

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 445**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2019** **PCT/EP2019/057320**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019** **WO19180244**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2019** **E 19713022 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 3768674**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina como inhibidores de CTPS1**

30 Prioridad:

23.03.2018 EP 18163772
04.06.2018 EP 18175823
23.10.2018 EP 18202136
21.12.2018 WO PCT/EP2018/086617

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2024

73 Titular/es:

STEP PHARMA S.A.S. (100.0%)
101 rue de Sevres
75272 Paris, Cedex 06, FR

72 Inventor/es:

QUDDUS, ABDUL;
NOVAK, ANDREW;
COUSIN, DAVID;
BLACKHAM, EMMA;
JONES, GERAINT;
WRIGGLESWORTH, JOSEPH;
DUFFY, LORNA;
BIRCH, LOUISE;
GEORGE, PASCAL y
AHMED, SALEH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 445 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

Derivados de aminopirimidina como inhibidores de CTPS1

Campo de la invención

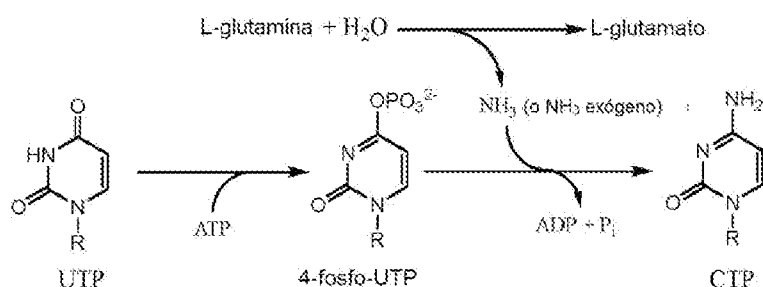
La invención se refiere a nuevos compuestos, procesos para la fabricación de dichos compuestos, intermedios relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos como inhibidores de la citidina trifosfato sintasa 1, particularmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con la proliferación celular.

Antecedentes de la invención

Los nucleótidos son un componente clave para los procesos metabólicos celulares, tales como la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). Hay dos clases de nucleótidos, que contienen bases púricas o pirimidínicas, ambos de los cuales son importantes para los procesos metabólicos. En base a esto, se han desarrollado muchas terapias para apuntar a diferentes aspectos de la síntesis de nucleótidos, algunas que inhiben la generación de nucleótidos de purina y algunas de nucleótidos de pirimidina o ambos.

El nucleótido de pirimidina 5'-trifosfato de citidina (CTP) es un precursor necesario no sólo para el anabolismo del ADN y el ARN, sino también para los fosfolípidos y la sialización de proteínas. CTP se origina de dos fuentes: una vía de rescate y una vía de síntesis *de novo* que depende de dos enzimas, las CTP sintetasas (o sintetetasas) 1 y 2 (CTPS1 y CTPS2) (Evans y Guy 2004; Higgins, *et al.* 2007; Ostrander, *et al.* 1998).

CTPS1 y CTPS2 catalizan la conversión de trifosfato de uridina (UTP) y glutamina en trifosfato de citidina (CTP) y L-glutamato:



Ambas enzimas tienen dos dominios, un dominio sintetasa N-terminal y un dominio glutaminasa C-terminal (Kursula, *et al.* 2006). El dominio sintetasa transfiere un fosfato del trifosfato de adenosina (ATP) a la posición 4 de UTP para crear un intermedio activado, 4-fosfo-UTP. El dominio glutaminasa genera amoníaco a partir de glutamina, a través de un intermediario tioéster covalente con un sitio activo conservado de cisteína, generando glutamato. Este amonio se transfiere del dominio glutaminasa al dominio sintetasa a través de un túnel o puede derivarse de amonio externo. Luego, el dominio sintetasa usa este amonio para generar CTP a partir del 4-fosfo-UTP (Lieberman, 1956).

Aunque CTPS existe como dos isoenzimas en humanos y otros organismos eucariotas, CTPS1 y CTPS2, las diferencias funcionales entre las dos isoenzimas aún no están completamente aclaradas (van Kuilenburg, *et al.* 2000).

El sistema inmunológico brinda protección contra las infecciones y, por lo tanto, ha evolucionado para responder rápidamente a la amplia variedad de patógenos a los que el individuo puede estar expuesto. Esta respuesta puede adoptar muchas formas, pero la expansión y diferenciación de las poblaciones inmunitarias es un elemento crítico y, por tanto, está estrechamente relacionada con la rápida proliferación celular. Dentro de esto, la actividad de la CTP sintasa parece desempeñar un papel importante en la síntesis de ADN y la rápida expansión de los linfocitos después de la activación (Fairbanks, *et al.* 1995; Van den Berg, *et al.* 1995).

Una sólida validación clínica de que CTPS1 es la enzima crítica en la proliferación de linfocitos humanos se produjo con la identificación de una mutación homocigótica con pérdida de función (rs145092287) en esta enzima que causa una inmunodeficiencia distinta y potencialmente mortal, caracterizada por una capacidad alterada de que proliferen las células B y T activadas en respuesta a la activación mediada por receptores de antígenos. Se demostró que las células activadas con deficiencia de CTPS1 tenían niveles reducidos de CTP. La proliferación normal de células T se restableció en células con deficiencia de CTPS1 mediante la expresión de CTPS1 de tipo salvaje o mediante la adición de citidina. Se encontró que la expresión de CTPS1 era baja en los linfocitos en reposo, pero se sobrerregulaba rápidamente después de la activación de estas células. La expresión de CTPS1 en otros tejidos fue generalmente baja. CTPS2 parece expresarse de manera ubicua en una variedad de células y tejidos, pero en niveles bajos, y el fallo de CTPS2, que aún está intacta en los pacientes, para compensar la CTPS1 mutada, respalda que CTPS1 sea la enzima crítica para las poblaciones inmunitarias afectadas en los pacientes (Martin, *et al.* 2014).

En general, estos hallazgos sugieren que CTPS1 es una enzima crítica necesaria para satisfacer las demandas de suministro de CTP requeridas por varias poblaciones importantes de células inmunitarias.

Normalmente, la respuesta inmunitaria está estrictamente regulada para garantizar la protección contra la infección, al tiempo que se controla cualquier respuesta dirigida a los tejidos del huésped. En determinadas situaciones, el control de este proceso no es eficaz, dando lugar a una patología inmunomediada. Se cree que, una amplia gama de enfermedades humanas, se deben a respuestas inapropiadas mediadas por diferentes elementos del sistema inmunitario.

Dado el papel que se cree que desempeñan las poblaciones de células, como los linfocitos T y B, en una amplia gama de enfermedades autoinmunes y de otro tipo, CTPS1 representa un objetivo para una nueva clase de agentes inmunosupresores. Por lo tanto, la inhibición de CTPS1 proporciona un enfoque novedoso para la inhibición de linfocitos activados y otras poblaciones de células inmunitarias seleccionadas, como las células asesinas naturales, las células T invariantes asociadas a las mucosas (MAIT) y las células T asesinas naturales invariantes, destacadas por el fenotipo de los pacientes con mutación humana. (Martín, *et al.* 2014).

El cáncer puede afectar múltiples tipos de células y tejidos, pero la causa subyacente es una alteración en el control de la división celular. Este proceso es muy complejo y requiere una cuidadosa coordinación de múltiples vías, muchas de las cuales aún no se han caracterizado por completo. La división celular requiere la replicación eficaz del ADN de la célula y otros componentes. Interferir con la capacidad de replicación de una célula dirigiéndose a la síntesis de ácido nucleico ha sido un enfoque central en la terapia contra el cáncer durante muchos años. Ejemplos de terapias que actúan de esta manera son 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina y pemetrexed.

Como se indicó anteriormente, las vías implicadas en el suministro de los componentes básicos clave para la replicación del ácido nucleico son las vías de síntesis de purina y pirimidina, y se ha observado que la biosíntesis de pirimidina está sobreexpresada en tumores y células neoplásicas.

La actividad de CTPS está sobreexpresada en una variedad de tipos de tumores de origen tanto hematológico como no hematológico, aunque se observa heterogeneidad entre los pacientes. También se han establecido vínculos entre los niveles elevados de enzimas y la resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

Actualmente, el papel preciso que CTPS1 y CTPS2 pueden desempeñar en el cáncer no está del todo claro. Se han desarrollado varios inhibidores de CTPS no selectivos para indicaciones oncológicas hasta la fase I/II de los ensayos clínicos, pero se suspendieron debido a problemas de toxicidad y eficacia.

La mayoría de los inhibidores desarrollados son profármacos análogos de nucleósidos (3-desazauridina, CPEC, carbodina), que se convierten en el metabolito trifosforilado activo mediante las quinasas implicadas en la biosíntesis de pirimidina: uridina/citidina quinasa, nucleósido monofosfato quinasa (NMP-quinasa) y nucleósido difosfato quinasa (NDP-quinasa). Los inhibidores restantes (acivicina, DON) son análogos reactivos de la glutamina, que inhiben irreversiblemente el dominio glutaminasa de CTPS. También se ha informado que la gemcitabina tiene cierta actividad inhibidora contra CTPS (McClusky *et al.*, 2016).

Por tanto, CTPS parece ser un objetivo importante en el campo del cáncer. La naturaleza de todos los compuestos anteriores es tal que es probable que los efectos sobre otras vías contribuyan a la eficacia que muestran en la inhibición de tumores.

Por tanto, los inhibidores selectivos de CTPS ofrecen un enfoque alternativo atractivo para el tratamiento de tumores. Los compuestos con diferentes potencias contra CTPS1 y CTPS2 pueden ofrecer oportunidades importantes para atacar diferentes tumores dependiendo de su dependencia relativa de estas enzimas.

También se ha sugerido que CTPS1 desempeña un papel en la proliferación de células del músculo liso vascular después de una lesión vascular o cirugía (Tang, *et al.* 2013).

Hasta la fecha no se ha desarrollado ningún inhibidor selectivo de CTPS1. Recientemente, se ha identificado el péptido inhibidor selectivo CTPS1 CTpep-3. Sin embargo, los efectos inhibidores de CTpep-3 se observaron en ensayos libres de células pero no en el contexto celular. Sin embargo, esto no fue inesperado, ya que es poco probable que el péptido entre en la célula y, por lo tanto, no es fácil de desarrollar como agente terapéutico (Sakamoto, *et al.* 2017).

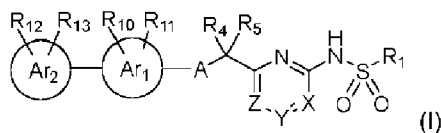
En resumen, la información y los datos disponibles sugieren firmemente que los inhibidores de CTPS1 reducirán la proliferación de varias poblaciones de células inmunitarias y cancerosas, con el potencial de tener un efecto sobre otros tipos de células seleccionadas, como las células del músculo liso vascular también. Por lo tanto, se puede esperar que los inhibidores de CTPS1 tengan utilidad para el tratamiento o la profilaxis en una amplia gama de indicaciones en las que la patología está impulsada por estas poblaciones.

Los inhibidores de CTPS1 representan un enfoque novedoso para inhibir componentes seleccionados del sistema inmunitario en diversos tejidos, y las patologías o condiciones patológicas relacionadas tales como, en términos generales, rechazo de células y tejidos trasplantados, enfermedades o trastornos relacionados con injertos, alergias y enfermedades autoinmunes. Además, los inhibidores de CTPS1 ofrecen potencial terapéutico en una variedad de

indicaciones de cáncer y para mejorar la recuperación de una lesión vascular o cirugía y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la neointima y la reestenosis.

Compendio de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$;

X es N o CH;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

con la condición de que cuando al menos uno de X o Z sea N, Y no puede ser N;

R₁ es alquilo C₁₋₅, CF₃, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

R₂ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂ u Ohaloalquilo C₁₋₂;

R₃ es H, halo, CH₃, OC₃, CF₃ u OCF₃;

en donde al menos uno de R₂ y R₃ es H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ OH, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆; y

cuando A es $-NHC(=O)-$:

R₄ y R₅ también se puede seleccionar adicionalmente de halo, Ohaloalquilo C₁₋₆, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y NR₂₁R₂₂;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

R₁₁ es H, F, Cl, alquilo C₁₋₂, CF₃, OC₃ o CN;

R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, alquilo OC₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, hidroxil, alquil C₁₋₄ OH, SO₂alquilo C₁₋₂, C(O)N(alquilo C₁₋₂)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₃ o NR₂₃R₂₄; y

cuando A es $-NHC(=O)-$:

R₁₂ adicionalmente se puede seleccionar de CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ y un heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un nitrógeno ubicado en el punto de unión a Ar₂, o R₁₂ junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N⁺-O⁻);

R₁₃ es H o halo;

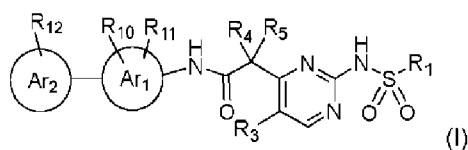
R₂₁ es H, alquilo C₁₋₅, C(O)alquilo C₁₋₅, C(O)Oalquilo C₁₋₅;

R₂₂ es H o CH₃;

R₂₃ es H o alquilo C₁₋₂; y

R₂₄ es H o alquilo C₁₋₂.

Adecuadamente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

5 R₃ es H, halo o CH₃;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, halo, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

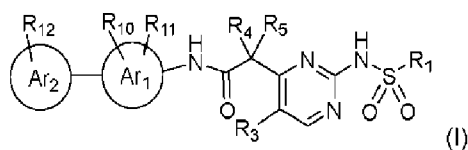
Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

10 R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

R₁₁ es H, F, CH₃ o OCH₃; y

R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



15

en donde

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

R₃ es H, halo o CH₃;

20 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

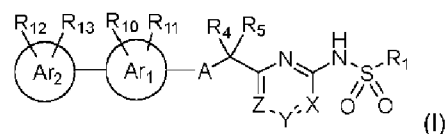
Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

25 R₁₁ es H, F, CH₃ o OCH₃; y

R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



30 en donde

A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

X es N o CH;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

con la condición de que cuando al menos uno de X o Z sea N, Y no puede ser N;

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

5 R₂ es H, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;

R₃ es H, halo o CH₃;

en donde al menos uno de R₂ y R₃ es H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆; y

10 cuando A es -NHC(=O)-:

R₄ y R₅ se pueden seleccionar adicionalmente de halo y Oalquilo C₁₋₆;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

15 R₁₁ es H, F, CH₃ u OCH₃;

R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₃ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN o alqueno C₂₋₄; y

R₁₃ es H.

20 Un compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar en forma de una sal y/o solvato del mismo. Adecuadamente, el compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar en forma de una sal y/o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En particular, el compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable, tal como una sal farmacéuticamente aceptable.

25 También se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como medicamento, en particular para el uso en la inhibición de CTPS1 en un sujeto o la profilaxis o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados, como aquellos en los que sería beneficiosa una reducción de la proliferación de células T y/o células B.

30 Adecuadamente, la enfermedad o trastorno se selecciona de: enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis o liquen plano; GVHD aguda y/o crónica tal como GVHD aguda resistente a esteroides; síndrome linfoproliferativo agudo (ALPS); lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica o lupus cutáneo; y trasplante. Además, la enfermedad o trastorno puede seleccionarse de miastenia gravis, esclerosis múltiple y esclerodermia/esclerosis sistémica.

También se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento del cáncer.

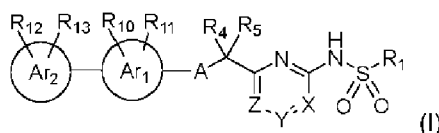
35 También se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para mejorar la recuperación de una lesión vascular o cirugía y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la neointima y la reestenosis en un sujeto.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 También se proporcionan procesos para preparar compuestos de fórmula (I) y nuevos intermedios de uso en la preparación de compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$;

X es N o CH ;

Y es N o CR_2 ;

5 Z es N o CR_3 ;

con la condición de que cuando al menos uno de X o Z sea N, Y no puede ser N;

R_1 es alquilo C_{1-5} , CF_3 , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-5} o alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-5} cuyo cicloalquilo está sustituido con CH_3 ;

R_2 es H, halo, alquilo C_{1-2} , Oalquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} u Ohaloalquilo C_{1-2} ;

10 R_3 es H, halo, CH_3 , OC_3 , CF_3 u OCF_3 ;

en donde al menos uno de R_2 y R_3 es H;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} OH, haloalquilo C_{1-6} , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{1-3} Oalquilo C_{1-3} , o R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} ; y

15 cuando A es $-NHC(=O)-$:

R_4 y R_5 también se puede seleccionar adicionalmente de halo, Ohaloalquilo C_{1-6} , Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_{3-6} , Oalquilo C_{1-6} y $NR_{21}R_{22}$;

Ar_1 es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar_2 es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar_1 en la posición para respecto a la amida;

20 R_{10} es H, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-2} , Oalquilo C_{1-2} , Ohaloalquilo C_{1-2} o CN;

R_{11} es H, F, Cl, alquilo C_{1-2} , CF_3 , OC_3 o CN;

R_{12} está unido a Ar_2 en la posición orto o meta respecto a Ar_1 y R_{12} es H, halo, alquilo C_{1-4} , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-5} , Oalquilo C_{1-4} , Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-5} , haloalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , hidroxil, alquil C_{1-4} OH, SO_2 alquilo C_{1-2} , $C(O)N$ (alquilo C_{1-2}) $_2$, $NHC(O)$ alquilo C_{1-3} o $NR_{23}R_{24}$; y

25 cuando A es $-NHC(=O)-$:

R_{12} adicionalmente se puede seleccionar de CN, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y un heterocicloalquilo C_{3-6} que comprende un nitrógeno ubicado en el punto de unión a Ar_2 , o R_{12} junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N^+-O^-);

R_{13} es H o halo;

30 R_{21} es H, alquilo C_{1-5} , $C(O)$ alquilo C_{1-5} , $C(O)$ Oalquilo C_{1-5} ;

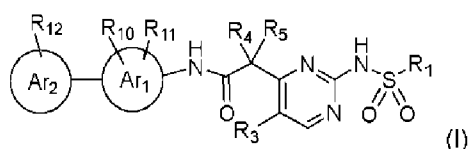
R_{22} es H o CH_3 ;

R_{23} es H o alquilo C_{1-2} ; y

R_{24} es H o alquilo C_{1-2} ;

o una sal y/o solvato del mismo.

