Hz, 1H), 7,27 (dd,  $J = 11,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 4H), 1,46 - 1,18 (m, 9H).; MS(ESI)  $m/z$  814,39(M+H) $^+$

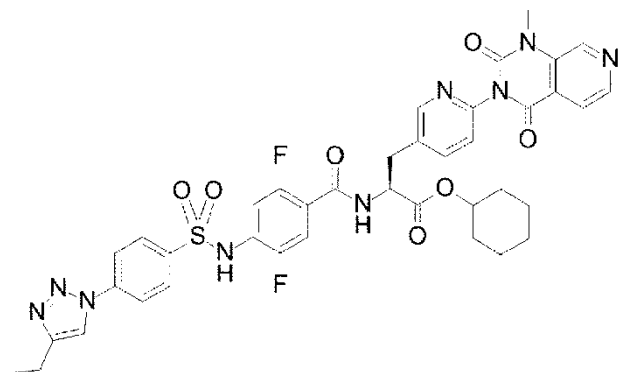
## Ejemplo 249: Síntesis de A-122 y B-122

20 (Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-d ioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-122)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,92 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 2H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 14,1, 4,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,1, 10,2 Hz, 1H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H).; MS(ESI) m/z 732,38(M+H) $^+$

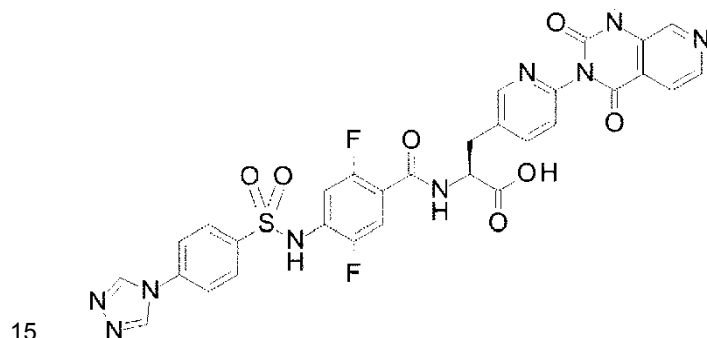
- 5 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-122)



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,93 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 14,1, 5,7 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 14,1, 9,6 Hz, 1H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,58 (m, 4H), 1,48 - 1,19 (m, 9H).; MS(ESI) m/z 814,39(M+H) $^+$

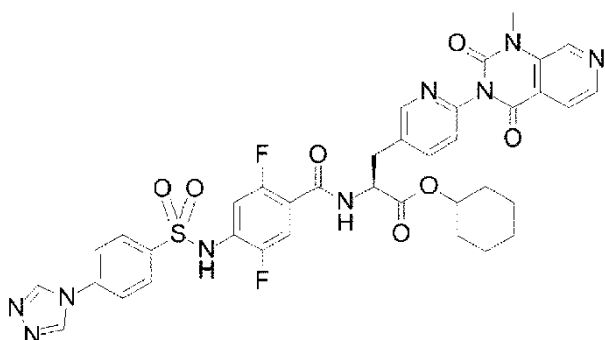
Ejemplo 250: Síntesis de A-123 y B-123

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-123)



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,1, 10,2 Hz, 1H).; MS(ESI) m/z 704,42(M+H) $^+$

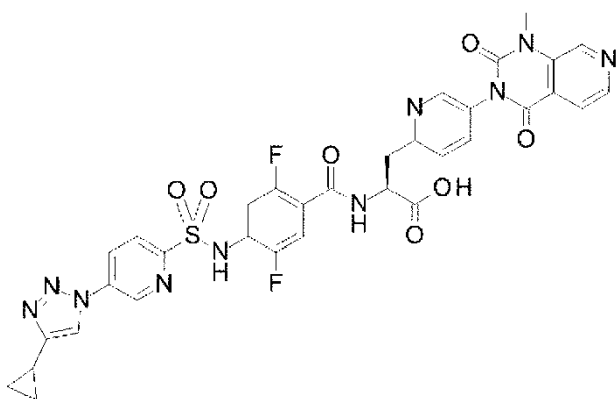
- 20 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(1,2,4-triazol-4-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-123)



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J = 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J = 8,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 4,76 - 4,65 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,24 (dd,  $J = 14,1, 5,6$  Hz, 1H), 3,13 (dd,  $J = 14,1, 9,7$  Hz, 1H), 1,79 - 1,57 (m, 4H), 1,51 - 1,19 (m, 6H).; MS(ESI)  $m/z$  786,35(M+H) $^+$

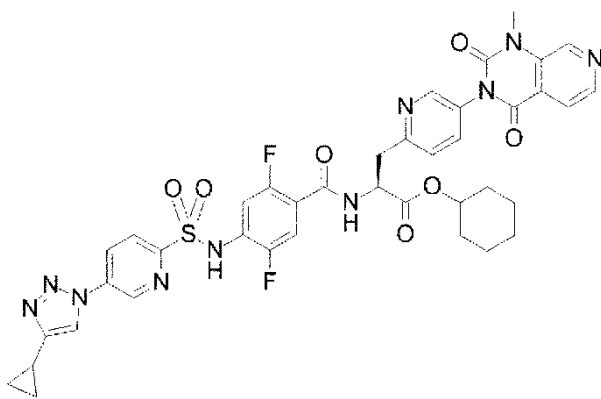
5 Ejemplo 251: Síntesis de A-124 y B-124

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[5-(4-Ciclopropiltiazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxipirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoico (A-124)



10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,26 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,80 - 8,73 (m, 2H), 8,61 - 8,54 (m, 2H), 8,52 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,46 - 3,26 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H).; MS(ESI)  $m/z$  745,46(M+H) $^+$

(Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[5-(4-Ciclopropiltiazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxipirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-124)

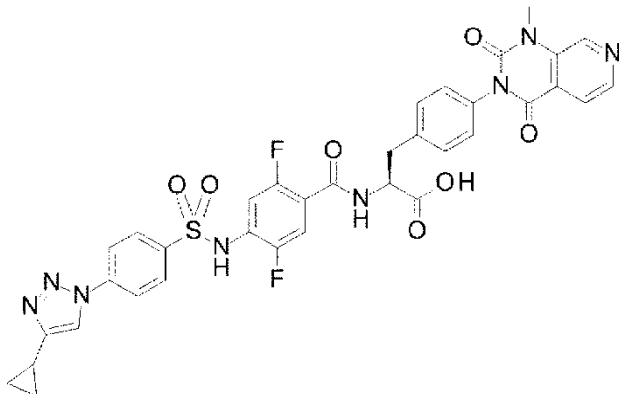


15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,26 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (dd,  $J = 7,6, 3,4$  Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 - 8,53 (m, 2H), 8,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,2, 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,78 - 1,53 (m, 4H), 1,48 - 1,19 (m, 6H), 1,05 - 0,93 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H).; MS(ESI)  $m/z$  827,55(M+H) $^+$