35 Adecuadamente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

R₃ es H, halo o CH₃;

5 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, halo, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

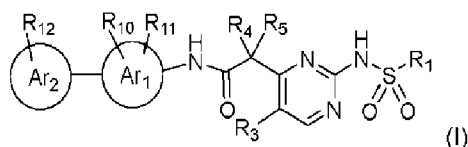
R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

R₁₁ es H, F, CH₃ o OCH₃; y

10 R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄;

o una sal y/o solvato del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



15 en donde

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

R₃ es H, halo o CH₃;

20 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

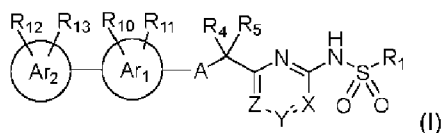
R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

R₁₁ es H, F, CH₃ o OCH₃; y

25 R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄;

o una sal y/o solvato del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



30 en donde

A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

X es N o CH;

Y es N o CR₂;

Z es N o CR₃;

35 con la condición de que cuando al menos uno de X o Z sea N, Y no puede ser N;

R₁ es alquilo C₁₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;

R₂ es H, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;

R₃ es H, halo o CH₃;

5 en donde al menos uno de R₂ y R₃ es H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆; y

cuando A es -NHC(=O)-:

R₄ y R₅ se pueden seleccionar adicionalmente de halo y Oalquilo C₁₋₆;

10 Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;

Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para respecto a la amida;

R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;

R₁₁ es H, F, CH₃ u OCH₃;

15 R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, CN o alqueno C₂₋₄; y

R₁₃ es H;

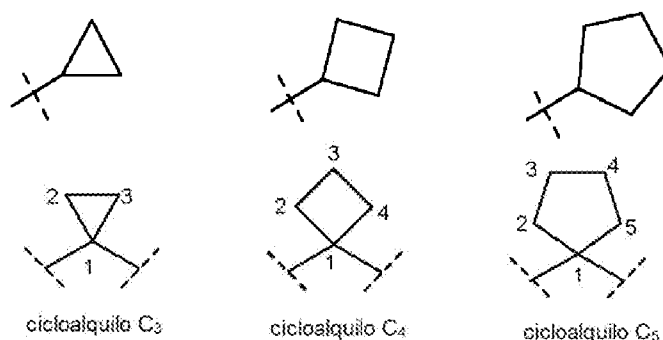
o una sal y/o solvato del mismo.

20 El término 'alquilo' como se usa en la presente memoria, como en alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₅ o alquilo C₁₋₆, ya sea solo o formando parte de un grupo mayor como un grupo Oalquilo (p. ej., Oalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₅), es una cadena hidrocarbonada completamente saturada, lineal o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos alquilo C₁₋₅ metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y *n*-pentilo, *sec*-pentilo y 3-pentilo, en particular los grupos alquilo C₁₋₃ metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. La referencia a "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, y la referencia a "butilo" incluye *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Ejemplos de grupos Oalquilo incluyen los grupos Oalquilo C₁₋₄ metoxi, etoxi, propoxi (que incluye *n*-propoxi e *iso*-propoxi) y butoxi (que incluye *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi). Los grupos alquilo C₆ como se usan en la presente memoria, ya sea solo o formando parte de un grupo mayor como un grupo Oalquilo C₆ es una cadena hidrocarbonada completamente saturada, lineal o ramificada, que contiene seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₆ incluyen *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

30 El término 'alquilen' como se usa en la presente memoria, como en alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, alquilen C₁₋₂ Oalquilo C₁₋₂ u Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ es una cadena hidrocarbonada bifuncional, lineal o ramificada, completamente saturada, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilen C₀₋₂ se encuentran donde el grupo está ausente (es decir, C₀), metileno (C₁) y etileno (C₂).

35 El término 'alqueno' como se usa en la presente memoria, como en alqueno C₂₋₄, es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono.

40 El término 'cicloalquilo' como se usa en la presente memoria, como en cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₆, ya sea solo o formando parte de un grupo mayor como Ocicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ es un anillo de hidrocarburo completamente saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en particular los grupos cicloalquilo C₃₋₅ ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo:

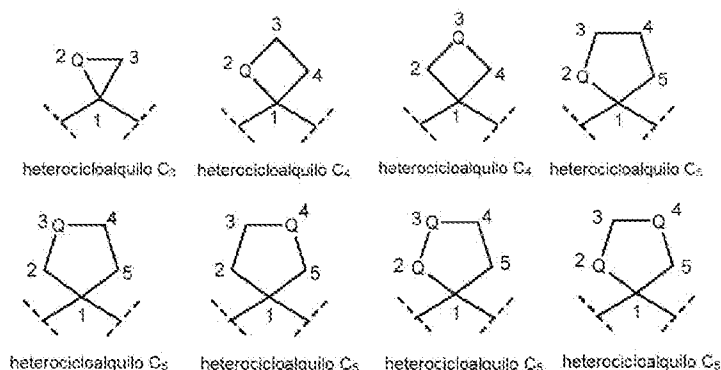


El término 'heterocicloalquilo' como se usa en la presente memoria, como en heterocicloalquilo C₃₋₆ o alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆ es un anillo hidrocarbonado completamente saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono y puede incluir el átomo de carbono a través del cual está unido el grupo cicloalquilo, en donde al menos uno de los átomos de carbono en el anillo está sustituido con un heteroátomo tal como N, S u O. Según se requiere por la valencia, el (los) átomo(s) de nitrógeno puede(n) estar conectado(s) a un átomo de hidrógeno para formar un grupo NH. Alternativamente, el (los) átomo(s) de nitrógeno puede(n) estar sustituido(s) (de manera que se sustituye un átomo de nitrógeno), por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ como C(O)OtBu. Cuando un heteroátomo del anillo es S, el término "heterocicloalquilo" incluye en donde el (los) átomo(s) de S está(n) sustituido(s) (de manera que un átomo de S está sustituido) por uno o dos átomos de oxígeno (es decir, S(O) o S(O)₂). Alternativamente, cualquier átomo(s) de azufre en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo C₃₋₆ incluyen aquellos que comprenden un heteroátomo, como los que contienen un heteroátomo (p. ej., oxígeno) o los que contienen dos heteroátomos (p. ej., dos átomos de oxígeno o un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno). Ejemplos particulares de heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un átomo de oxígeno incluyen oxiranilo, oxetanilo, 3-dioxolanilo, morfolinilo, 1,4-oxatianilo, tetrahidropiranilo, 1,4-tioxanilo y 1,3,5-trioxanilo. Ejemplos de heterocicloalquilo C₃₋₆ incluyen aquellos que comprenden un átomo de oxígeno, tales como los que contienen un átomo de oxígeno o los que contienen dos átomos de oxígeno. Ejemplos particulares de heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un átomo de oxígeno incluyen oxiranilo, oxetanilo, 3-dioxolanilo, morfolinilo, 1,4-oxatianilo, tetrahidropiranilo, 1,4-tioxanilo y 1,3,5-trioxanilo.

En una realización, el término 'heterocicloalquilo' como se usa en la presente memoria, como en heterocicloalquilo C₃₋₆ es un anillo hidrocarbonado completamente saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono y puede incluir el átomo de carbono a través del cual está unido el grupo cicloalquilo, en donde al menos uno de los átomos de carbono en el anillo está sustituido con un heteroátomo como N, S u O. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo C₃₋₆ incluyen aquellos que comprenden un heteroátomo, como los que contienen un heteroátomo (p. ej., oxígeno) o los que contienen dos heteroátomos (p. ej., dos átomos de oxígeno o un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno).

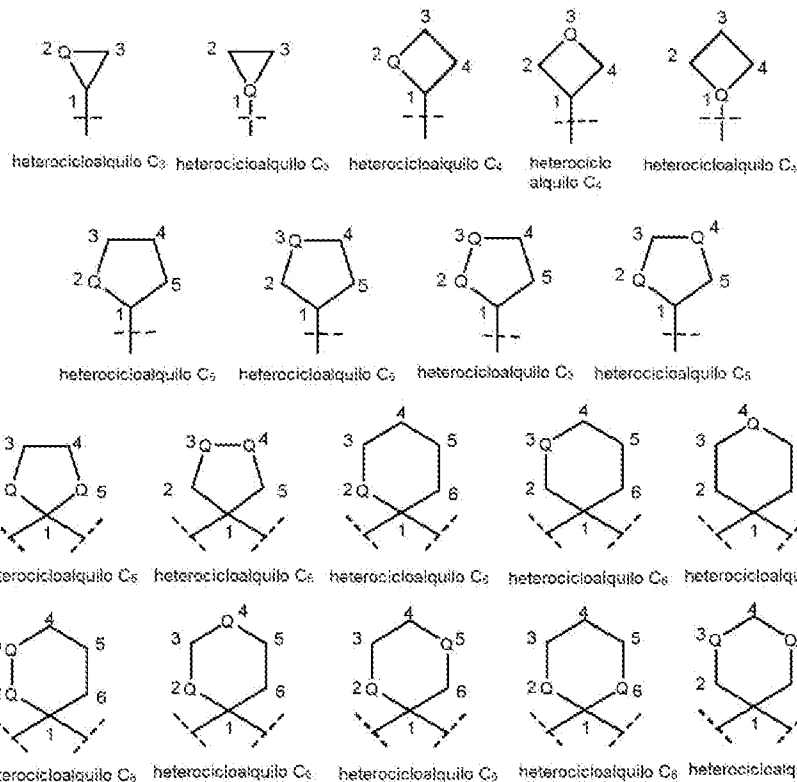
Los grupos heterocicloalquilo pueden tener las siguientes estructuras:



en donde cada Q es un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S. Cuando Q es N, según lo requiere la valencia, el átomo o los átomos de nitrógeno pueden estar conectados a un átomo de hidrógeno para formar un grupo NH. Alternativamente, el (los) átomo(s) de nitrógeno puede(n) estar sustituido(s) (de manera que se sustituye un átomo de nitrógeno), por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)alquilarilo C₁₋₄ como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ como C(O)OtBu. Cuando cualquier Q es S, los átomos de S pueden

sustituirse (de manera que se sustituye un átomo de S) por uno o dos átomos de oxígeno (es decir, S(O) o S(O)₂). Alternativamente, cualquier átomo(s) de azufre en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

Los grupos heterocicloalquilo también pueden tener las siguientes estructuras:



en donde cada Q se selecciona independientemente de O, N o S, como O o N. Cuando Q es N, según se requiere por la valencia, el átomo o los átomos de nitrógeno pueden estar conectados a un átomo de hidrógeno para formar un grupo NH. Alternativamente, el (los) átomo(s) de nitrógeno puede(n) estar sustituido(s) (de manera que se sustituye un átomo de nitrógeno), por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ tal como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ tal como C(O)OtBu. Cuando cualquier Q es S, los átomos de S pueden sustituirse (de manera que se sustituye un átomo de S) por uno o dos átomos de oxígeno (es decir, S(O) o S(O)₂). Alternativamente, cualquier átomo(s) de azufre en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

Cuando A es -C(=O)NH y R₄ y/o R₅ es alqueno C₀ heterocicloalquilo C₃₋₆, o cuando R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₃₋₆, cualquier heteroátomo en el heterocicloalquilo puede no estar conectado directamente al carbono al que R₄ y R₅ están conectados.

Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo hidrocarbonado completamente saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como N, S u O, en donde, según lo requiere la valencia, cualquier átomo de nitrógeno está conectado a un átomo de hidrógeno, y en donde el átomo de S no está presente como un óxido.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos particulares de halo son flúor y cloro, especialmente flúor.

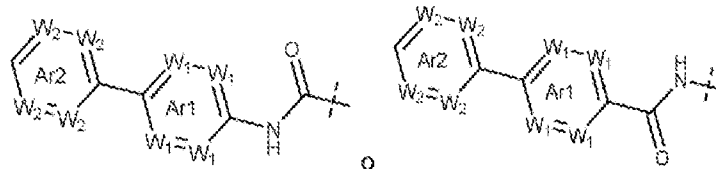
El término 'haloalquilo' como se usa en la presente memoria, como en haloalquilo C₁₋₆, como en haloalquilo C₁₋₄, ya sea solo o formando parte de un grupo mayor como un grupo Ohaloalquilo, como en Ohaloalquilo C₁₋₆, como en Ohaloalquilo C₁₋₄, es una cadena hidrocarbonada completamente saturada, lineal o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un átomo de halógeno, como fluoro o cloro, especialmente fluoro. Un ejemplo de haloalquilo es CF₃. Otros ejemplos de haloalquilo son CHF₂ y CH₂CF₃. Ejemplos de Ohaloalquilo incluyen OCF₃, OCHF₂ y OCH₂CF₃.

El término "arilo de 6 miembros", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo fenilo.

El término "heteroarilo de 6 miembros", como se usa en la presente memoria, se refiere a anillos aromáticos de 6 miembros que contienen al menos un heteroátomo (p. ej., nitrógeno). Los heteroarilos de 6 miembros ejemplares

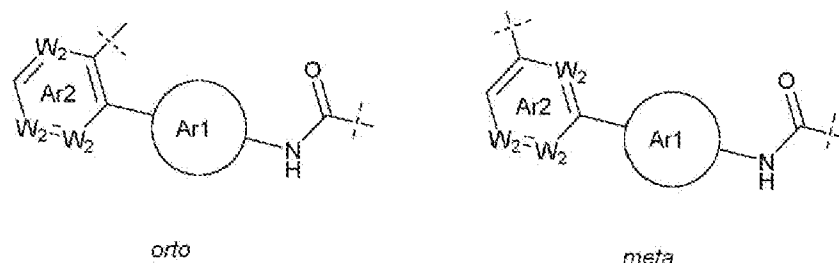
incluyen un átomo de nitrógeno (piridinilo), dos átomos de nitrógeno (piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo) y tres átomos de nitrógeno (triazinilo).

La frase "en la posición para respecto a la amida" como se usa en la presente memoria, como en relación con la posición de Ar2, significa que se forman compuestos con la siguiente subestructura:

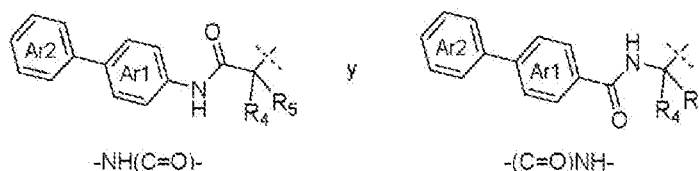


5 en donde W₁ puede ser N, CH, CR₁₀ o CR₁₁, y W₂ puede ser N, CH o CR₁₂ como lo permiten las definiciones proporcionadas para los compuestos de fórmula (I). W₂ también puede ser CR₁₃ como lo permiten las definiciones proporcionadas para los compuestos de fórmula (I).

10 Los términos "orto" y "meta" tal como se usan en la presente memoria, como cuando se usan con respecto a la definición de la posición de R₁₂ en Ar2 es con respecto a Ar1, significa que se pueden formar las siguientes estructuras:



La frase 'A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: -C(=O)NH- o -NHC(=O)-' significa que se forman las siguientes estructuras:



15 En una realización, A es -C(=O)NH-. En otra realización, A es -NHC(=O)-.

En una realización, X es N. En otra realización, X es CH.

En una realización, Y es N. En otra realización, Y es CR₂.

En una realización, Z es N. En otra realización, Z es CR₃.

20 Adecuadamente, X es N, Y es CR₂ y Z es CR₃. Alternativamente, X es CH, Y es N y Z es CR₃. Alternativamente, X es CH, Y es CR₂ y Z es CR₃. Alternativamente, X es CH, Y es CR₂ y Z es N. Alternativamente, X es N, Y es CR₂ y Z es N.

En una realización de la invención R₁ es alquilo C₁₋₅. Cuando R₁ es alquilo C₁₋₅, R₁ puede ser metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *tert*-butilo) o pentilo (p. ej., n-pentilo, sec-pentilo o 3-pentilo).

25 En una segunda realización de la invención R₁ es alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. En algunas realizaciones, R₁ es alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅. En otras realizaciones, R₁ es alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃. R₁ puede ser cicloalquilo C₃₋₅, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. R₁ puede ser alquilen C₁ cicloalquilo C₃₋₅, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. R₁ puede ser alquilen C₂ cicloalquilo C₃₋₅, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. R₁ puede ser alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. R₁ puede ser alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₄, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. R₁ puede ser alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₅, cuyo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con CH₃. Adecuadamente, donde alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ está opcionalmente sustituido con CH₃, el CH₃ está en el punto de unión del cicloalquilo C₃₋₅ al alquilen C₀₋₂.

En una tercera realización, R₁ es CF₃.

Adecuadamente R_1 es ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con CH_3 en el punto de unión, ciclobutilo, CH_3 o CH_2CH_3 . En particular R_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, CH_3 o CH_2CH_3 , especialmente ciclopropilo.

- En una realización, R_2 es H. En una segunda realización, R_2 es halo tal como F, Cl o Br, p. ej. Cl o Br. En una tercera realización, R_2 es alquilo C_{1-2} . Cuando R_2 es alquilo C_{1-2} , R_2 puede ser metilo o etilo, como metilo. En una cuarta realización, R_2 es Oalquilo C_{1-2} . Cuando R_2 es Oalquilo C_{1-2} , puede ser OCH_3 u OEt , como OCH_3 . En una quinta realización, R_2 es haloalquilo C_{1-2} . Cuando R_2 es haloalquilo C_{1-2} , R_2 puede ser CF_3 o CH_2CF_3 , como CF_3 . En una sexta realización, R_2 es Ohaloalquilo C_{1-2} . Cuando R_2 es Ohaloalquilo C_{1-2} , R_2 puede ser OCF_3 u OCH_2CF_3 , como OCF_3 .

Adecuadamente, R_2 es H, CH_3 o CF_3 , como H o CH_3 , en particular H.

- En una realización R_3 es H. En una segunda realización R_3 es halo, en particular cloro o flúor, especialmente flúor. En una tercera realización, R_3 es CH_3 . En una cuarta realización, R_3 es OCH_3 . En una quinta realización, R_3 es CF_3 . En una sexta realización, R_3 es OCF_3 .

Adecuadamente, R_3 es H, halo en particular cloro o flúor, especialmente flúor, CH_3 o CF_3 . Más adecuadamente, R_3 es H o F, como H.

- Adecuadamente, al menos uno de R_2 y R_3 es H.

- En una realización, R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, en particular ciclopropilo o ciclopentilo. En una segunda realización, R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{3-6} , tal como un heterociclohexilo, en particular un tetrahidropirranilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$, $C(O)alquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilarilo$ C_{1-4} tal como $C(O)OBz$, $C(O)NHalquilo$ C_{1-4} , $C(O)NHalquilarilo$ C_{1-4} como $C(O)NHBz$, un grupo Fmoc, $C(O)haloalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Ohaloalquilo$ C_{1-4} o $C(O)NHhaloalquilo$ C_{1-4} como $C(O)OtBu$. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} no está sustituido. En una tercera realización, R_4 es alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo). En una cuarta realización, R_4 es alquilen C_{1-3} Oalquilo C_{1-3} , en particular alquilen C_{1-2} Oalquilo C_{1-2} como alquilen C_1 Oalquilo C_1 , alquilen C_2 Oalquilo C_1 , alquilen C_1 Oalquilo C_2 o alquilen C_2 Oalquilo C_2 . En una quinta realización, R_4 es H. En una sexta realización, R_4 es halo, tal como cloro o flúor, especialmente flúor. En una séptima realización, R_4 es haloalquilo C_{1-6} , como CF_3 o CH_2CF_3 . En una octava realización, R_4 es alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-6} como cicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_1 cicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_2 cicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_3 , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_4 , alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_5 o alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_6 . En una novena realización, R_4 es alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_{3-6} como heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_1 heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_2 heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_3 , alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_4 , alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_5 o alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_6 . Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo de heterociclopropilo, heterociclobutilo, heterociclopentilo o heterociclohexilo como un anillo de heterociclohexilo. Adecuadamente, el anillo heterociclopentilo es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo. Adecuadamente, el anillo heterociclohexilo es tetrahidropirranilo o piperidinilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$, $C(O)alquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilarilo$ C_{1-4} tal como $C(O)OBz$, $C(O)NHalquilo$ C_{1-4} , $C(O)NHalquilarilo$ C_{1-4} como $C(O)NHBz$, un grupo Fmoc, $C(O)haloalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Ohaloalquilo$ C_{1-4} o $C(O)NHhaloalquilo$ C_{1-4} como $C(O)OtBu$. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} no está sustituido. En una décima realización, R_4 es alquil C_{1-6} OH, como CH_2OH o CH_2CH_2OH . En una undécima realización, R_4 es Ohaloalquilo C_{1-6} , como Ohaloalquilo C_{1-4} , como OCF_3 o $OCHF_2$. En una duodécima realización, R_4 es Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-6} como Ocicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_1 cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_2 cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_3 , Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_4 , Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_5 u Oalquilen C_{0-2} cicloalquilo C_6 . En una decimotercera realización, R_4 es Oalquilo C_{1-6} , en particular Oalquilo C_{1-4} como metoxi, etoxi, propoxi (n-propoxi o isopropoxi) o butoxi (n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi). En una decimocuarta realización, R_4 es Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_{3-6} como Oheterocicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_1 heterocicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_2 heterocicloalquilo C_{3-6} , Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_3 , Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_4 , Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_5 u Oalquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_6 . Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo heterociclopropilo, heterociclobutilo, heterociclopentilo o heterociclohexilo como un anillo de heterociclohexilo. Adecuadamente, el anillo heterociclopentilo es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo. Adecuadamente, el anillo heterociclohexilo es tetrahidropirranilo o piperidinilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C_{1-4} , $C(O)H$, $C(O)alquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Oalquilarilo$ C_{1-4} tal como $C(O)OBz$, $C(O)NHalquilo$ C_{1-4} , $C(O)NHalquilarilo$ C_{1-4} como $C(O)NHBz$, un grupo Fmoc, $C(O)haloalquilo$ C_{1-4} , $C(O)Ohaloalquilo$ C_{1-4} o $C(O)NHhaloalquilo$ C_{1-4} como $C(O)OtBu$. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C_{3-6} no está sustituido. En una decimoquinta realización, R_4 es $NR_{21}R_{22}$.

Cuando A es $-NHC(=O)-$ o $-C(=O)NH-$, adecuadamente, R_4 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} OH, alquilen C_{0-2} cicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{0-2} heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilen C_{1-3} Oalquilo C_{1-3} , o R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} . Cuando A es $-NHC(=O)-$,

adecuadamente R₄ también se puede seleccionar de halo, Ohaloalquilo C₁₋₆, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o NR₂₁R₂₂.

Adecuadamente R₄ es H, fluoro, CH₃, etilo, OCH₃ o CH₂CH₂OCH₃, como fluoro, etilo, OCH₃ o CH₂CH₂OCH₃.

Adecuadamente R₄ es H, CH₃, etilo o CH₂CH₂OCH₃, en particular CH₃ o etilo.

- 5 Adecuadamente R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o ciclopentilo, en particular un ciclopentilo.

10 Adecuadamente R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclohexilo, tal como tetrahidropiraniilo o piperidinilo, especialmente tetrahidropiraniilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ tal como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ tal como C(O)OtBu. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

15 Adecuadamente R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclobutilo, tal como azetidiniilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ tal como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ como C(O)OtBu. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

20 Cuando R₄ es NR₂₁R₂₂, en una realización R₂₁ es H. En una segunda realización R₂₁ es alquilo C₁₋₅, como metilo, etilo o propilo, especialmente metilo. En una tercera realización R₂₁ es C(O)alquilo C₁₋₅, como C(O)CH₃. En una cuarta realización R₂₁ es C(O)Oalquilo C₁₋₅, como C(O)OCH₃ o C(O)O_{terc}-butilo.

Cuando R₄ es NR₂₁R₂₂, en una realización R₂₂ es H. En una segunda realización R₂₂ es metilo.

Por ejemplo, R₄ es NH₂, N(CH₃)₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)OCH₃, NHC(O)O_{terc}-butilo y CH₂CH₂OH, especialmente, N(CH₃)₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)OCH₃.

- 25 Adecuadamente, R₂₁ es C(O)OCH₃ y R₂₂ es H. Adecuadamente, R₂₁ es C(O)CH₃ y R₂₂ es H. Adecuadamente, R₂₁ y R₂₂ ambos son CH₃. Adecuadamente, R₂₁ y R₂₂ ambos son H.

30 En una realización R₅ es alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo). En una segunda realización R₅ es alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, en particular alquilen C₁₋₂ Oalquilo C₁₋₂ como alquilen C₁ Oalquilo C₁, alquilen C₂ Oalquilo C₁, alquilen C₁ Oalquilo C₂ o alquilen C₂ Oalquilo C₂. En una tercera realización R₅ es H. En una cuarta realización, R₅ es halo, como cloro o flúor, especialmente flúor. En una quinta realización, R₅ es haloalquilo C₁₋₆, como CF₃ o CH₂CF₃. En una sexta realización, R₅ es alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆ como cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁ cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₂ cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₆. En una séptima realización, R₅ es alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆ como heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁ heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₄, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₅ o alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₆. Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo de heterociclopropilo, heterociclobutilo, heterociclopentilo o heterociclohexilo como un anillo de heterociclohexilo. Adecuadamente, el anillo heterociclopentilo es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo. Adecuadamente, el anillo heterociclohexilo es tetrahidropiraniilo o piperidinilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ tal como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ tal como C(O)OtBu. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido. En una octava realización, R₅ es alquil C₁₋₆ OH, como CH₂OH o CH₂CH₂OH. En una novena realización, R₅ es Ohaloalquilo C₁₋₆, como Ohaloalquilo C₁₋₄, como OCF₃ o OCHF₂. En una décima realización, R₅ es Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆ como Ocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₁ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₂ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₅ u Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₆. En una undécima realización, R₅ es Oalquilo C₁₋₆, en particular Oalquilo C₁₋₄ como metoxi, etoxi, propoxi (n-propoxi o isopropoxi) o butoxi (n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi). En una duodécima realización, R₅ es Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆ como Oheterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₁ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₄, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₅ u Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₆. Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo de heterociclopropilo, heterociclobutilo, heterociclopentilo o heterociclohexilo como un anillo de heterociclohexilo. Adecuadamente, el anillo heterociclopentilo es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo. Adecuadamente, el anillo heterociclohexilo es tetrahidropiraniilo o piperidinilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo

C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ como C(O)OtBu. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido. En una decimotercera realización, R₅ es NR₂₁R₂₂.

5 Cuando A es -NHC(=O)- o -C(=O)NH-, adecuadamente, R₅ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ OH, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆. Cuando A es -NHC(=O)-, adecuadamente R₅ también se puede seleccionar de halo, Ohaloalquilo C₁₋₆, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o NR₂₁R₂₂.

10 cuando R₅ es NR₂₁R₂₂, en una realización R₂₁ es H. En una segunda realización R₂₁ es alquilo C₁₋₅, como metilo, etilo o propilo, especialmente metilo. En una tercera realización R₂₁ es C(O)alquilo C₁₋₅, como C(O)CH₃. En una cuarta realización R₂₁ es C(O)Oalquilo C₁₋₅, como C(O)OCH₃ o C(O)O*tert*-butilo.

Cuando R₅ es NR₂₁R₂₂, en una realización R₂₂ es H. En una segunda realización R₂₂ es metilo.

Por ejemplo, R₅ es NH₂, N(CH₃)₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)OCH₃, NHC(O)O*tert*-butilo y CH₂CH₂OH, especialmente, N(CH₃)₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)OCH₃.

15 Adecuadamente, R₂₁ es C(O)OCH₃ y R₂₂ es H. Adecuadamente, R₂₁ es C(O)CH₃ y R₂₂ es H. Adecuadamente, R₂₁ y R₂₂ ambos son CH₃. Adecuadamente, R₂₁ y R₂₂ ambos son H.

Adecuadamente R₅ es H, F, CH₃ o etilo como H, CH₃ o etilo.

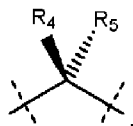
Adecuadamente R₄ es H, CH₃, etilo o CH₂CH₂OCH₃ y R₅ es H, CH₃ o etilo, en particular R₄ es CH₃, o etilo y R₅ es H, metilo o etilo. Por ejemplo, R₄ y R₅ son H, R₄ y R₅ son metilo, R₄ y R₅ son etilo o R₄ es CH₂CH₂OCH₃ y R₅ es H.

Adecuadamente, R₄ es F y R₅ es etilo.

20 Adecuadamente, R₄ es F y R₅ es F.

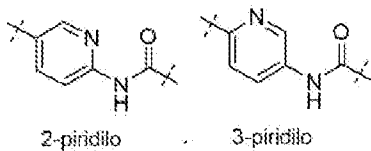
Adecuadamente, R₄ es etilo y R₅ es H.

Adecuadamente R₄ y R₅ están dispuestos en la siguiente configuración:



25 En una realización, Ar1 es un arilo de 6 miembros, es decir, fenilo. En una segunda realización Ar1 es un heteroarilo de 6 miembros, que contiene en particular un átomo de nitrógeno (piridilo) o dos átomos de nitrógeno (piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo).

En particular Ar1 es fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo, tal como fenilo o 2-piridilo. La numeración de posiciones para Ar1 es respecto a la amida, con el carbono en el punto de unión designado como posición 1 y otros números proporcionan la ubicación relativa de los átomos de nitrógeno, por ejemplo:



30 En una realización R₁₀ es H. En una segunda realización R₁₀ es halo, por ejemplo fluoro o cloro. En una tercera realización R₁₀ es alquilo C₁₋₃ como alquilo C₁₋₂, como CH₃ o etilo. En una cuarta realización R₁₀ es Oalquilo C₁₋₂, como OCH₃ o etoxi. En una quinta realización R₁₀ es Ohaloalquilo C₁₋₂, como OCF₃. En una sexta realización R₁₀ es CN. En una séptima realización, R₁₀ es haloalquilo C₁₋₂ como CF₃.

35 Adecuadamente R₁₀ es H, fluoro, cloro, CH₃, CF₃, OC₃, OCF₃ o CN, como H, fluoro, cloro, CH₃, OCH₃, OCF₃ o CN, en particular H, fluoro, cloro, OCH₃, OCF₃ o CN especialmente H o flúor.

Adecuadamente, R₁₀ es H, para CH₃.

40 En una realización R₁₁ es H. En una segunda realización R₁₁ es F. En una tercera realización, R₁₁ es alquilo C₁₋₂ como CH₃ o Et, como CH₃. En una cuarta realización R₁₁ es OCH₃. En una quinta realización, R₁₁ es Cl. En una sexta realización, R₁₁ es Et. En una séptima realización, R₁₁ es CF₃. En una octava realización, R₁₁ es CN.

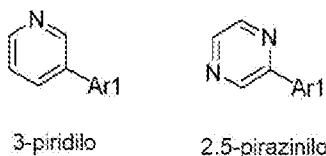
Adecuadamente, R₁₁ es H, F, CH₃ o OCH₃, como H, F o CH₃, como H o F, como H.

En una realización, R₁₀ está en posición orto respecto a la amida. En otra realización, R₁₀ está en la posición meta respecto a la amida. Adecuadamente R₁₀ está en posición orto respecto a la amida.

En una realización, R₁₁ está en posición orto respecto a la amida. En otra realización, R₁₁ está en la posición meta respecto a la amida. Adecuadamente R₁₁ está en posición orto respecto a la amida.

- 5 En una realización, Ar₂ es un arilo de 6 miembros, es decir, fenilo. En una segunda realización Ar₂ es un heteroarilo de 6 miembros, que contiene en particular un átomo de nitrógeno (piridilo) o dos átomos de nitrógeno (piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo).

La numeración de posiciones para Ar₂ es respecto al punto de unión a Ar₁, por ejemplo:



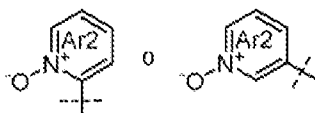
- 10 En particular Ar₂ es 3-piridilo o 2,5-pirazinilo, especialmente 2,5-pirazinilo.

- En una realización R₁₂ es H. En una segunda realización R₁₂ es halo, por ejemplo fluoro o cloro. En una tercera realización R₁₂ es alquilo C₁₋₄, como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *tert*-butilo). En una cuarta realización R₁₂ es Oalquilo C₁₋₄, como OCH₃, etoxi, isopropoxi o n-propoxi. En una quinta realización R₁₂ es Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, como Ocicloalquilo C₃₋₅ (p. ej., ciclopropoxi o ciclobutoxi), Oalquilen C₁ cicloalquilo C₃₋₅ u Oalquilen C₂ cicloalquilo C₃₋₅. En una sexta realización R₁₂ es CN. En una séptima realización R₁₂ es haloalquilo C₁₋₄, como CF₃. En una octava realización R₁₂ es Ohaloalquilo C₁₋₄, como OCF₃, OCHF₂ o OCH₂CF₃. En una novena realización, R₁₂ es alqueno C₂₋₄ como C(=CH₂)CH₃. En una décima realización, R₁₂ es alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ como cicloalquilo C₃₋₅, alquilen C₁ cicloalquilo C₃₋₅, alquilen C₂ cicloalquilo C₃₋₅, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₄ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₅. En una undécima realización, R₁₂ es hidroxilo. En una duodécima realización, R₁₂ es alquil C₁₋₄ OH como CH₂OH. En una decimotercera realización, R₁₂ es SO₂alquilo C₁₋₂ como SO₂CH₃. En una decimocuarta realización, R₁₂ es C(O)N(alquilo C₁₋₂)₂ como C(O)N(CH₃)₂. En una decimoquinta realización, R₁₂ es NHC(O)alquilo C₁₋₃. En una decimosexta realización, R₁₂ es NR₂₃R₂₄. En una decimoséptima realización, R₁₂ es OCH₂CH₂N(CH₃)₂. En una decimooctava realización, R₁₂ es un heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un nitrógeno ubicado en el punto de unión a Ar₂. Adecuadamente, el heterocicloalquilo es un anillo de heterociclopropilo, heterociclobutilo, heterociclopentilo o heterociclohexilo como un anillo de heterociclohexilo. Adecuadamente, el anillo heterociclopentilo es pirrolidinilo. Adecuadamente, el anillo heterociclohexilo es piperidinilo o piperazinilo. Cualquier átomo de nitrógeno, como un átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido, por ejemplo con alquilo C₁₋₄, C(O)H, C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilarilo C₁₋₄ tal como C(O)OBz, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilarilo C₁₋₄ como C(O)NHBz, un grupo Fmoc, C(O)haloalquilo C₁₋₄, C(O)Ohaloalquilo C₁₋₄ o C(O)NHhaloalquilo C₁₋₄ tal como C(O)OtBu. Adecuadamente, cualquier átomo de nitrógeno en el anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido. En una decimonovena realización, R₁₂ junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N⁺-O⁻).