20

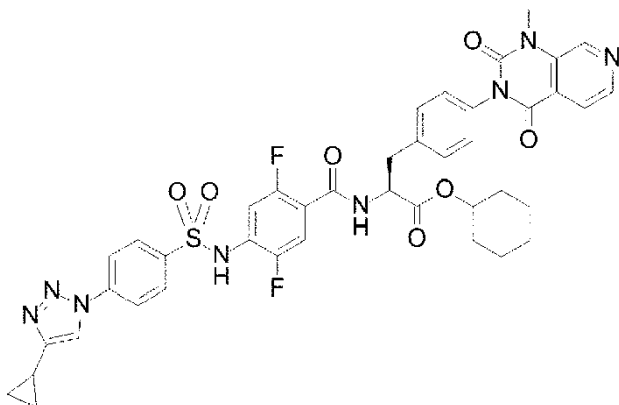
## Ejemplo 252: Síntesis de A-125 y B-125

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Ciclopropiltiazol-1-il)fenil]sulfonylamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico (A-125)



- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (dd,  $J = 7,9, 2,5$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,87 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 4H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J = 14,1, 4,6$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 14,0, 9,9$  Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H); MS(ESI)  $m/z$  743,5(M+H) $^+$

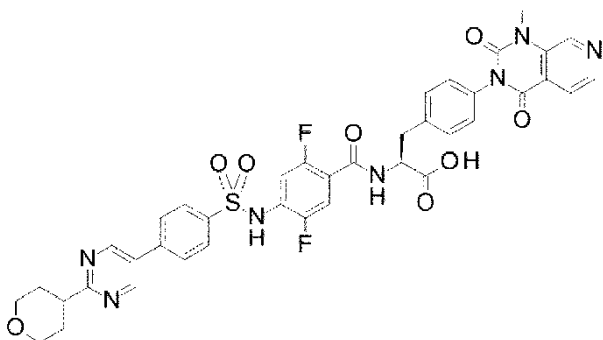
- 10 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Ciclopropiltiazol-1-il)fenil]sulfonylamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoato de ciclohexilo (B-125)



- 15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J = 7,5, 1,9$  Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 4H), 4,75 - 4,58 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,56 (m, 4H), 1,50 - 1,17 (m, 6H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,84 - 0,75 (m, 2H); MS(ESI)  $m/z$  825,55(M+H) $^+$

## Ejemplo 253: Síntesis de A-126 y B-126

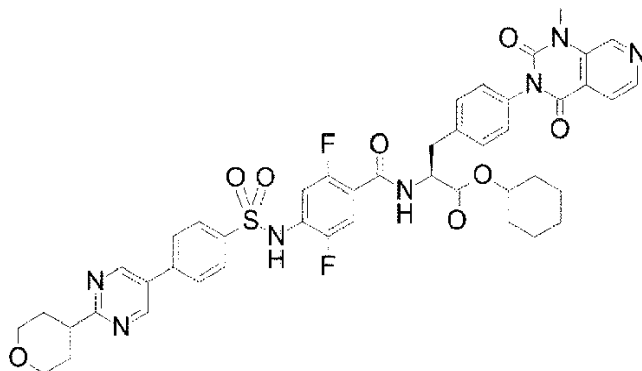
(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico (A-126)





$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,60 (dd,  $J$  = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 8,54 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 3,27 - 3,01 (m, 3H), 1,95 - 1,75 (m, 4H).; MS(ESI)  $m/z$  798,55(M+H) $^+$

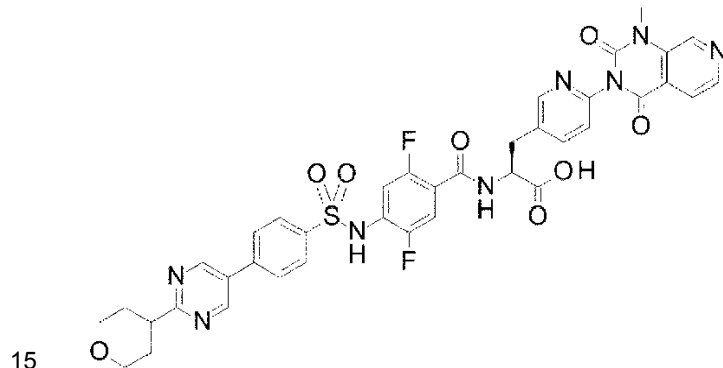
- 5 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidi n-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propionato de ciclohexilo (B-126)



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J$  = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 4,75 - 4,57 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 3H), 1,95 - 1,56 (m, 8H), 1,50 - 1,19 (m, 6H).; MS(ESI)  $m/z$  880,6(M+H) $^+$

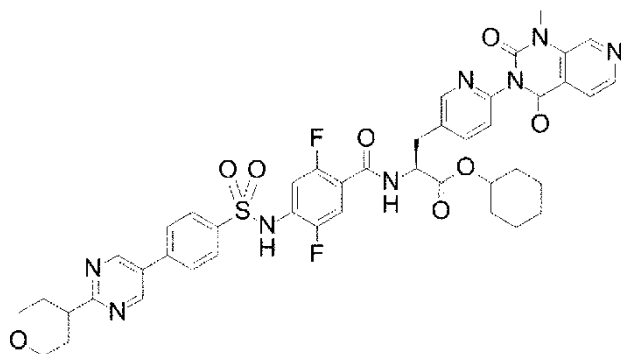
Ejemplo 254: Síntesis de A-127 y B-127

- (Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidi n-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-127)



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (dd,  $J$  = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,29 (dd,  $J$  = 14,1, 4,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,03 (m, 2H), 1,95 - 1,74 (m, 4H).; MS(ESI)  $m/z$  799,51(M+H) $^+$

- 20 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidi n-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-127)

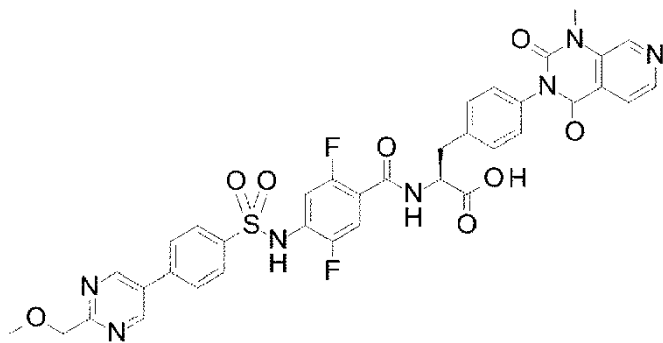


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J$  = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,92 (dd,  $J$  = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J$  = 10,6, 6,2 Hz, 2H), 4,76 - 4,64 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,24 (dd,  $J$  = 14,1, 5,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 1,96 - 1,56 (m, 8H), 1,50 - 1,16 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  881,64(M+H)<sup>+</sup>

5

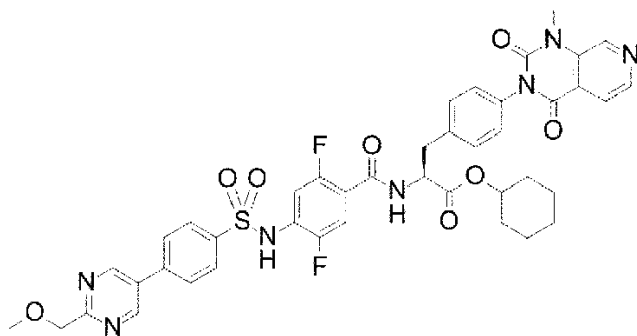
Ejemplo 255: Síntesis de A-128 y B-128

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-di oxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico (A-128)