- 35 Cuando A es -NHC(=O)- o -C(=O)NH-, adecuadamente, R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta respecto a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquil C₁₋₄ OH, SO₂alquilo C₁₋₂, C(O)N(alquilo C₁₋₂)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₃ o NR₂₃R₂₄.

Cuando A es -NHC(=O)-, adecuadamente R₁₂ adicionalmente se puede seleccionar de CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ y un heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un nitrógeno ubicado en el punto de unión a Ar₂, o R₁₂ junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N⁺-O⁻).

- 40 La presente invención proporciona N-óxidos del compuesto de fórmula (I). Adecuadamente, cuando R₁₂ junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N⁺-O⁻), se forman las siguientes estructuras de ejemplo:



- 45 R₁₂ es adecuadamente H, F, Cl, CH₃, OCH₃, OEt, O*i*Pr, Ociclopropilo, CN, CF₃, OCHF₂ o OCH₂CF₃. En particular, R₁₂ es Cl, CN, CF₃, OCHF₂, OC₂CF₃, OCH₃, OEt, O*i*Pr, ciclopropilo, como CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, OCH₃, OEt, O*i*Pr, Ociclopropilo, p. ej. OEt.

R₁₂ es adecuadamente H, F, Cl, CH₃, *i*Pr, OCH₃, OEt, O*i*Pr, Ociclopropilo, CN, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, cicloalquilo C₃ o C(=CH₂)CH₃. En particular, R₁₂ es Cl, *i*Pr, OCH₃, OEt, O*i*Pr, Ociclopropilo, CN, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, cicloalquilo C₃ o C(=CH₂)CH₃, como Cl, OCH₃, OEt, O*i*Pr, Ociclopropilo, CF₃, OCHF₂, OC₂CF₃ o cicloalquilo C₃, p. ej. OEt.

Cuando A es $-C(=O)NH-$, adecuadamente R_{12} es CF_3 , OEt u O*i*Pr, tal como OEt u O*i*Pr.

Adecuadamente R_{12} está en la posición meta de Ar2. Alternativamente, R_{12} está en la posición orto de Ar2.

En una realización, R_{13} es H. En otra realización, R_{13} es un halo como F o Cl, adecuadamente F.

5 En una realización, R_{13} está en posición orto con respecto a Ar1. En otra realización, R_{13} está en posición para respecto a Ar1. En otra realización, R_{13} está en la posición meta con respecto a Ar1.

En una realización, R_{23} es H. En otra realización, R_{23} es alquilo C_{1-2} como metilo.

En una realización, R_{24} es H. En otra realización R_{24} es alquilo C_{1-2} como metilo.

Adecuadamente, R_{23} es H y R_{24} es etilo. Adecuadamente, R_{23} es CH_3 y R_{24} es CH_3 .

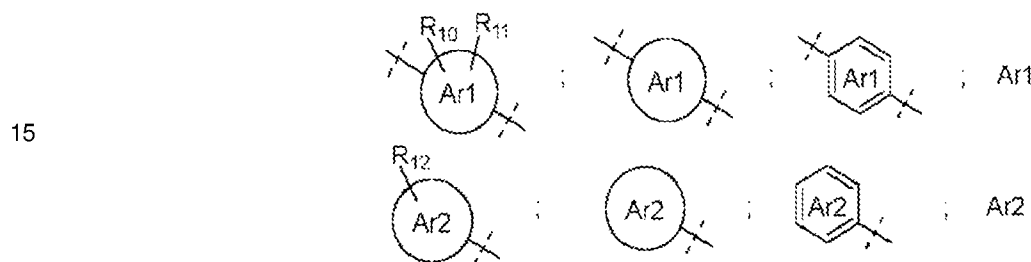
10 Deseablemente, un compuesto de fórmula (I) no incluye 2-(6-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida.

En una realización, al menos uno de R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} es distinto de H.

Adecuadamente, al menos uno de R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} es distinto de H.

Más adecuadamente, cuando R_1 es metilo, al menos uno de R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} es distinto de H.

A lo largo de la memoria, Ar1 y Ar2 se pueden representar de la siguiente manera:



Todas las representaciones con respecto a Ar1 son equivalentes y todas las representaciones con respecto a Ar2 son equivalentes; a menos que el contexto requiera lo contrario, las representaciones de Ar1 y Ar2 no deben considerarse para excluir la presencia de heteroátomos o sustituciones.

20 La presente invención proporciona los compuestos descritos en cualquiera de los Ejemplos P1 a P111.

La presente invención también proporciona los compuestos descritos en cualquiera de los Ejemplos P112 a P115.

La presente invención también proporciona los compuestos descritos en cualquiera de los Ejemplos P116 a P225.

La presente invención proporciona los siguientes compuestos:

N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;

25 1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)ciclopentanocarboxamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)propanamida;

2-metil-N-(2-metil-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida;

30 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)butanamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-etilbutanamida;

2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;

35 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)acetamida;

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
- 5 N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)acetamida;
- 10 2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metilfenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 15 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metilpropanamida;
 N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- 20 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 N-(2-cloro-4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 N-(2-ciano-4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 25 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,6-difluorofenil)-2-metilpropanamida;
- 30 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(2-metil-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,5-dimetilfenil)-2-metilpropanamida;
- 35 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metoxifenil)-2-metilpropanamida;

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)propanamida;
 N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 5 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 10 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
 N-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 N-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilpropanamida;
 15 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 20 N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-(etilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(etilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 25 N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(etilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida;
 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 30 2-metil-N-(2-metil-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida;
 2-(2-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida;
 35 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida;
 N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 N-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
 5 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 10 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)butanamida;
 N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenil)butanamida;
 15 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)butanamida;
 N-(4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 20 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-4-metoxibutanamida; y
 25 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida.

La presente invención también proporciona los siguientes compuestos:

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(*R*)-fluorobutanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(*S*)-fluorobutanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida; y
 30 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida.

La presente invención también proporciona los siguientes compuestos:

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)metil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)benzamida;
 35 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(5-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)propanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(6-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-3-il)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida;
- 5 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropilpirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(dimetilamino)pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 10 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida;
- 1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)ciclopentano-1-carboxamida;
- 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
- 15 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida;
- 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- 3-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 20 4-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)-4-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-4-metoxibutanamida;
- 25 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxibutanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-4-metoxibutanamida;
- N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
- N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
- N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-fluorobutanamida;
- 30 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida;
- N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-metilpiridin-2-il)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
- 35 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(3-fluoro-5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida;
- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metilfenil)butanamida;

- 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)butanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilbutanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-3-metilbutanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilbutanamida;
 5 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-3-metilbutanamida;
 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida;
 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-(R)-butanamida;
 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-(S)-butanamida;
 N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetamida;
 10 N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 15 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida;
 N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 20 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 N-(4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
 25 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)propanamida;
 4-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetraidro-2H-piran-4-carboxamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 30 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)butanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
 35 2-(6-(etilsulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida;

- 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida;
 4-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanamida;
 N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metil-2-(6-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)butanamida;
 5 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida;
 10 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(*R*)-fluorobutanamida;
 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(*S*)-fluorobutanamida;
 2-(4-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopropil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida;
 15 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-5-(6-etoxipirazin-2-il)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzamida;
 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-2-fluorobenzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzamida;
 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)benzamida;
 20 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)benzamida;
 25 N-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butan-2-il)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida;
 N-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)-2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzamida;
 N-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzamida;
 N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida;
 N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(*R*)-fluorobenzamida; y
 30 N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(*S*)-fluorobenzamida.

Los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En particular, el compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar en forma de una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable, tal como una sal farmacéuticamente aceptable.

- 35 Los compuestos de la invención de particular interés son aquellos que demuestran una IC₅₀ de 1 uM o menos, especialmente 100 nM o menos, respecto a la enzima CTPS1, usando los métodos de los ejemplos (o métodos comparables).

- 40 Los compuestos de la invención de particular interés son aquellos que demuestran una selectividad para CTPS1 sobre CTPS2 de 2 a 30 veces, adecuadamente >30 a 60 veces o más adecuadamente >60 veces, usando los métodos de los ejemplos (o métodos comparables). Deseablemente, la selectividad es para CTPS1 humano sobre CTPS2 humano.

Se apreciará que para uso en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales no farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en otros contextos como durante la preparación de los compuestos de fórmula (I). Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge et al. (1977). Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y bases. Se pueden formar sales adicionales de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, p. ej. ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico. Otras sales, p. ej. oxalatos o formiatos, pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y están incluidos dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos o bases con uno o más equivalentes del ácido o base. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, opcionalmente se pueden solvatar, p. ej. como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (p. ej., agua).

Debe entenderse que la presente invención abarca los siguientes isómeros de fórmula (I), concretamente todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de los mismos (p. ej., mezclas racémicas). Cuando están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los diastereoisómeros posibles, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí mediante métodos convencionales, o cualquier isómero determinado puede obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

La presente descripción incluye todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención proporcionados en la presente memoria, ya sea en una forma (i) en donde todos los átomos de un número atómico dado tienen un número másico (o mezcla de números másicos) que predomina en la naturaleza (mencionado en la presente memoria como la "forma isotópica natural") o (ii) en donde uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número másico diferente del número másico que predomina en la naturaleza (denominado en la presente memoria como una "forma isotópica variante no natural"). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números másicos. El término "forma isotópica variante no natural" también incluye realizaciones en las que la proporción de un átomo de número atómico dado que tiene un número másico que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (denominado en la presente memoria como "isótopo poco común") se ha incrementado en relación con el que es de origen natural, p. ej. al nivel de >20 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 % o >99 % en número de átomos de ese número atómico (la última realización se denomina "forma variante isotópicamente enriquecida"). El término "forma isotópica variante no natural" también incluye realizaciones en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con el que se produce de forma natural. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, que incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas normalmente serán formas variantes enriquecidas isotópicamente.

Por tanto, una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener uno o más isótopos artificiales o poco comunes, como el deuterio (^2H o D), carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), flúor-18 (^{18}F) yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una proporción mayor de dichos isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden usarse, por ejemplo, para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección fáciles. Formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir ^2H o D pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Además, se pueden preparar formas isotópicas variantes no naturales que incorporan isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

En una realización, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica natural.

En una realización, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica variante no natural. En una realización específica, la forma isotópica variante no natural es una forma en la que el deuterio (es decir, ^2H o D) se incorpora cuando se especifica hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de la invención. En una realización, los átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que no es radiactiva. En una realización, uno o más átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que es radiactiva. Los isótopos adecuadamente radiactivos son isótopos estables. Adecuadamente, la forma isotópica

variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

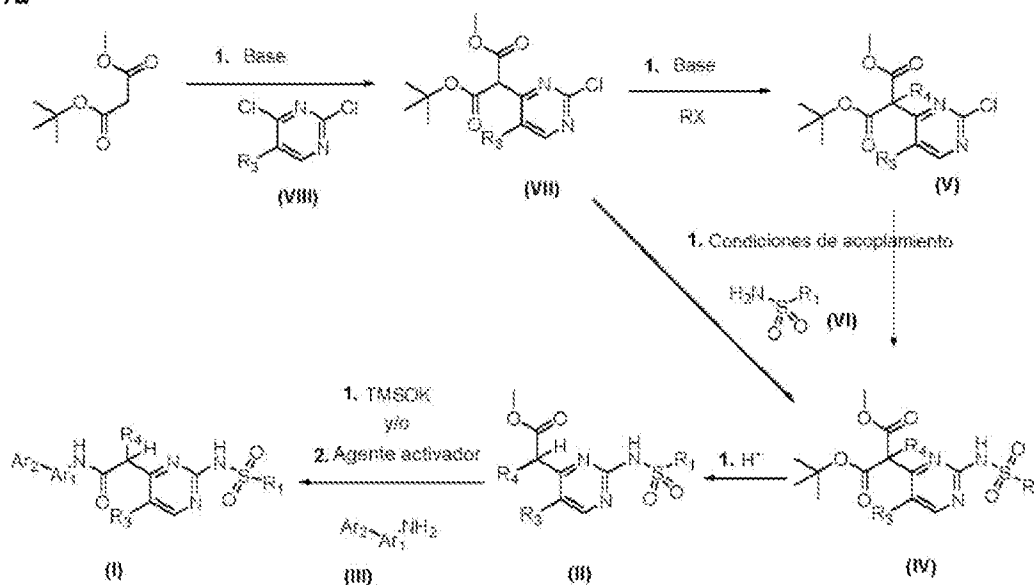
En una realización, se proporciona un compuesto de la invención mediante el cual un único átomo del compuesto existe en una forma isotópica variante no natural. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención en el que dos o más átomos existen en una forma isotópica variante no natural.

- 5 Las formas variantes isotópicas no naturales generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos descritos en la presente memoria, p. ej. procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos para preparar formas isotópicas naturales. Por lo tanto, se podrían preparar formas variantes isotópicas no naturales usando reactivos variantes isotópicamente apropiados (o marcados) en lugar de los reactivos normales empleados en los ejemplos. Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a ser usados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60 % puro, más adecuadamente al menos un 75 % puro y preferiblemente al menos 85 %, especialmente al menos 98 % puro (los porcentajes (%) están en una base peso por peso). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.
- 10 En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en este campo, así como mediante los métodos representativos expuestos a continuación, los de los ejemplos y sus modificaciones.

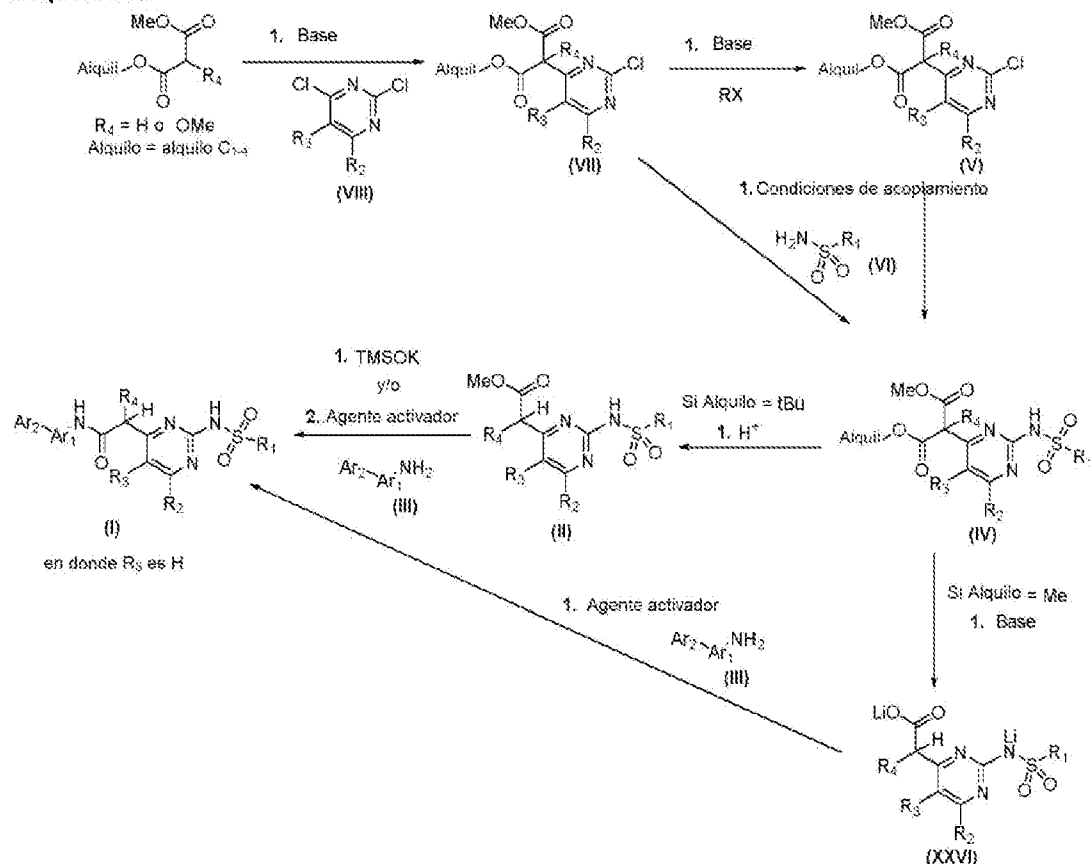
Rutas Generales:

- 20 A continuación se resumen las rutas genéricas mediante las cuales se pueden preparar convenientemente ejemplos de compuestos de la invención:

Esquema 1a



Esquema 1b



En general y como se ilustra en el Esquema 1a (en donde R_4 es H o Et) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, o el Esquema 1b (en donde R_4 es H u OMe) donde R_1 , R_2 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, los compuestos de fórmula (I) puede prepararse en cuatro o cinco etapas a partir de un derivado de 2,4-dicloropirimidina de fórmula general (VIII). El derivado (VIII) se puede hacer reaccionar con un derivado de éster de malonato asimétrico para desplazar el cloruro más reactivo y formar compuestos intermedios de fórmula (VII). Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base fuerte como hidruro de sodio y en un disolvente polar como DMF. Si se desea la monoalquilación, entonces el tratamiento del intermedio (VII) con una base inorgánica, como hidróxido de sodio, en presencia de un agente alquilante, como yodoetano (EtI), produce compuestos de fórmula general (V). Si se desea un conector desmetilo ($\text{R}_4 = \text{H}$), los compuestos de fórmula general (VII) se puede llevar directamente a compuestos de fórmula general (IV) (véase a continuación).

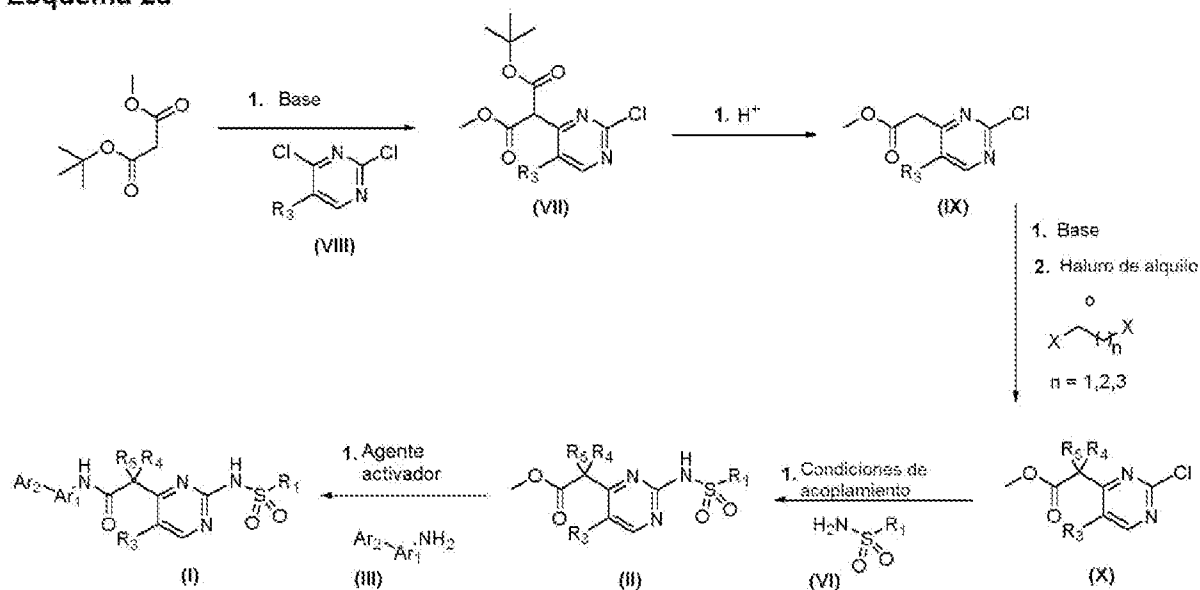
La sulfaminación catalizada por paladio del derivado de 2-cloropirimidina (VII) y (V) se puede llevar a cabo usando un catalizador como $[\text{t-BuXPhos Pd}(\text{all})]\text{OTf}$ y nucleófilo de sulfonamida sustituida (VI), en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio para formar un derivado intermedio (IV). Este compuesto puede luego desprotegerse a través de una descarboxilación, iniciada mediante el uso de un ácido fuerte como el TFA para producir un derivado intermedio (II). Estas reacciones se llevan a cabo en DCM a temperaturas de 0°C a temperatura ambiente.

Pueden prepararse compuestos de fórmula general (I) mediante la conversión del intermediario (II) mediante un proceso de una o dos etapas. En primer lugar, la saponificación usando un agente como TMSOK proporciona el derivado de ácido carboxílico intermedio, seguido por la reacción con un agente activador, para generar un derivado de ácido carboxílico electrófilo, reactivo, seguido de la reacción posterior con una amina de fórmula (III), o un derivado adecuadamente protegido de la misma. El 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (T3P) es un reactivo adecuado para la activación del grupo carboxilato. Un enfoque alternativo implica la activación del resto éster directamente usando trimetilaluminio (normalmente una disolución 2,0 M en tolueno o heptano) y la adición de amina (III). Estas reacciones normalmente se calientan a $80 - 100^\circ\text{C}$ durante unas horas en un disolvente como tolueno.

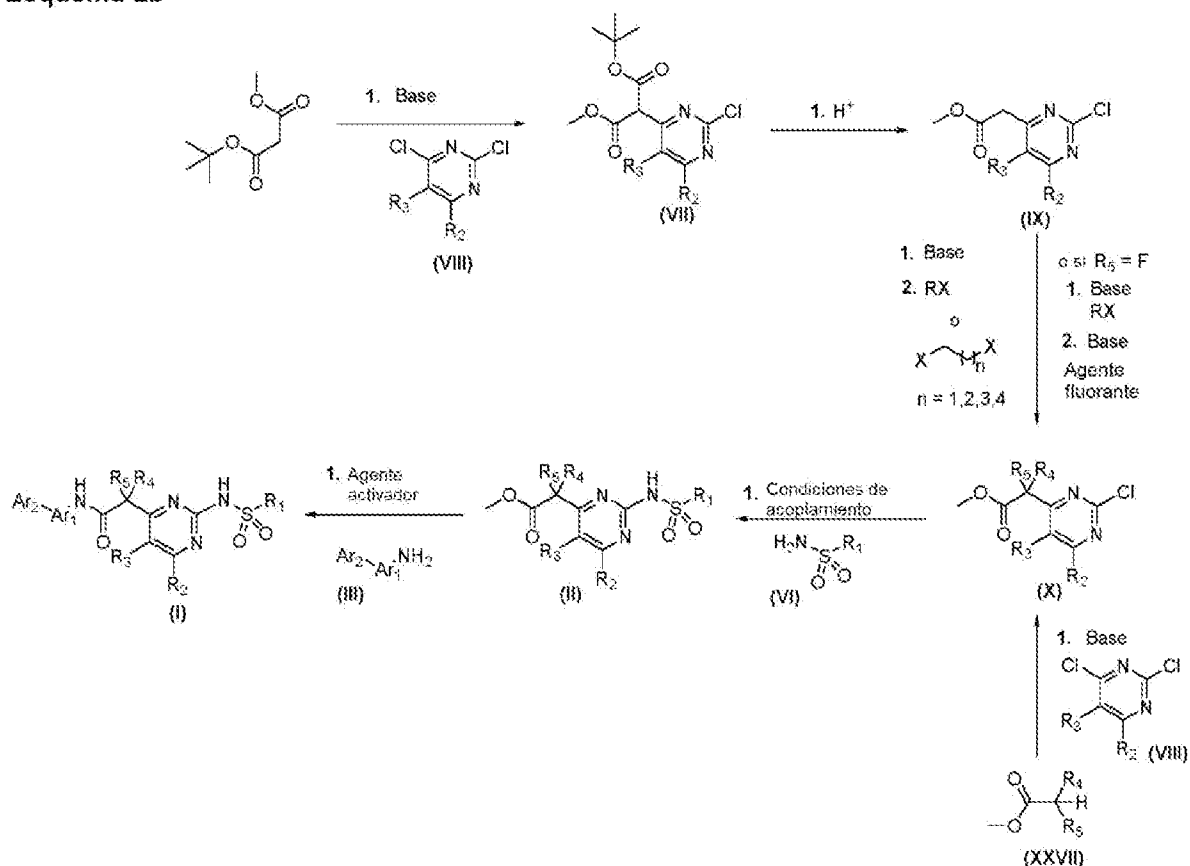
Si se requiere un conector alcoxi ($\text{R}_4 = \text{OMe}$), los compuestos se pueden preparar en cuatro etapas a partir de un derivado de 2,4-dicloropirimidina de fórmula general (VIII) (Esquema 1b). El derivado (VIII) se puede hacer reaccionar con un éster de malonato simétrico para formar compuestos intermedios de fórmula (VII) donde $\text{R}_4 = \text{OMe}$. Compuestos como (VII) luego se pueden acoplar con una sulfonamida primaria en las condiciones descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula (IV) donde ambos grupos alquilo son metilo, se puede entonces desproteger a través de una descarboxilación, iniciada por el uso de una base de metal alcalino para producir un

derivado intermedio (XXVI). El derivado carboxilato intermedio (XXVI) puede someterse a un acoplamiento de amida como se describió anteriormente para dar compuestos finales de fórmula (I).

Esquema 2a



Esquema 2b



- 5 Adecuadamente, R₂ es H, (IX) se convierte en (X) usando una base y haluro de alquilo o X-CH₂(CH₂)_n-X en donde n = 1, 2, 3 y los compuestos de fórmula general (I) se obtienen mediante un proceso de cinco etapas.

En general y como se ilustra en los esquemas 2a y 2b, los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse mediante un proceso de cinco o seis etapas a partir de un derivado de 2,4-dicloropirimidina de fórmula general (VIII).

En primer lugar, la derivada (VIII) se puede hacer reaccionar con un éster de malonato asimétrico como se muestra en los esquemas 1a, 1b, 2a o 2b. Por ejemplo, el éster de malonato asimétrico se puede tratar con una base como Cs_2CO_3 en presencia de dicloropirimidina (VIII) en un disolvente como DMF y calentarse a una temperatura elevada como 80 °C, seguido de un tratamiento acuoso para obtener compuestos de fórmula (VII). Este compuesto intermedio puede luego desprotegerse en esta etapa a través de una descarboxilación, iniciada mediante el uso de un ácido fuerte como el TFA para producir un derivado intermedio (IX). Ciertos intermediarios como (IX) donde $\text{R}_3 = \text{H}$, están disponibles comercialmente. La reacción de un derivado de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo de fórmula general (IX) con una base inorgánica como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante conduce a la alquilación en alfa al éster. Los expertos en la técnica entenderán que tanto la monoalquilación como la dialquilación se pueden lograr con un control cuidadoso de las condiciones de reacción, pero para una síntesis más confiable del producto monoalquilado, se debería considerar un procedimiento alternativo (como en el Esquema 1a). R_4 y R_5 se pueden conectar para formar un anillo cicloalquilo C_{3-6} como se definió anteriormente ((IX) a (X)). Dichos compuestos se pueden preparar mediante doble alquilación con un dihaloalcano, tal como 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromobutano en presencia de una base inorgánica como hidróxido de sodio. Para compuestos de fórmula general (I) en donde R_4 y R_5 junto con el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{3-6} , se puede usar la doble alquilación de intermedios (IX) usando un di-haloheteroalcano (como $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$) en presencia de una base como Cs_2CO_3 en un disolvente como MeCN a una temperatura elevada como 60 °C, seguido de cromatografía directa en columna, para proporcionar compuestos de fórmula (X).

La sulfaminación del intermedio (X) catalizada por paladio se puede lograr usando un catalizador como [*t*-BuXPhosPd(alilo)]OTf o *t*-BuXPhos-Pd-G3 y nucleófilo de sulfonamida sustituida (VI), en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio para formar un derivado intermedio (II). Alternativamente, la sulfaminación del intermedio (X) puede lograrse usando un nucleófilo de sulfonamida sustituido (VI), en presencia de una base inorgánica, por ejemplo Cs_2CO_3 y un disolvente como N-metilpirrolidinona para formar intermedios (II) que pueden obtenerse por precipitación tras la dilución en HCl acuoso 4 M.

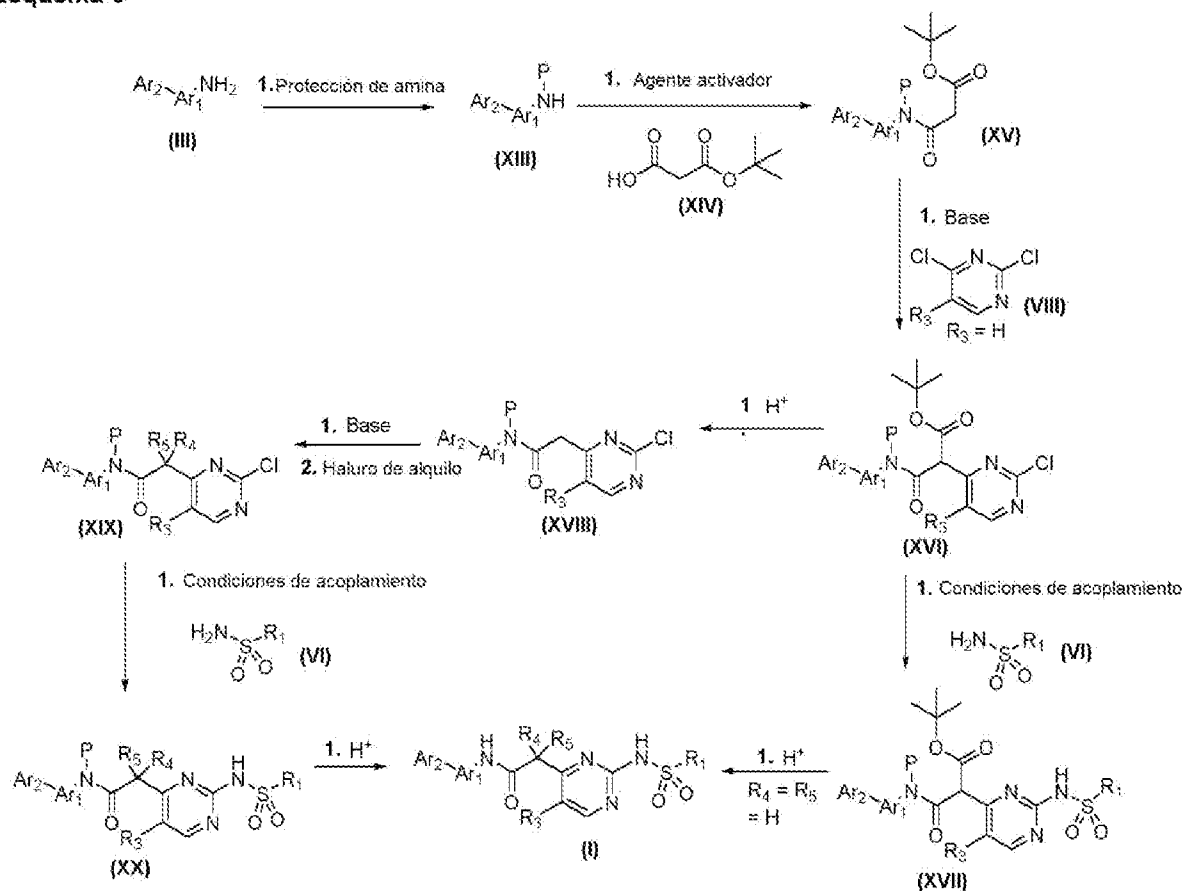
Puede prepararse la transformación final a compuestos de fórmula general (I) mediante la conversión de intermedio (II) mediante activación del resto éster usando trimetilaluminio (normalmente una disolución 2,0 M en tolueno o heptano) y adición de amina (III) (disponibles comercialmente o preparados como en los esquemas 6a, 6b, 7a o 7b). Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante una formación de amida mediada por una base fuerte entre los compuestos (II) y III) a temperatura ambiente usando bases como iPrMgCl , LiHMDS o KOTBu .

Se puede acceder a compuestos de fórmula general (VII) donde R_2 es O-alquilo en dos etapas a partir de derivados comerciales de 2,4,6-tricloropirimidina como (VIII) donde R_2 es Cl. La reacción de un éster de malonato asimétrico puede producir compuestos como (VII) que luego pueden tratarse con una base de alcóxido, como metóxido de sodio, para desplazar el cloruro más reactivo y dar compuestos de fórmula general (VII) donde $\text{R}_2 = \text{O-alquilo}$. Luego, dichos compuestos pueden progresar hasta compuestos finales de fórmula (I) siguiendo las etapas previamente descritas en los esquemas 2a o 2b.

Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente y R_4 y R_5 junto con el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{3-6} , se pueden preparar en cinco etapas a partir del intermedio de fórmula general (VIII). En primer lugar, los ésteres alquílicos de fórmula general (XXVII) se pueden tratar con una base fuerte como LHMDS y luego hacerse reaccionar con 2,4-dicloropirimidinas como el derivado (VIII). Luego, dichos compuestos se pueden convertir en compuestos finales usando los métodos descritos en el esquema 2b. Si queda algún grupo protector después del acoplamiento de amida, el tratamiento con un ácido fuerte como TFA puede producir compuestos finales de fórmula (I).

Para compuestos donde R_5 es halo como F y R_4 es alquilo C_{1-6} , se puede llevar a cabo un procedimiento de dos etapas para convertir intermedios de fórmula (IX) a (X), véase el esquema 2b. En primer lugar, la monoalquilación alfa del éster se puede lograr mediante tratamiento con una base inorgánica tal como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante. La reacción de estos productos con una base fuerte como LHMDS seguida de exposición a un agente fluorante como *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida puede producir compuestos de fórmula (X).