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (dd,  $J$  = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,63 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J$  = 14,0, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J$  = 14,0, 9,9 Hz, 1H); MS(ESI)  $m/z$  758,54(M+H)<sup>+</sup>

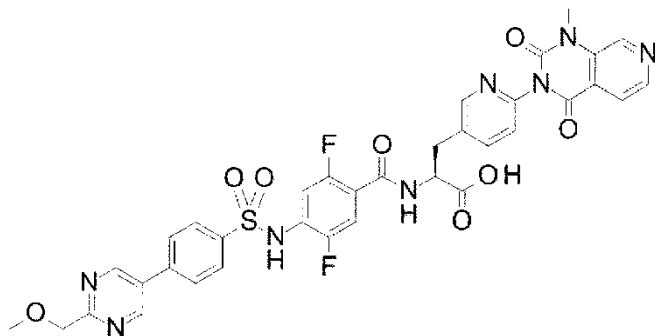
15 (Paso 2) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-i l]fenil]sulfonilaminobenzoilamino]-3-[4-(1-metil-2,4-di oxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoato de ciclohexilo (B-128)



20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,98 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (dd,  $J$  = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,75 - 4,57 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 6H); MS(ESI)  $m/z$  840,59(M+H)<sup>+</sup>

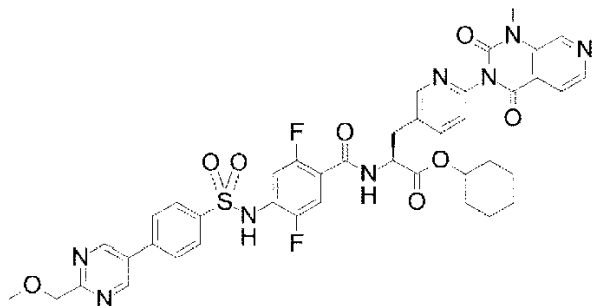
Ejemplo 256: Síntesis de A-129 y B-129

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-i l]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-di oxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-129)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,96 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (dd,  $J$  = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,40 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (dd,  $J$  = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 3,09 (dd,  $J$  = 14,1, 10,2 Hz, 1H).; MS(ESI)  $m/z$  759,5(M+H) $^+$

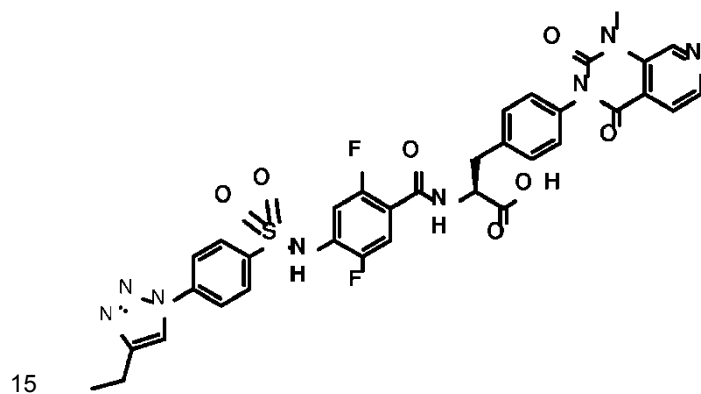
- 5 (Paso 2) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-129)



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 8,84 (dd,  $J$  = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J$  = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 4,76 - 4,64 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (dd,  $J$  = 14,1, 5,6 Hz, 1H), 3,12 (dd,  $J$  = 14,1, 9,7 Hz, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 4H), 1,50 - 1,19 (m, 6H).; MS(ESI)  $m/z$  841,59(M+H) $^+$

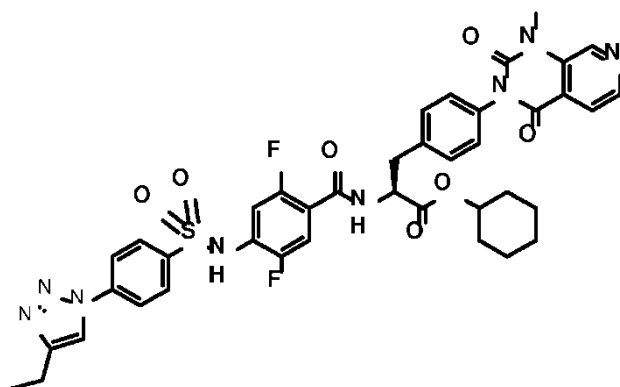
Ejemplo 257: Síntesis de A-130 y B-130

(Paso 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico (A-130)



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (dd,  $J$  = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,87 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 4H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J$  = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J$  = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 2,72 (q,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H).; MS(ESI)  $m/z$  731,5(M+H) $^+$

- 20 (Paso 2) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoato de ciclohexilo (B-130)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,93 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (dd,  $J = 7,4, 2,0$  Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 4H), 4,75 - 4,58 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,72 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,79 - 1,56 (m, 4H), 1 . 50 - 1 . 19 (m, 9H).; MS (ESI)  $m/z$  813,51(M+H) $^+$

## 5 Ejemplo 258

### (1) Prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a VCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 1$

Se midió la capacidad de las sustancias de prueba de inhibir la unión a la línea de células T humana, Jurkat, que es conocida por expresar integrina  $\alpha 4\beta 1$ , a VCAM-1.

10 A las placas de microtitulación de 96 pocillos, se agregó solución VCAM-1/Fc (R&D systems) humana recombinante (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) diluida con amortiguador A (amortiguador de carbonato, pH 9,6) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a 4°C durante la noche. Después de lavar una vez con PBS, se agregó Block Ace (Snow Brand Milk Products Company, Limited) a 150  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción se condujo el lavado una vez con PBS.

15 Se agregó 100  $\mu\text{L}$  de cada sustancia de prueba diluida con un amortiguador de unión (DMEM que contiene 40 mM de HEPES, 0,2% de BSA, y 4 mM de  $\text{MnCl}_2$ ) a varias concentraciones y 100  $\mu\text{L}$  de las células Jurkat ( $2 \times 10^6$  célula/mL) a las placas recubiertas con VCAM-1/Fc ( $5 \times 10^5$  células/pocillo), seguido de incubación a 30°C durante 15 minutos hasta 60 minutos. Después de que las células se unieran a cada pocillo, las células no unidas se removieron lavando con PBS. A las placas, se agregó amortiguador C (PBS que contiene 1,5% Triton X-100) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$  para lisar las células Jurkat unidas. A 30  $\mu\text{L}$  del lisado celular, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de amortiguador de sustrato (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 30 minutos. A cada pocillo, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de solución de detención (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la absorbancia a 490 nm se midió usando un lector de placas. Aquí, por la absorbancia obtenida, se detectó la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) disuelto en el sobrenadante de cada pocillo. En otras palabras, la absorbancia fue proporcional a la cantidad de las células Jurkat unidas a VCAM-1 y el resto en la placa. La prueba se duplicó. Las relaciones de unión de las células a varias concentraciones se determinaron con la absorbancia de un pocillo que no contiene sustancias de prueba tomadas como 100%. Luego, se calculó la concentración  $\text{IC}_{50}$ , a la cual se alcanzó 50% de inhibición de unión. Tabla 1 muestra colectivamente los resultados obtenidos. Obsérvese que, entre los compuestos sintetizados en los Ejemplos correspondientes, los compuestos en la forma libre (Compuestos A-1 a A-39) se usaron como los compuestos de prueba. En adelante, se aplica lo mismo.