Esquema 3

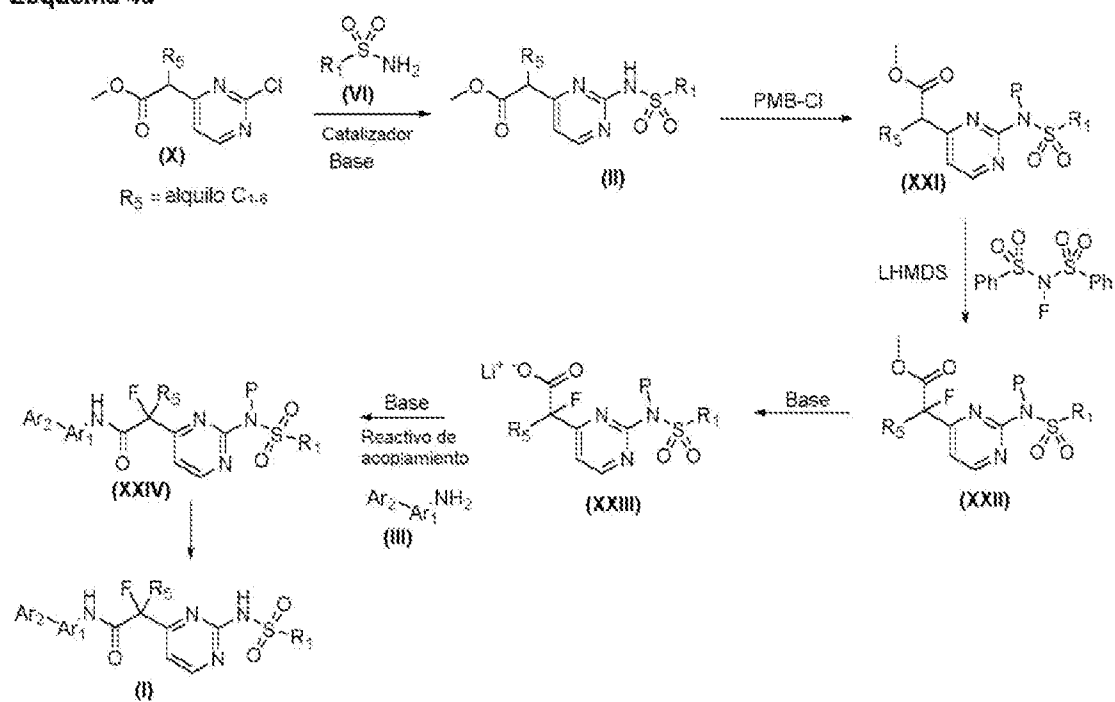


En general y como se ilustra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula general (I) en donde R_3 es H se pueden obtener mediante un proceso de siete etapas cuando R_4 y/o R_5 = alquilo (o proceso de cinco etapas cuando $R_4 = R_5$ = H) a partir de anilinas de fórmula (III) definidas en el esquema 4 y 5. En primer lugar, la anilina (III) se puede proteger con un grupo protector de nitrógeno adecuado como un grupo éter parametoxibencílico, haciendo reaccionar la anilina (III) con 4-metoxibenzaldehído seguido de reducción in situ con agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro de sodio. La anilina protegida de fórmula (XIII) puede entonces hacerse reaccionar con ácido 3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoico (XIV) en presencia de un reactivo de acoplamiento como HATU para obtener los intermedios (XV). Estos intermedios (XV) pueden someterse a S_NAr con 2,4-dicloropirimidina (VIII) ($R_3 = H$) en presencia de una base fuerte como NaH para dar pirimidinas de fórmula (XVI). El intermedio (XVI) puede entonces experimentar dos transformaciones.

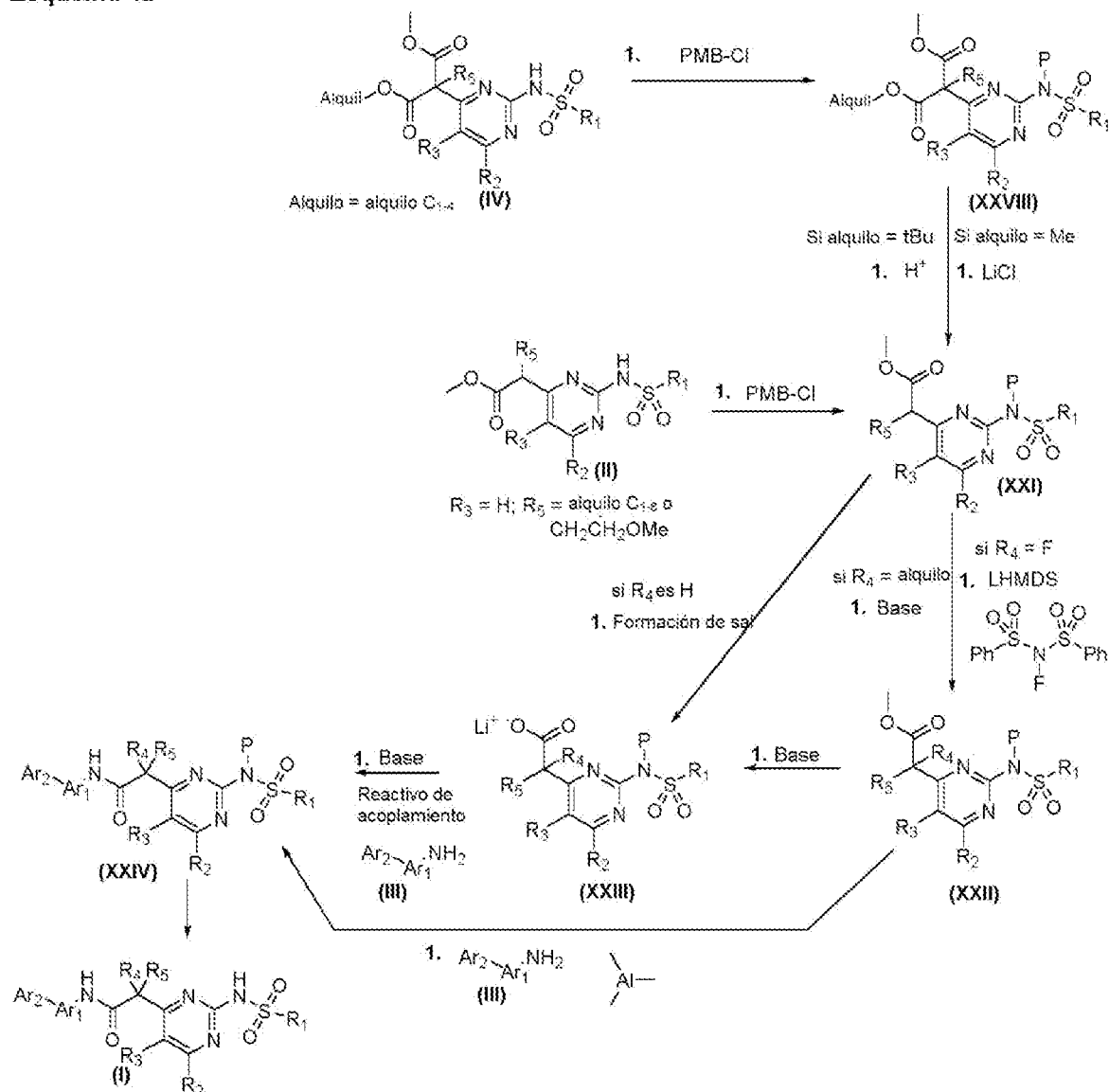
En primer lugar, la descarboxilación con un ácido fuerte como el TFA para obtener intermedios de fórmula (XVIII) seguido de alquilación en presencia de una base como K_2CO_3 da como resultado la formación de compuestos de fórmula (XIX). La sulfonamidación del intermedio (XIX) catalizada por paladio se puede lograr usando un sistema catalítico como Pd-174 en presencia de una sulfonamida del tipo (VI) para obtener compuestos de fórmula (XX). Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la desprotección del nitrógeno de la anilina usando un sistema ácido fuerte como TFA/ácido triflico.

Alternativamente los compuestos de fórmula (XVI) pueden someterse a sulfonamidación usando sulfonamida del tipo (VI) seguido de doble desprotección usando un sistema ácido fuerte como TFA/ácido triflico para producir compuestos de fórmula (I).

Esquema 4a



Esquema 4b



Adecuadamente, R₂ es H, R₃ es H, R₄ es F y R₅ es alquilo C₁₋₆.

En general y como se ilustra en el Esquema 4a, los compuestos de fórmula general (I) donde R₁, Ar₁ y Ar₂ se definen anteriormente, P es un grupo protector de nitrógeno tal como PMB, R₄ es halo como F y R₅ = alquilo C₁₋₆ se puede preparar a partir del éster metílico (II) que puede someterse a protección, como con PMB-Cl para dar el intermedio (XXI) que luego puede someterse a fluoración usando un agente fluorante como *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida después de tratarse con una base apropiada como LHMDS. El intermedio (XXII) puede experimentar la formación de sal usando una base inorgánica como LiOH para producir un intermedio (XXIII) que luego puede activarse con un reactivo de acoplamiento como T3P en presencia de una base y acoplarse con una anilina como (III) para obtener el compuesto final protegido (XXIV). A continuación, se realiza la etapa final de desprotección en condiciones fuertemente ácidas, como TFA en DCM, para dar los compuestos finales deseados de fórmula general (I).

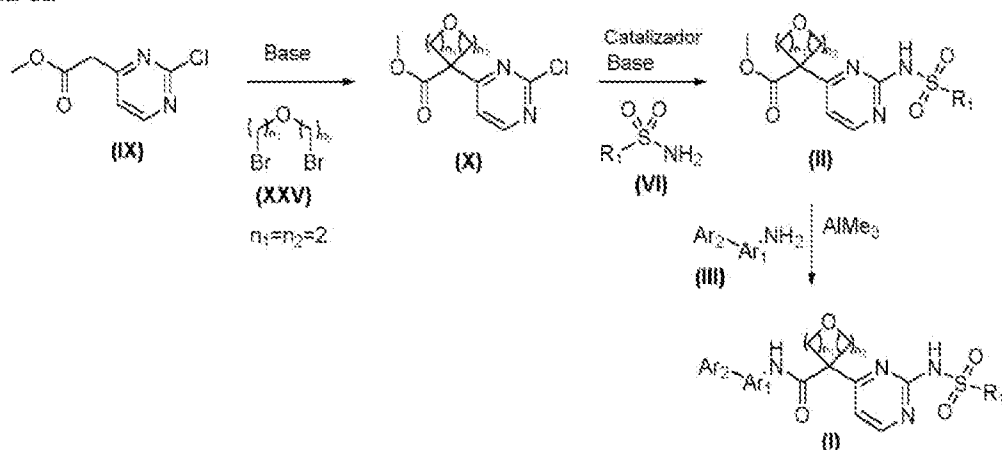
Como se muestra en el esquema 4b, los intermedios de fórmula (XXI) también se pueden preparar a partir de pirimidina (IV) que puede someterse a protección, como con PMB-Cl, para dar un intermedio (XXVIII). La descarboxilación cuando el éster alquílico es tBu se puede llevar a cabo con un ácido fuerte como TFA para producir derivados de fórmula (XXI). Alternativamente, si el grupo alquilo es metilo, la descarboxilación se puede realizar en condiciones de Krapcho empleando una fuente de iones cloruro como LiCl, en un disolvente aprótico polar como DMSO a temperaturas elevadas como 140 °C para dar derivados de la fórmula general (XXI).

Para compuestos donde R₄ es alquilo C₁₋₆ pero donde R₄ ≠ R₅, los derivados de fórmula general (XXI) se pueden hacer reaccionar con una base inorgánica como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante para dar

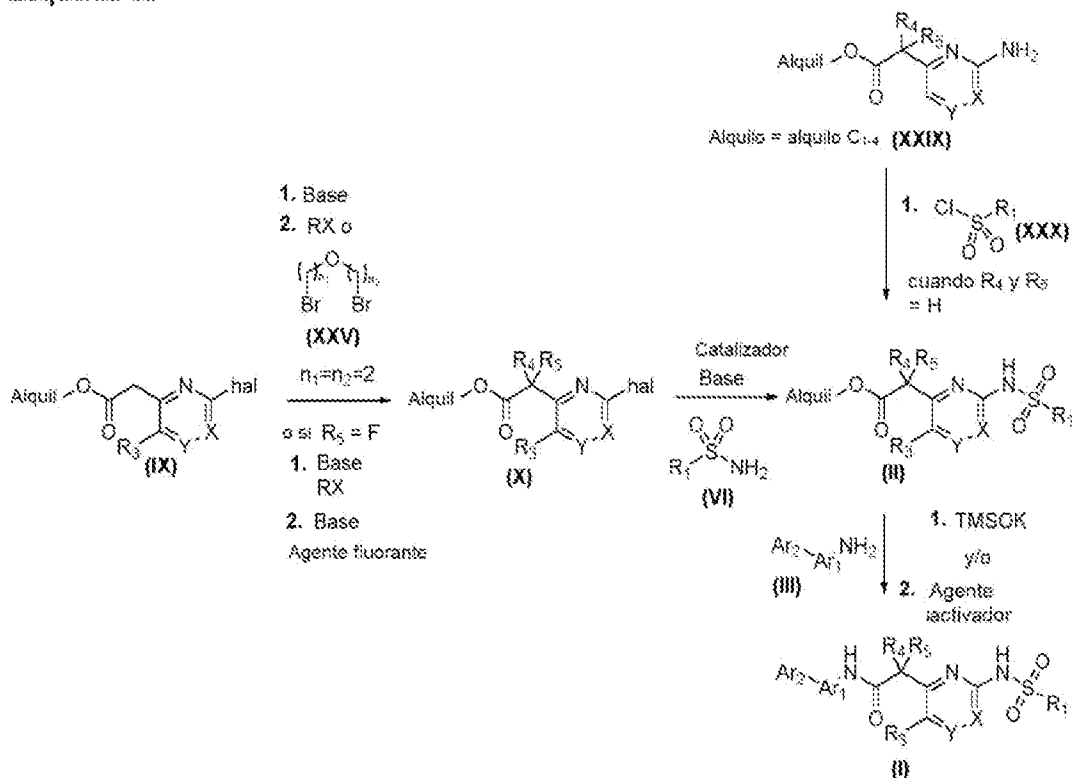
compuestos de fórmula (XXII). Dichos compuestos se pueden convertir en compuestos finales usando métodos descritos previamente en el Esquema 4a.

5 Para los compuestos donde se desea que $R_4 = H$, los compuestos de fórmula (XXI) pueden convertirse directamente en sales de carboxilato como (XXIII) mediante tratamiento con un agente adecuado como TMSOK como se describió anteriormente. Los intermedios (XXIII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente, o en dos etapas mediante acoplamiento directo de (XXII) con aminas de fórmula (III) en presencia de un agente activador como $AlMe_3$ seguido de la conversión de (XXIV) a compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente.

Esquema 5a



Esquema 5b



10

Adecuadamente, X es N, Y es CH, R_3 es H, (IX) se convierte en (X) usando una base y compuestos de fórmula (XXV) en donde $n_1 = n_2 = 2$, hal es Cl, alquilo es metilo, R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de tetrahidropirano, y los compuestos de fórmula (II) se convierten en compuestos de fórmula (I) usando $AlMe_3$ y compuestos de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente y R_4 y R_5 junto con el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{3-6} , se pueden preparar en tres etapas a partir del intermedio de fórmula general (IX), véase el esquema 5a. En primer lugar, el derivado (IX) se puede hacer reaccionar con un dibromoéter simétrico de fórmula general (XXV) como se muestra en el esquema 5a para dar un compuesto alfa-cíclico de fórmula (X). El intermedio así obtenido se puede hacer reaccionar además con sulfonamidas de fórmula general (VI) para dar compuestos de fórmula (II). Finalmente, sometiendo los derivados (II) a $AlMe_3$ en presencia de anilinas de tipo (III) produce compuestos de fórmula general (I). Las condiciones de reacción alternativas para convertir compuestos de fórmula (IX) a compuestos de fórmula (I) se describen anteriormente respecto a los esquemas 2a y 2b.

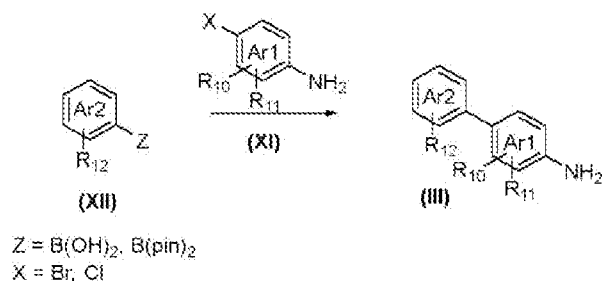
Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, $X = Y = CH$ o $X = CH$ e $Y = N$, $hal = Br$ o Cl , R_4 es alquilo C_{1-6} y R_5 es H o alquilo C_{1-6} se puede preparar en tres o cuatro etapas a partir del intermedio de fórmula general (IX). La reacción de un derivado de fórmula general (IX) con una base inorgánica como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante conduce a la alquilación alfa del éster para dar compuestos de fórmula (X). Los expertos en la técnica entenderán que tanto la monoalquilación como la dialquilación se pueden lograr con un control cuidadoso de las condiciones de reacción. Los compuestos de fórmula (X) luego se puede progresar a compuestos finales de fórmula (I) siguiendo las etapas descritas anteriormente en el esquema 5b.

Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, $X = Y = CH$ o $X = CH$ e $Y = N$ y R_4 y R_5 junto con el carbono al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_{3-6} , se puede preparar de la misma manera que se describió anteriormente para los compuestos cuando $X = N$ e $Y = CH$.