### (2) Prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 7$

Se midió la capacidad de las sustancias de prueba de inhibir la unión a la línea de células B humana, RPMI-8866, que es conocida por expresar integrina  $\alpha 4\beta 7$ , a MAdCAM-1.

35 A las placas de microtitulación de 96 pocillos, se agregó solución MAdCAM-1/Fc (R&D systems) de ratón recombinante (0,75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) diluida con amortiguador A (solución amortiguadora de carbonato, pH 9,6) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a 4°C durante la noche. Después de lavar una vez con PBS, se agregó Block Ace (Snow Brand Milk Products Company, Limited) a 150  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción se condujo el lavado una vez con PBS.

40 Se agregó 100  $\mu\text{L}$  de cada sustancia de prueba diluida con un amortiguador de unión (DMEM que contiene 40 mM de HEPES, 0,2% de BSA, y 4 mM de  $\text{MnCl}_2$ ) a varias concentraciones y 100  $\mu\text{L}$  de las células RPMI-8866 ( $2 \times 10^6$  célula/mL) a las placas recubiertas con MAdCAM-1/Fc ( $5 \times 10^5$  células/pocillo), seguido de incubación a 30°C durante 15 minutos hasta 60 minutos. Después de que las células se unieran a cada pocillo, las células no unidas se removieron lavando con PBS. A las placas, se agregó amortiguador C (PBS que contiene 1,5% Triton X-100) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$  para lisar las células RPMI-8866 unidas. A 30  $\mu\text{L}$  del lisado celular, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de amortiguador de sustrato (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 30 minutos. A cada pocillo, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de solución de detención (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la absorbancia a 490 nm se midió usando un lector de placas. Aquí, por la absorbancia obtenida, se detectó la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) disuelto en el sobrenadante de cada pocillo. En otras palabras, la absorbancia fue proporcional a la cantidad de las células RPMI-8866 unidas a MAdCAM-1 y el resto en la placa. La prueba se duplicó. Las relaciones de unión de las células a varias concentraciones se determinaron con la absorbancia de un pocillo que no contiene sustancias de prueba tomadas como 100%. Luego, se calculó la concentración  $\text{IC}_{50}$ , a la cual se alcanzó 50% de inhibición de unión. Tabla 1 muestra colectivamente los resultados obtenidos.

55 Obsérvese que la selectividad en la tabla se determinó dividiendo el valor de  $\text{IC}_{50}$  en la prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a VCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 1$  entre el valor de  $\text{IC}_{50}$  en la prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

### (3) Prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 7$ en presencia de suero (1)

Se midió la capacidad de las sustancias de prueba de inhibir la unión a la línea de células B humana, RPMI-8866, que es conocida por expresar integrina  $\alpha 4\beta 7$ , a MAdCAM-1.

5 A las placas de microtitulación de 96 pocillos, se agregó solución MAdCAM-1/Fc (R&D systems) de ratón recombinante (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) diluida con amortiguador A (amortiguador de carbonato, pH 9,6) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a 4°C durante la noche. Después de lavar una vez con PBS, se agregó Block Ace (Snow Brand Milk Products Company, Limited) a 150  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ , seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción se condujo el lavado una vez con PBS.

10 Se agregó 100  $\mu\text{L}$  de cada sustancia de prueba diluida con un amortiguador de unión (DMEM que contiene 40 mM de HEPES, 0,2% de BSA, y 4 mM de  $\text{MnCl}_2$ ) a varias concentraciones y 100  $\mu\text{L}$  de las células RPMI-8866 ( $2 \times 10^6$  célula/mL) a las placas recubiertas con MAdCAM-1/Fc ( $5 \times 10^5$  células/pocillo) con suero humano contenido en una concentración final de 50%, seguido de incubación a 30°C durante 15 minutos hasta 60 minutos. Después de que las células se unieran a cada pocillo, las células no unidas se removieron lavando con PBS. A las placas, se agregó amortiguador C (PBS que contiene 1,5% Triton X-100) a 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$  para lisar las células RPMI-8866 unidas. A 30  $\mu\text{L}$  del lisado celular, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de amortiguador de sustrato (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 30 minutos. A cada pocillo, se agregó 30  $\mu\text{L}$  de solución de detención (Promega, CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay), y la absorbancia a 490 nm se midió usando un lector de placas. Aquí, por la absorbancia obtenida, se detectó la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) disuelto en el sobrenadante de cada pocillo. En otras palabras, la absorbancia fue proporcional a la cantidad de las células RPMI-8866 unidas a MAdCAM-1 y el resto en la placa. La prueba se duplicó. Las relaciones de unión de las células a varias concentraciones se determinaron con la absorbancia de un pocillo que no contiene sustancias de prueba tomadas como 100%. Luego, se calculó la concentración  $\text{IC}_{50}$ , a la cual se alcanzó 50% de inhibición de unión. Tabla 1 muestra colectivamente los resultados obtenidos.

Tabla 1

N.º de compuesto	$\alpha 4\beta 7$ , $\text{IC}_{50}$ (nM)	$\alpha 4\beta 1$ , $\text{IC}_{50}$ (nM)	Selectividad	$\alpha 4\beta 7$ con suero agregado, $\text{IC}_{50}$ (nM)
Compuesto de la patente previa WO 2002/016329 Ejemplo 50 (Ejemplo Comparativo)	6,7	22,5	3	2200
Ejemplo 39	0,83	140	170	27
Ejemplo 52	2,6	550	210	13
Ejemplo 78	0,79	370	470	19
Ejemplo 48	0,24	54	230	14
Ejemplo 62	0,64	100	160	13
Ejemplo 55	0,27	45	170	4,6
Ejemplo 42	0,27	52	190	8,8
Ejemplo 53	2,8	740	260	24
Ejemplo 61	0,46	150	330	8,7
Ejemplo 67	0,55	210	380	11
Ejemplo 47	0,32	340	1100	20
Ejemplo 41	0,26	130	500	6,4
Ejemplo 43	0,90	220	240	12

ES 2 609 524 T3

N.º de compuesto	$\alpha 4\beta 7$ , IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ , IC50 (nM)	Selectividad	$\alpha 4\beta 7$ con suero agregado, IC50 (nM)
Ejemplo 51	6,9	1500	220	21
Ejemplo 57	0,060	13	220	1,5
Ejemplo 66	1,6	280	180	24
Ejemplo 58	1,0	410	410	4,8
Ejemplo 56	2,0	160	80	5,4
Ejemplo 44	0,62	160	260	16
Ejemplo 49	0,43	330	770	25
Ejemplo 50	0,32	180	560	19
Ejemplo 40	0,73	210	290	8,7
Ejemplo 46	1,1	200	180	15
Ejemplo 68	0,13	120	920	9,8
Ejemplo 59	0,17	22	130	4,1
Ejemplo 60	1,1	1200	1100	5,5
Ejemplo 64	2,0	1500	750	22
Ejemplo 45	0,97	500	520	21
Ejemplo 73	0,95	410	430	6,5
Ejemplo 72	1,6	400	250	23
Ejemplo 71	0,098	22	220	0,72
Ejemplo 69	0,21	31	150	1,3
Ejemplo 70	0,41	270	660	21
Ejemplo 65	0,56	420	750	9,7
Ejemplo 63	0,80	480	600	11
Ejemplo 54	0,077	18	230	1,6
Ejemplo 75	0,38	310	820	4,2
Ejemplo 74	0,39	520	1300	11
Ejemplo 76	2,2	910	410	22

N.º de compuesto	$\alpha 4\beta 7$ , IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha 4\beta 1$ , IC <sub>50</sub> (nM)	Selectividad	$\alpha 4\beta 7$ con suero agregado, IC <sub>50</sub> (nM)
Ejemplo 77	0,27	150	560	9,1

(4) Prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 7$  en presencia de suero (2)

5 La actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 7$  en presencia de suero se midió de la misma manera que en la Prueba (3) descrita anteriormente. La Tabla 2 muestra los resultados. Se descubrió que cada uno de los compuestos enumerados aquí tiene características preferidas, con la selectividad determinada dividiendo el valor de IC<sub>50</sub> en la prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a VCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 1$  entre el valor de IC<sub>50</sub> en la prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 7$  de 100 o mayor. La prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión VCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 1$  y la prueba de evaluación de actividad inhibidora de unión MAdCAM-1/integrina  $\alpha 4\beta 7$  se realizaron de acuerdo con los métodos descritos en las Pruebas (1) y (2) descritos anteriormente.

10 Tabla 2

N.º de ejemplo	$\alpha 4\beta 7$
	Clasificación de actividad con suero agregado
	10 nM o menor: A
	50 nM o menor: B
	200 nM o menor: C
	>200 nM: D (en adelante igual)
Ejemplo 162	B
Ejemplo 163	B
Ejemplo 152	A
Ejemplo 153	A
Ejemplo 164	B
Ejemplo 165	A
Ejemplo 166	B
Ejemplo 167	A
Ejemplo 168	A
Ejemplo 151	B
Ejemplo 154	B
Ejemplo 169	B
Ejemplo 170	A

ES 2 609 524 T3

N.º de ejemplo	$\alpha 4\beta 7$
Ejemplo 155	B
Ejemplo 156	B
Ejemplo 157	B
Ejemplo 142	B
Ejemplo 171	B
	Clasificación de actividad con suero agregado
Ejemplo 172	A
Ejemplo 173	A
Ejemplo 158	A
Ejemplo 174	B
Ejemplo 175	B
Ejemplo 139	B
Ejemplo 159	B
Ejemplo 176	A
Ejemplo 177	B
Ejemplo 178	B
Ejemplo 179	A
Ejemplo 180	A
Ejemplo 181	B
Ejemplo 143	A
Ejemplo 147	B
Ejemplo 144	C
Ejemplo 148	B
Ejemplo 182	B
Ejemplo 145	A
Ejemplo 183	B



ES 2 609 524 T3

N.º de ejemplo	α4β7
Ejemplo 184	B
Ejemplo 137	C
Ejemplo 185	B
Ejemplo 146	B
Ejemplo 140	B
Ejemplo 141	B
Ejemplo 149	B
Ejemplo 150	B
Ejemplo 138	C
Ejemplo 213	B
Ejemplo 214	B
Ejemplo 222	C
Ejemplo 223	C
Ejemplo 224	B
Ejemplo 225	B
Ejemplo 226	B
Ejemplo 217	B
Ejemplo 215	B
Ejemplo 216	B
Ejemplo 218	B
Ejemplo 219	B
Ejemplo 220	B
Ejemplo 221	B
Ejemplo 227	C
Ejemplo 228	C
Ejemplo 229	C

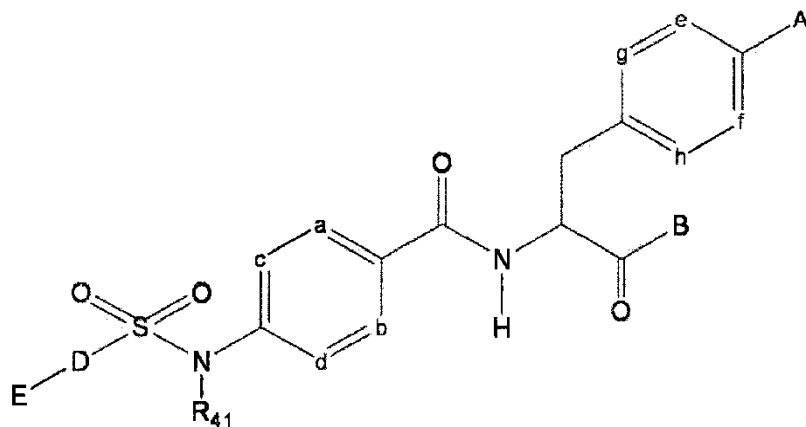
N.º de ejemplo	$\alpha 4\beta 7$
Ejemplo 230	C
Ejemplo 231	A
Ejemplo 232	C
Ejemplo 233	C
Ejemplo 234	B
Ejemplo 235	D
Ejemplo 236	B
Ejemplo 237	B
Ejemplo 238	A

5 Como es evidente a partir de los resultados en las Tablas 1 y 2, se puede entender que los compuestos de la presente invención tuvieron mayor selectividad con un efecto bajo sobre  $\alpha 4\beta 1$  y un mayor efecto sobre  $\alpha 4\beta 7$  que el compuesto de la Bibliografía de Patente 1. En particular, se entenderá que los compuestos de la presente invención tuvieron actividad inhibidora de unión a MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$  integrina extremadamente alta en presencia de suero. La alta selectividad con un efecto bajo sobre  $\alpha 4\beta 1$  y un alto efecto sobre  $\alpha 4\beta 7$  como se describe anteriormente es ventajoso en cuanto es posible tratar enfermedades de modo más eficaz a las cuales los compuestos se pueden aplicar, dado que la acción sobre  $\alpha 4\beta 7$ , que se expresa específicamente en el tracto intestinal, se puede suprimir mucho, mientras que la acción sobre  $\alpha 4\beta 1$ , que suprime la invasión de linfocitos en circulación a través del cuerpo entero, se puede reducir.