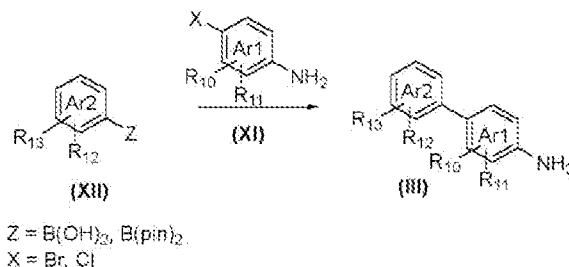
Los compuestos de fórmula general (II) cuando R_1 y R_3 son como se definen anteriormente, $R_4 = R_5 = H$ y X e $Y = CH$ también se pueden obtener mediante sulfonilación de aminas comerciales de fórmula (XXIX) con un cloruro de sulfonilo adecuado (XXX) en piridina. El intermedio (II) luego puede experimentar hidrólisis y acoplamiento de amida usando los métodos descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, $X = CH$ e $Y = N$, $hal = Br$ o Cl , R_4 es alquilo C_{1-6} y R_5 es F , pueden prepararse a partir del intermedio de fórmula general (IX). En primer lugar, la monoalquilación alfa del éster se puede lograr mediante tratamiento con una base inorgánica como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante. La reacción de estos productos con una base fuerte como LHMDS seguida de exposición a un agente fluorante como *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida puede producir compuestos de fórmula (X). Los compuestos de fórmula (X) luego se puede progresar a compuestos de fórmula (I) siguiendo las etapas descritas en el esquema 5b.

Esquema 6a

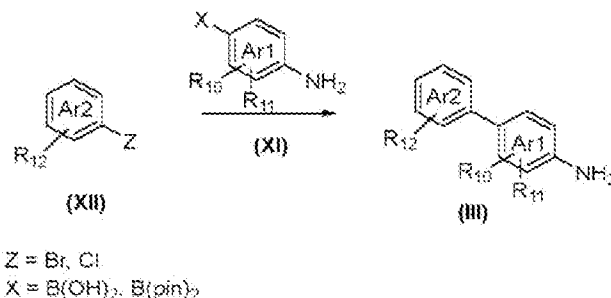


Esquema 6b

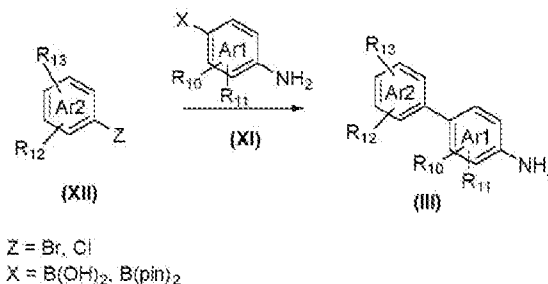


Los intermedios de fórmula (III) en donde Ar_1 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se definen anteriormente y Ar_2 es un anillo 3-piridilo sustituido o no sustituido, pueden sintetizarse mediante acoplamiento en condiciones de Suzuki de un borato de fórmula general (XII), en donde R_{12} se define anteriormente y Z representa un grupo dihidroxiborilo o dialquinoxiborilo, normalmente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo, a una piridina sustituida de fórmula (XI) donde X indica un haluro. Los acoplamientos según el método de Suzuki se realizan, por ejemplo, calentando en presencia de un catalizador como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) con diclorometano y una base inorgánica como el carbonato de potasio en una mezcla disolvente de dioxano y agua.

Esquema 7a

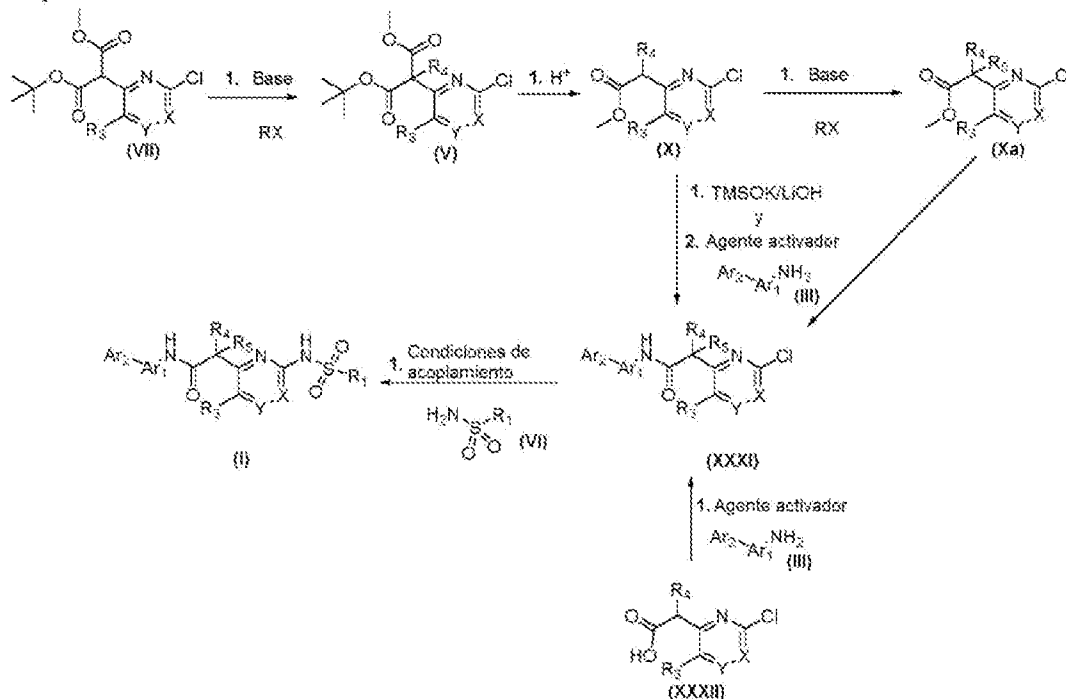


Esquema 7b



Los intermedios de fórmula (III) en donde Ar1, R10, R11 y R12 se definen anteriormente y Ar2 es un anillo de 2,5-pirazinilo sustituido o no sustituido, pueden sintetizarse mediante acoplamiento en condiciones de Suzuki de un haluro aromático de fórmula general (XII) y Z representa un haluro, a un boronato de fórmula general (XI) donde X representa un grupo dihidroxiborilo o dialquinoxiborilo, habitualmente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Los acoplamientos según el método de Suzuki se realizan, por ejemplo, calentando en presencia de un catalizador como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) y una base inorgánica como carbonato de potasio en una mezcla disolvente de dioxano y agua.

Esquema 8



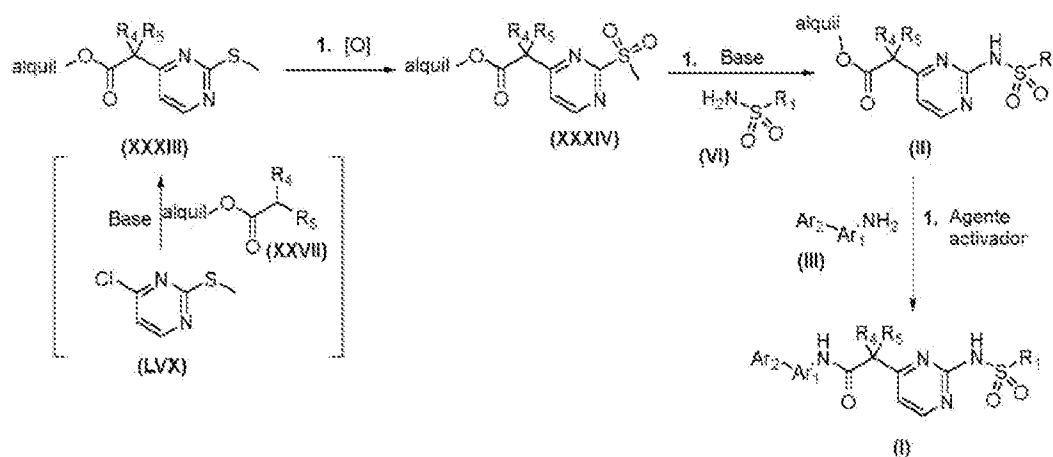
En general y como se ilustra en el esquema 8, los compuestos de fórmula (I) donde R1, R3, Ar1 y Ar2 se definen anteriormente, donde X = N e Y = CH, donde R4 = H, alquilo C1-6 o CH2CH2OMe y donde R5 = H, pueden prepararse en cuatro o cinco etapas a partir de un intermedio de fórmula general (VII). La alquilación se puede lograr mediante el tratamiento del intermedio (VII) con una base inorgánica, como hidróxido de sodio, en presencia de un agente

alquilante, como yodoetano para producir compuestos de fórmula general (V). La descarboxilación se puede iniciar con un ácido fuerte como TFA para obtener intermedios de fórmula (X). Luego, dichos intermedios pueden experimentar saponificación y acoplamiento de amida según los métodos descritos en el esquema 1 para dar compuestos de fórmula (XXXI). Se puede acceder a los compuestos finales de fórmula (I) acoplando intermedios de fórmula. (XXXI) con una sulfonamida primaria como se describió previamente en el esquema 1.

En general y como se ilustra en el esquema 8, los compuestos de fórmula (I) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, donde $X = CH$ e $Y = N$, donde $R_4 = H$ o CH_2CH_2OMe y donde $R_5 = H$ o Me , pueden prepararse partiendo de un intermedio de fórmula general (VIII) siguiendo métodos comparables a los descritos para cuando $X = N$ e $Y = CH$ en el esquema 8. Si se requiere un conector donde $R_5 = Me$, la alquilación de intermedios de fórmula (X) puede tratarse con un agente alquilante en presencia de una base para generar intermedios como (Xa). Los compuestos de fórmula (Xa) luego se pueden convertir en compuestos finales a través de un procedimiento de tres etapas como se describe en el Esquema 8.

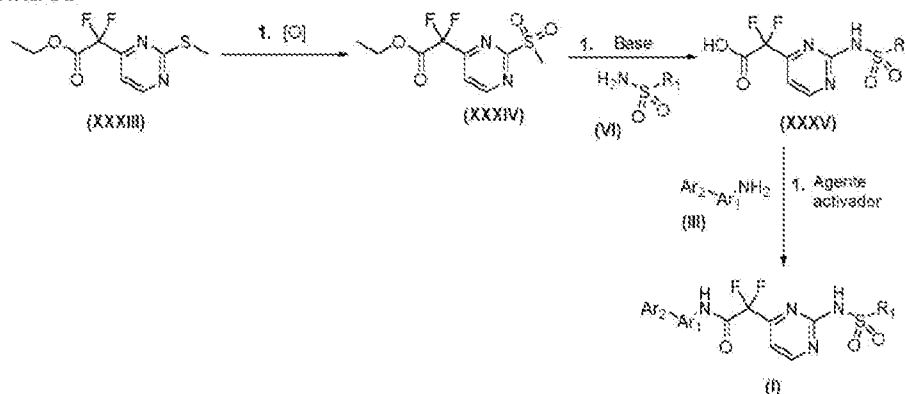
Los compuestos de fórmula general (XXXI) cuando $R_4 = R_5 = H$ y $X = CH$ e $Y = N$ también se pueden obtener acoplando ácidos comerciales de fórmula (XXXII) con anilinas de fórmula (III) bajo las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente. Los compuestos de este tipo pueden luego progresar a compuestos de fórmula (I) usando las condiciones de sulfamidación descritas anteriormente.

Esquema 9a



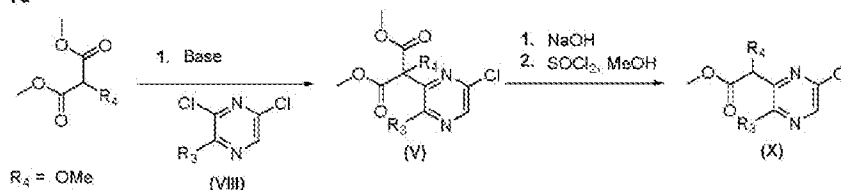
En general y como se ilustra en el esquema 9a, los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 , Ar_1 y Ar_2 son como se definen anteriormente, alquilo es alquilo C_{1-4} tal como metilo o etilo, p. ej. metilo, y p. ej., R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , se pueden preparar en cuatro etapas a partir de cloropirimidina. (LVX). Los intermedios (XXXVII) están acoplados a cloropirimidina (LVX) en presencia de una base como LHMDS para dar intermedios (XXXIII). Los tioéteres de fórmula general (XXXIII) pueden transformarse en sulfonas (XXXIV) en presencia de un agente oxidante como mCPBA. El desplazamiento del grupo sulfona con una sulfonamida primaria (VI) en presencia de una base como Cs_2CO_3 y un disolvente como N-metilpirrolidona da compuestos de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (I) puede obtenerse mediante la formación de amida mediada por una base fuerte entre compuestos (II) y (III) a temperatura ambiente usando bases como $iPrMgCl$, LiHMDS o $KOtBu$.

Esquema 9b



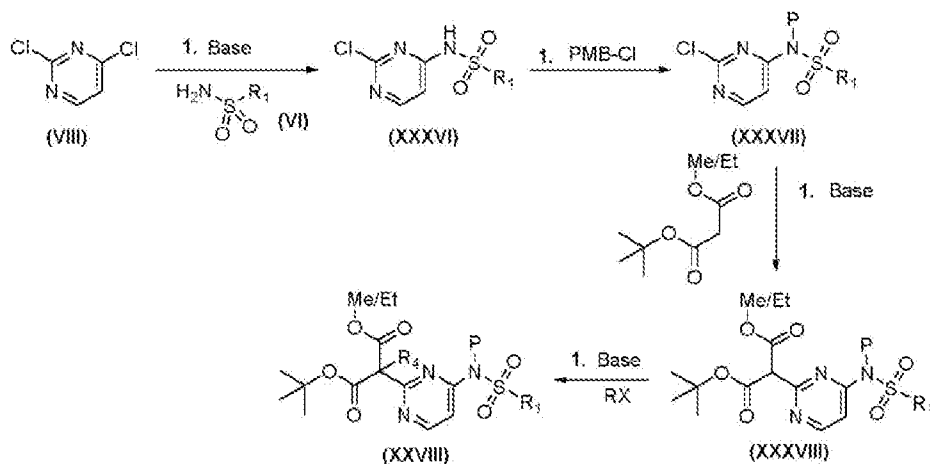
En general y como se ilustra en el esquema 9b, los compuestos de fórmula general (I) en donde R_4 y R_5 son ambos F, R_1 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente y se pueden preparar en 3 etapas a partir del compuesto bibliográfico 2,2-difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato de etilo (XXXIII) es decir, $R_4 = R_5 = F$. Los tioéteres de fórmula general (XXXIII) pueden transformarse en sulfonas (XXXIV) en presencia de un agente oxidante como Oxone® a temperatura ambiente en un disolvente prótico polar como MeOH. El desplazamiento del grupo sulfona con una sulfonamida primaria (VI) y posterior hidrólisis del éster para dar ácidos de fórmula general (XXXV) se puede realizar en un procedimiento de un solo recipiente en presencia de una base fuerte como NaH y en un disolvente aprótico polar como DMF. El derivado ácido (XXXV) puede activarse después con un reactivo de acoplamiento como HATU en presencia de una base y acoplarse con una anilina como (III) para obtener los compuestos finales de fórmula (I).

Esquema 10



En general y como se ilustra en el esquema 10, los compuestos de fórmula general (X) donde R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente y donde $R_4 = OMe$ pueden prepararse en cuatro, cinco o seis etapas a partir de un derivado de 2,4-dicloropiridina de fórmula general (VIII). El derivado (VIII) puede hacerse reaccionar con un éster de malonato simétrico cuando $R_4 = OMe$ en presencia de una base fuerte como hidruro de sodio y en un disolvente polar como DMF para formar compuestos intermedios de fórmula (V). Luego se puede realizar un procedimiento de dos etapas para acceder a compuestos de estructura general (X). En primer lugar, la saponificación usando un hidróxido de metal alcalino como NaOH puede generar el ácido bicarboxílico que, una vez acidificado, puede experimentar una descarboxilación espontánea. El ácido carboxílico resultante se puede convertir entonces en ésteres de fórmula general (X) mediante tratamiento con un agente activador como cloruro de tionilo en presencia de un disolvente alcohólico tal como metanol. Los derivados de fórmula (X) se pueden convertir en compuestos finales para la fórmula (I) usando métodos descritos previamente en el esquema 5.

Esquema 11



En general y como se ilustra en el esquema 11, los compuestos de fórmula (XXVIII) donde R_1 se define anteriormente y donde $R_4 = H$ o Et, puede prepararse en siete etapas a partir de un derivado de 2,4-dicloropiridina de fórmula general (VIII). El derivado (VIII) se puede hacer reaccionar con sulfonamida de tipo (VI) en presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio para desplazar el cloruro más reactivo y formar compuestos intermedios de fórmula (XXXVI). Los compuestos de fórmula (XXXVI) pueden protegerse, p. ej., usando PMB-Cl para dar compuestos de fórmula (XXXVII).

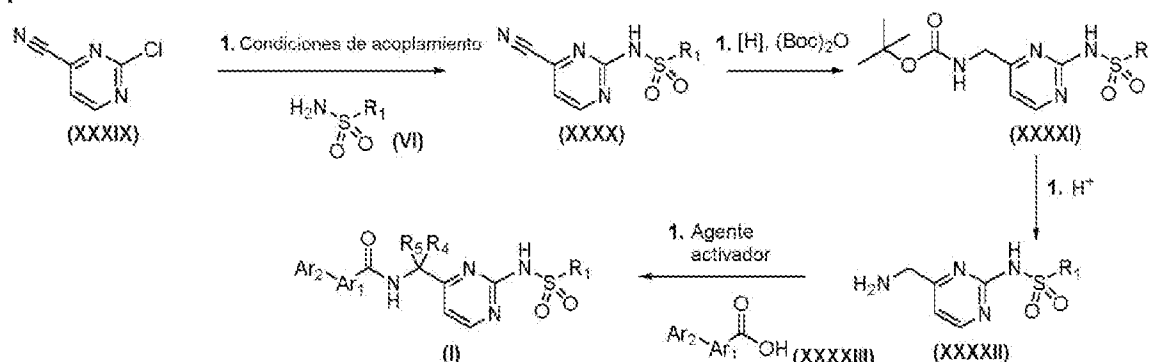
Este compuesto luego se puede convertir en compuestos de fórmula general (XXXVIII) mediante tratamiento con un malonato asimétrico en presencia de una base como carbonato de cesio en un disolvente como dimetoxietano.