10

REIVINDICACIONES

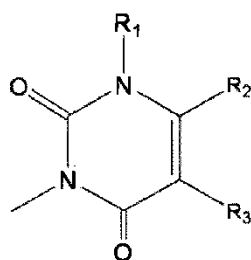
1. Un derivado de sulfonamida representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



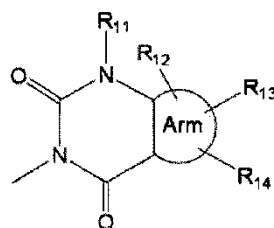
(1),

5 en donde

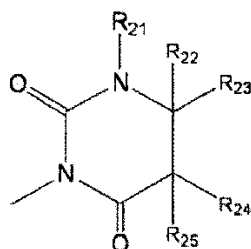
A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (2-1), (2-2), o (2-3),



(2-1)



(2-2)



(2-3)

, en donde

10 El brazo es un grupo alquilo cíclico o anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno,

cada uno de R1, R11, y R21 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo aquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

20 cada uno de R12, R13, y R14 independientemente representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un



2. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos alquiltio inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoaquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquiltio inferior, grupos halogenoalquenilo inferior, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos carboxilo, grupos alquiloxicarbonilo inferior, grupos carbamoilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos inferior, grupos sulfamoilo, y grupos amonio; un grupo aminocarbonilo con opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alquilo inferior, grupos alquenilo inferior, grupos alquinilo inferior, grupos alcoxi inferior, grupos hidroxialquilo inferior, grupos hidroxialquenilo inferior, grupos hidroxialcoxi inferior, grupos halogenoaquilo inferior, grupos halogenoalcoxi inferior, grupos halogenoalquiltio inferior, grupos amino, grupos alquilamino inferior, grupos arilo, grupos heterocíclicos, grupos alquilsulfonilo inferior, y grupos sulfamoilo; un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoaquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo dihidroxiborilo, un grupo alquiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo amonio, o un grupo alquilaminoalquilenilo inferior.

3. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, y grupos alcoxi inferior.

25 4. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

D es un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno como uno o más átomos de componente de anillo y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos alcoxi inferior.

30 5. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el grupo heterocíclico representado por D es un grupo piridilo o grupo pirrolo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, átomos de halógeno, y grupos alcoxi inferior.

35 6. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

E es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo inferior, grupos alcoxi inferior y átomos de halógeno.

40 7. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el grupo heterocíclico aromático se selecciona del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, y un grupo tetrazolo.

45 8. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

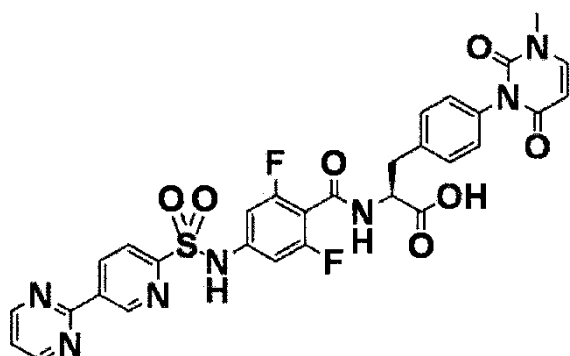
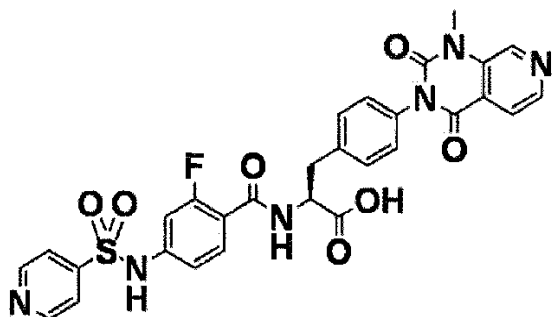
E es un grupo aminocarbonilo o grupo alquilaminoalquilenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, uno o más grupos heterocíclicos, y/o uno o más grupos alquilo inferior sustituidos con heterociclo.

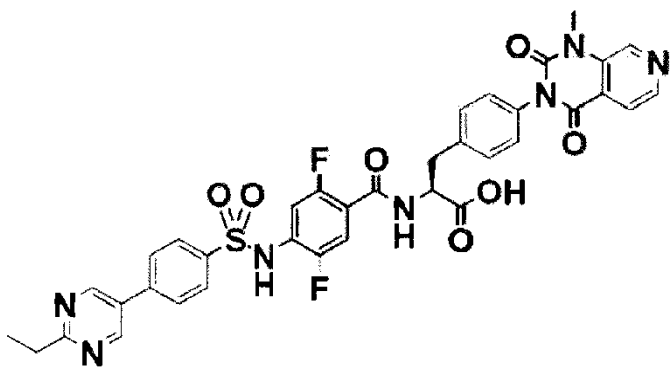
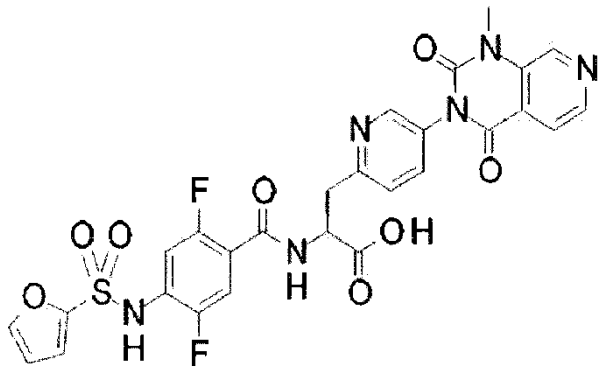
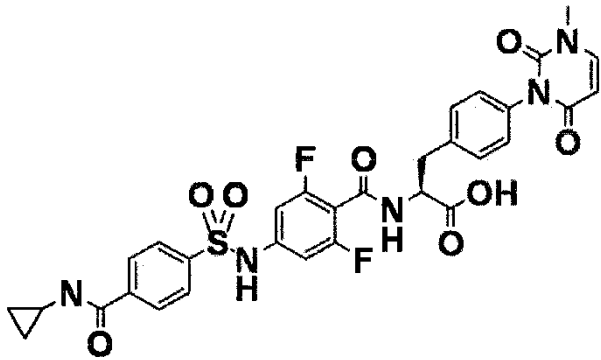
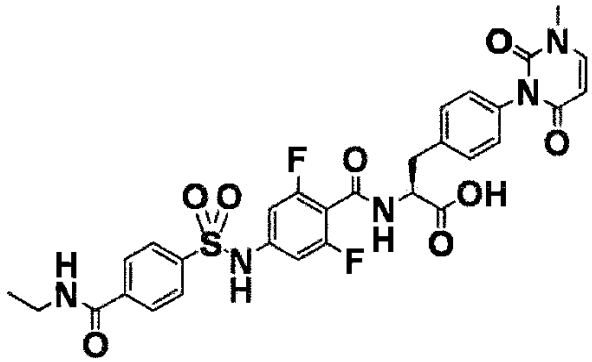
50 9. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

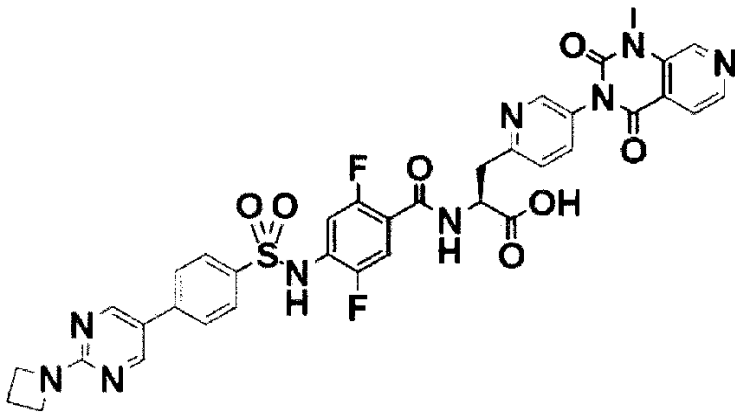
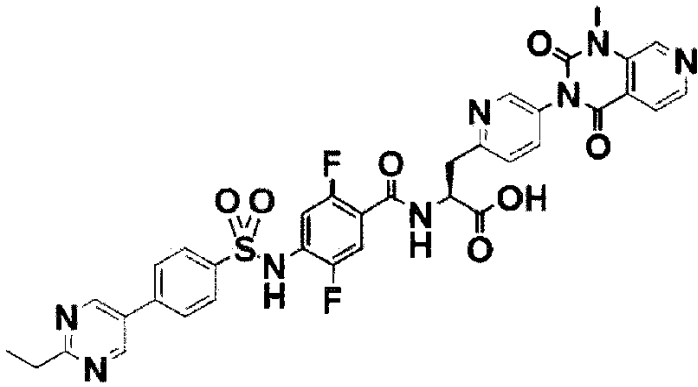
cada grupo alquilo inferior es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico.

10. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R11, y R21 son grupos alquilo inferior.

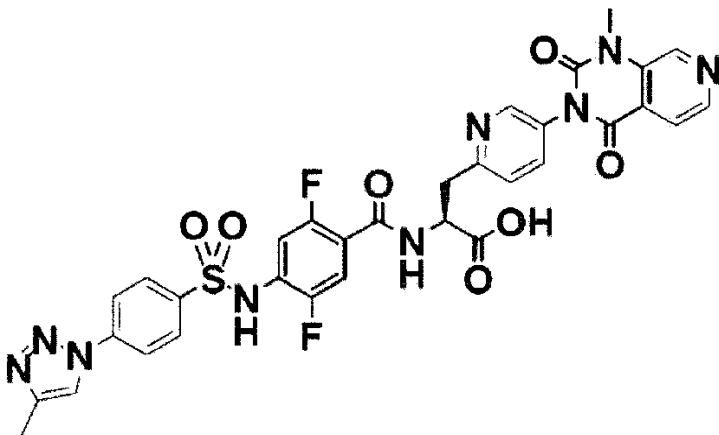
11. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el brazo se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, y un grupo imidazolilo.
- 5 12. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R31, R32, R33, y R34 es un átomo de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno, o dos de R31, R32, R33, y R34 son átomos de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno.
13. El derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- 10 A es un grupo representado por la fórmula general (2-1) o (2-2), en donde el brazo es un grupo piridilo o un grupo imidazolilo, y R1 y R11 son grupos alquilo inferior, dos de R31, R32, R33, y R34 son átomos de halógeno, y el resto son átomos de hidrógeno, g es un átomo de carbono o nitrógeno, e es un átomo de carbono o nitrógeno,
- 15 D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alquilo inferior, y/o uno o más grupos alcoxi inferior, un grupo furilo, o un grupo piridilo que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alquilo inferior, y/o uno o más grupos alcoxi inferior, y
- E es un grupo pirdilo, grupo pirimidilo, grupo triazolilo, o grupo pirrolilo que tiene opcionalmente uno o más grupos alquilo inferior y/o uno o más grupos amino cíclicos de 4 a 6 miembros, o un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con heterociclo.
- 20 14. Un derivado de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 representado por cualquiera de las fórmulas a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





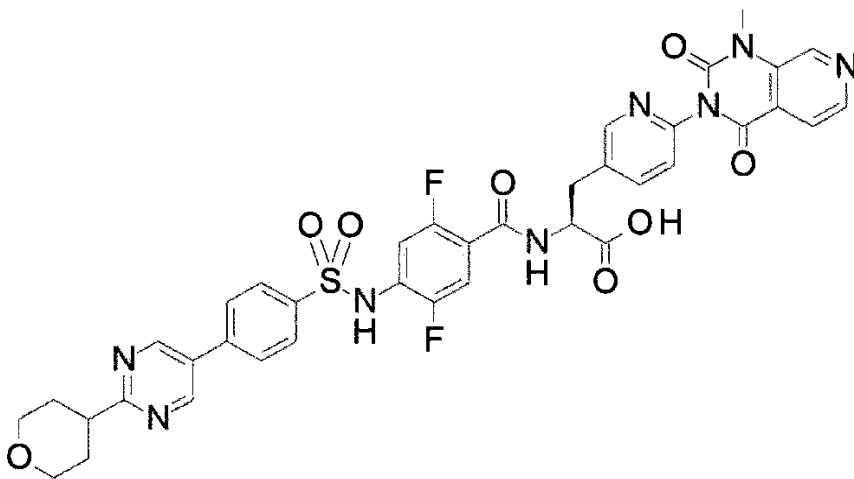
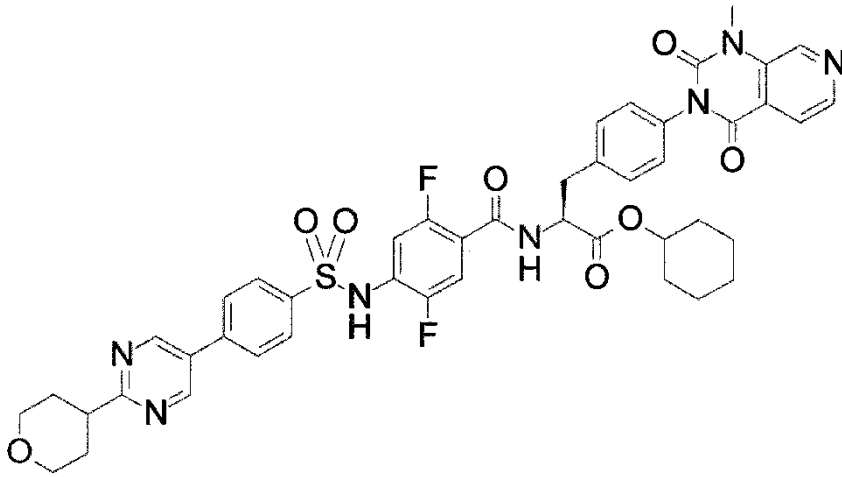
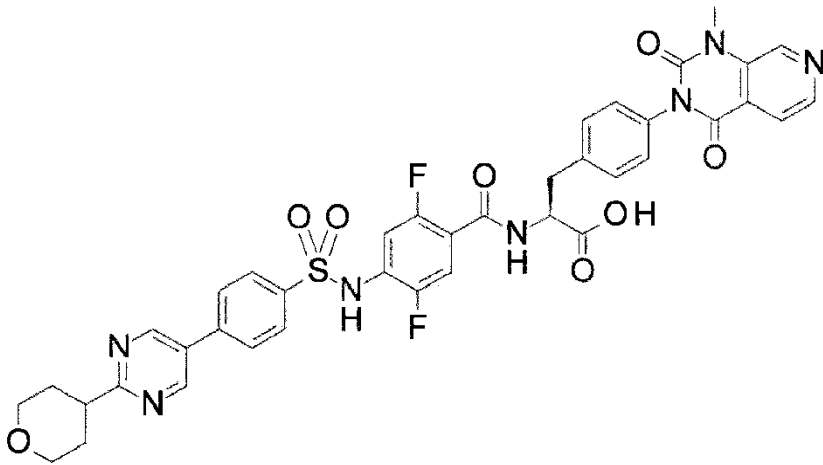


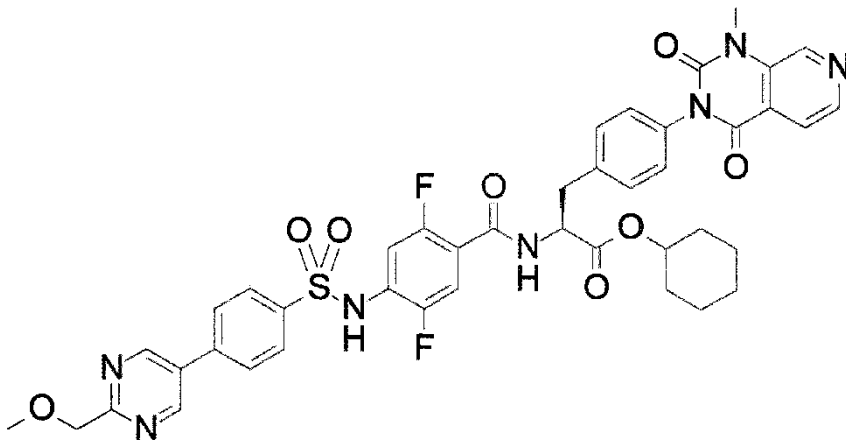
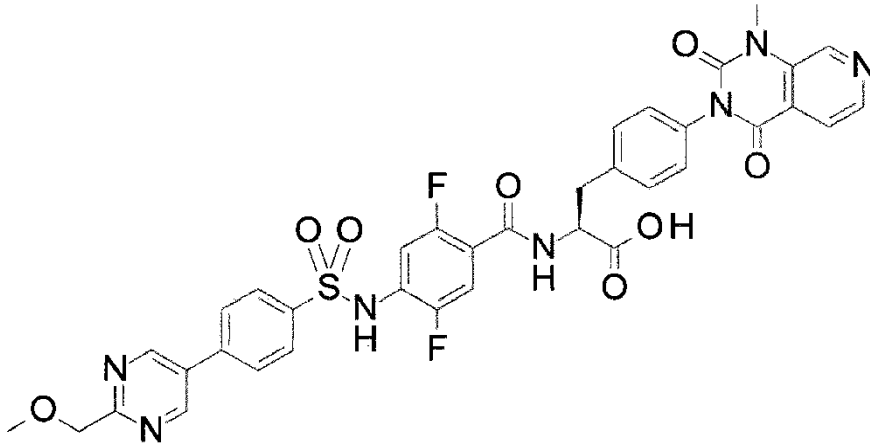
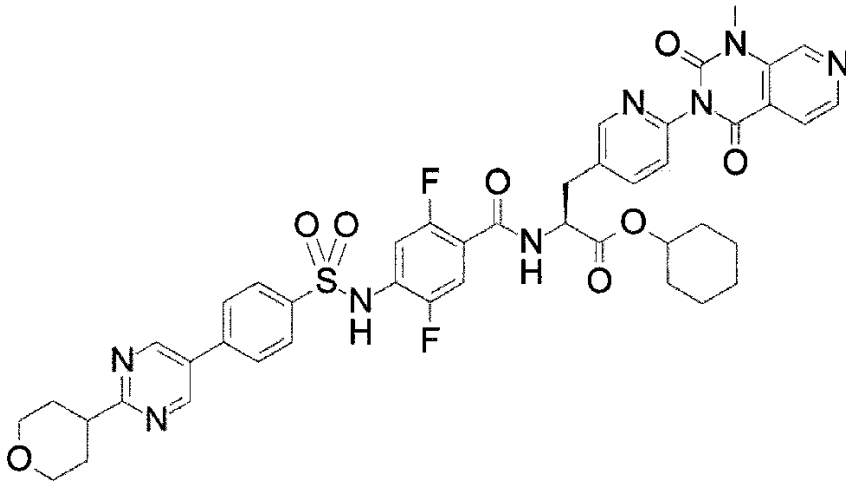
y

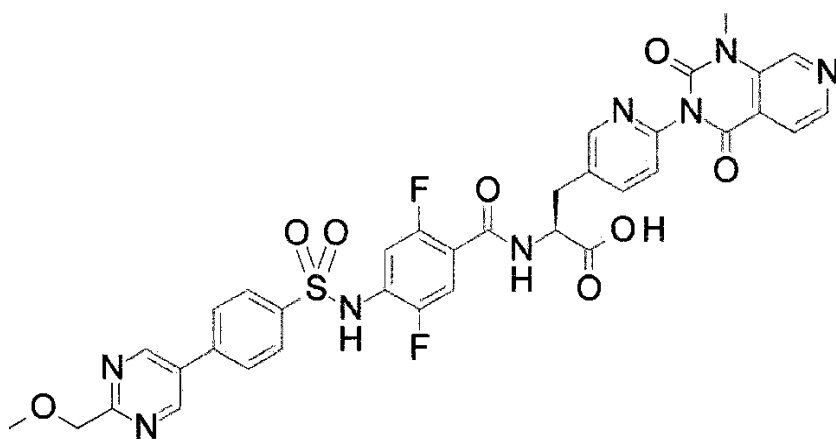


- 5 15. Un derivado de sulfonamida representado por cualquiera de las fórmulas a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

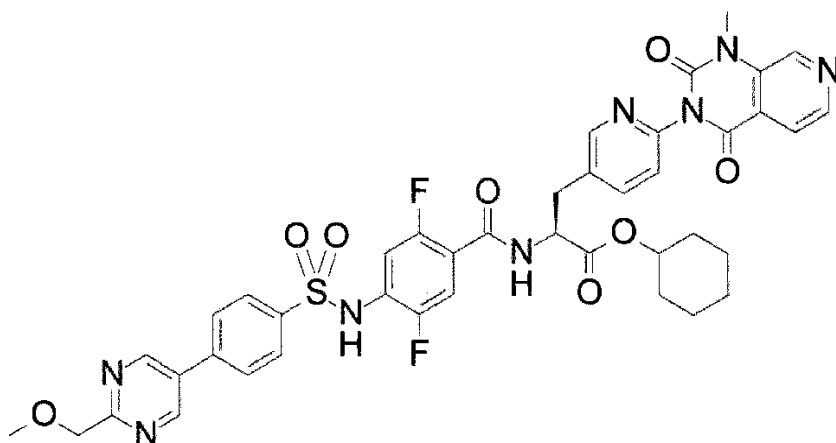








y



5 16. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un agente para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4\beta 7$  está asociado con una afección patológica, el agente comprende, como un ingrediente activo, el derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos.

10 18. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal del mismo, para su uso para tratar o prevenir cualquiera de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, restenosis, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, y rechazo de transplantes, en donde un proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4$  se asocia con una afección patológica.

15 19. El derivado de sulfonamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un inhibidor de integrina  $\alpha 4\beta 7$ .