Si se desea la monoalquilación, entonces el tratamiento del intermedio (XXXVIII) con una base inorgánica, como carbonato de potasio, en presencia de un agente alquilante, tal como EtI, produce compuestos de fórmula general (XXVIII). Este compuesto luego se puede convertir en compuestos finales de fórmula (I) usando los métodos descritos previamente en el esquema 4.

En donde $R_4 = H$, los compuestos de fórmula general (XXXVIII) se pueden llevar directamente a compuestos de fórmula general (I) (como el descrito anteriormente).

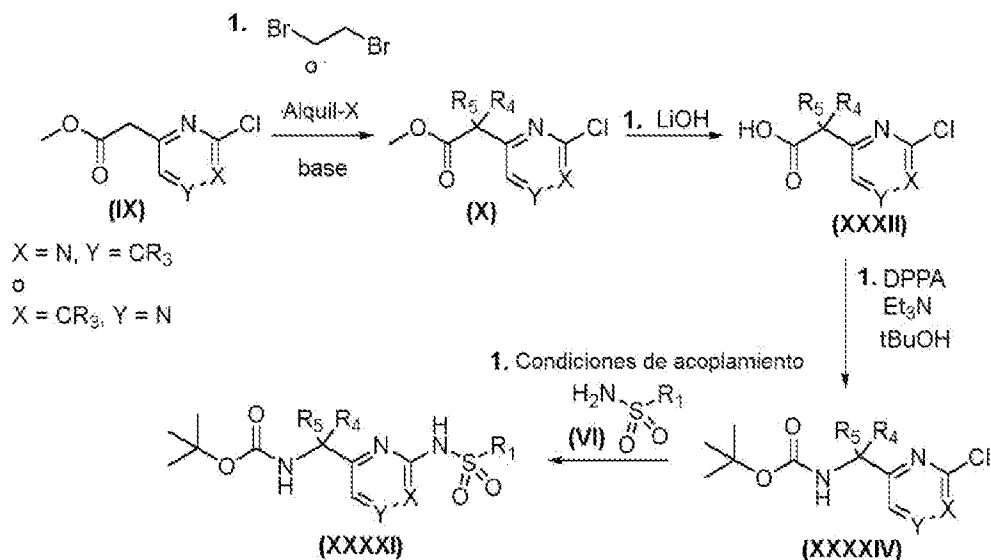
Benzamida pirimidinas

Esquema 12



- 5 Los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse mediante un proceso de cuatro etapas, como se muestra en el esquema 12. El 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo (XXXIX) se puede convertir en la sulfonamida correspondiente (XXXX) usando condiciones de sulfaminación catalizada por paladio previamente presentadas en el esquema 1. La reducción del grupo nitrilo usando borohidruro de sodio en presencia de cloruro de níquel (II) y di-*tert*-dicarbonato de butilo puede producir el derivado de benzilamina protegido de fórmula general (XXXXI). La desprotección se puede llevar a cabo mediante hidrólisis ácida usando HCl en dioxano para producir un derivado de benzilamina de fórmula general (XXXXII). Luego se pueden emplear condiciones de acoplamiento de amida para convertir el derivado de benzilamina (XXXXII) a amidas de fórmula general (I) empleando un reactivo de acoplamiento junto con un ácido biarilcarboxílico (XXXXIII) (disponible comercialmente o preparado como en el esquema 19).

Esquema 13

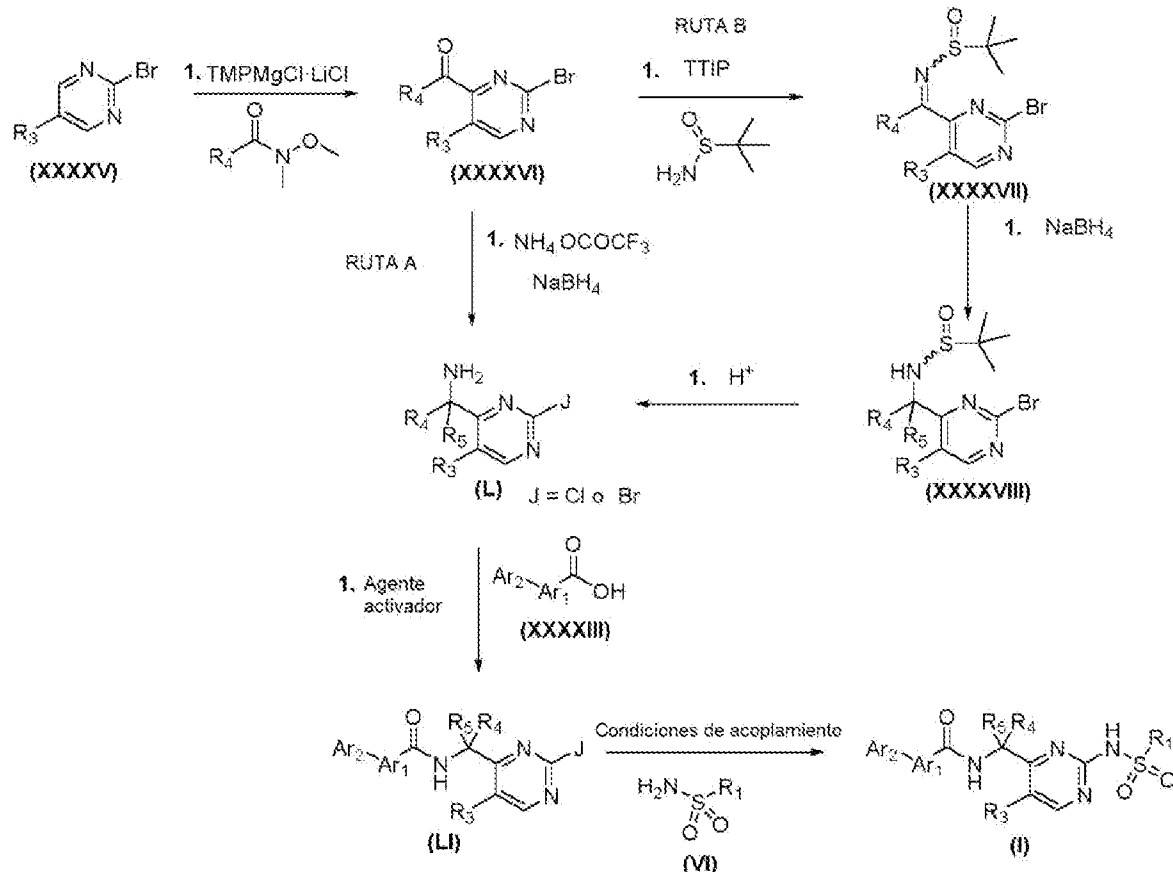


- 15 Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1, Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, $X = N$ e $Y = CH$, R_3 es H, R_4 es alquilo C_{1-6} y R_5 es H o alquilo C_{1-6} o R_4 y R_5 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} se puede obtener mediante un proceso de seis etapas, como se muestra en el esquema 13 (y en el esquema 12 para ciertas etapas). En primer lugar, el derivado (IX) se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilo para dar compuestos de fórmula general (X) donde $R_4 =$ alquilo y $R_5 = H$. Alternativamente el derivado (IX) se puede hacer reaccionar con un bis-haluro de alquilo para dar compuestos de fórmula general (X) donde R_4 y R_5 se pueden conectar para formar un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} como se definió anteriormente. El ácido carboxílico (XXXII) puede obtenerse por hidrólisis de éster metílico (X) usando una base de metal alcalino como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes como THF/MeOH. La transposición de Curtius se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando azida de difenilfosforilo en presencia de trietilamina y *tert*-butanol para producir carbamatos como (XXXXIV). La sulfonamida correspondiente (XXXXI) se puede acceder después mediante una sulfaminación catalizada por paladio empleando

las condiciones previamente presentadas en el esquema 1. Los carbamatos de fórmula (XXXXI) luego se puede progresar a compuestos finales de fórmula (I) siguiendo el esquema 12.

Los compuestos de fórmula general (I) donde R_1 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, $X = CH$ e $Y = N$, R_4 es alquilo C_{1-6} y R_5 es H, se pueden obtener mediante un proceso de cuatro etapas a partir de un ácido comercialmente disponible de fórmula (XXXII) siguiendo las siguientes etapas descritas en el esquema 13.

Esquema 14



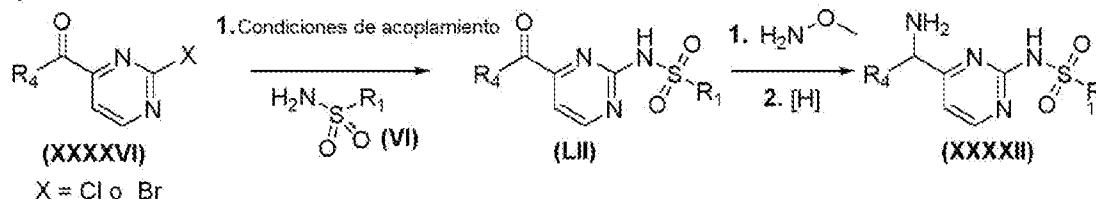
Los derivados de pirimidin-4-il(propan-2-il)benzamida de fórmula (I) en los que R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente, R_4 = alquilo y R_5 = H, pueden prepararse mediante dos rutas diferentes, como se muestra en el esquema 14. Ambas rutas comienzan con la conversión de 2-bromopirimidina en la cetona correspondiente (XXXXVI) mediante tratamiento con una base adecuada como TMPMgCl-LiCl seguido de la exposición al derivado de amida de Weinreb. Las dos rutas luego convergen en compuestos de fórmula general (L) donde luego se llevan a los análogos finales mediante un proceso de dos etapas.

RUTA A: Tratamiento de derivados cetónicos (XXXXVI) con trifluoroacetato de amonio seguido de una reducción usando borohidruro de sodio puede producir la bencilamina (L).

RUTA B: Cetona de fórmula general (XXXXVI) se convierte en sulfonamida (XXXXVII) mediante tratamiento con un ácido de Lewis como isopropóxido de titanio seguido de exposición a una sulfonamida como 2-metilpropano-2-sulfonamida. La reducción usando borohidruro de sodio puede producir la sulfonamida (XXXXVIII). El intermedio de fórmula (XXXXVIII) puede desprotegerse después usando un ácido fuerte, como HCl, que también puede conducir a un intercambio de halógeno para dar aminas de fórmula general (L) donde $X = Cl$.

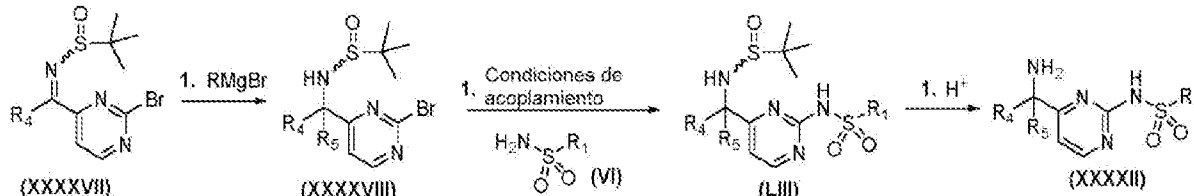
Las condiciones de acoplamiento de amida presentadas en el esquema 12 pueden emplearse entonces para convertir los derivados de bencilamina (L) a amidas de fórmula general (LI). Una sulfaminación catalizada por paladio como se describe en el esquema 12 puede producir compuestos de fórmula general (I).

Esquema 15



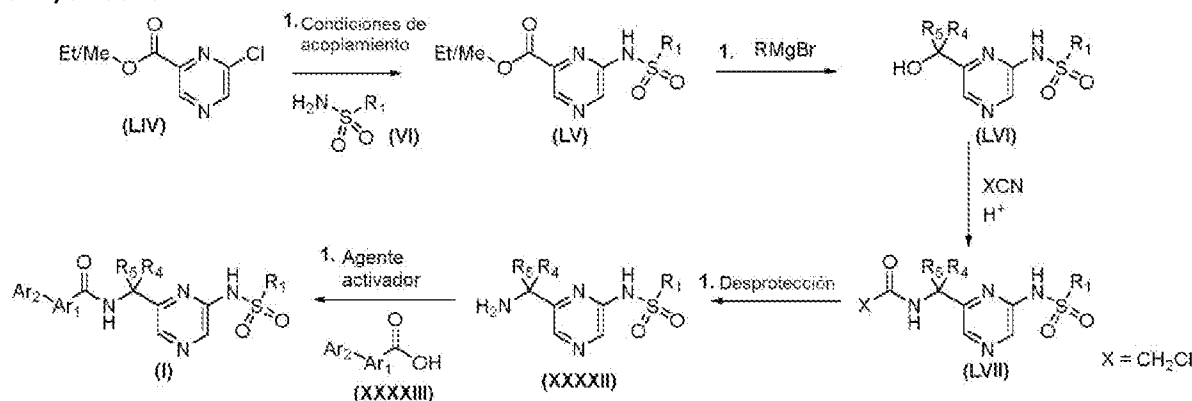
En general y como se ilustra en el esquema 15, los compuestos de fórmula general (XXXII) pueden obtenerse mediante un proceso de tres etapas a partir de un derivado cetónico de fórmula general (XXXVI). La sulfamidación del derivado (XXXVI) se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas en el esquema 12 para dar compuestos de fórmula (LII). La formación de oxima con metoxiamina puede ir seguida de una reducción en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C en una atmósfera de gas H_2 en un disolvente prótico polar como MeOH para proporcionar derivados de amina de fórmula general (XXXII). Las aminas de este tipo pueden progresar a los compuestos finales siguiendo el esquema 12.

Esquema 16



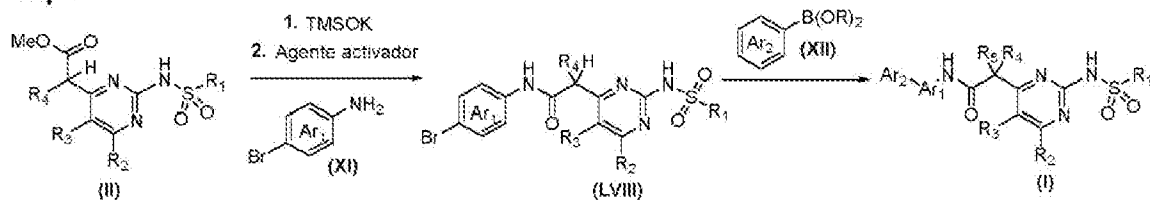
Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XXXII) pueden obtenerse mediante un proceso de tres etapas, como se muestra en el esquema 16. *N*-(2-(2-bromopirimidin-4-il)butan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (XXXVII) se puede sintetizar como se describe anteriormente (esquema 14). Luego, la imina puede exponerse a un nucleófilo como MeMgBr para producir intermediarios como (XXXVIII). La sulfonamida correspondiente (LIII) se puede acceder después mediante una sulfamidación catalizada por paladio como se describe en el esquema 1. La desprotección se puede llevar a cabo mediante hidrólisis ácida usando HCl para producir los derivados de benzammina de fórmula general (XXXII) que luego se pueden convertir en los compuestos finales siguiendo el Esquema 12.

Esquema 17



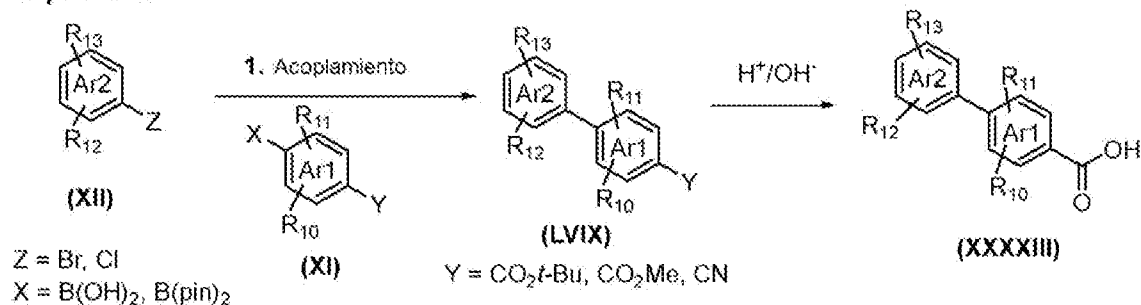
Los derivados de benzammina de fórmula (I) en los que R_1 , R_3 , Ar_1 y Ar_2 se definen anteriormente y $\text{R}_4 = \text{R}_5 =$ alquilo se pueden preparar en 5 etapas como se describe en el esquema 17 acoplando un cloruro aromático comercial como (LIV) con una sulfonamida primaria usando las condiciones de sulfamidación descritas en el esquema 1. Luego se puede realizar una doble adición de Grignard en un disolvente aprótico como THF para formar intermediarios de fórmula (LVI). Luego se puede llevar a cabo una reacción de tipo Ritter usando un alquilnitrilo, como 2-cloroacetronitrilo en presencia de un ácido como H_2SO_4 . El intermedio de fórmula (LVII) puede desprotegerse mediante reacción con tiourea en un disolvente prótico como etanol en presencia de ácido acético y calentarse a reflujo para producir los derivados de benzammina (XXXII). Se puede acceder a los compuestos finales de fórmula (I) usando las condiciones de acoplamiento de amida presentadas en el esquema 12.

Esquema 18



En general y como se ilustra en el esquema 18, los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante la conversión de intermedio (II) mediante un proceso de tres etapas. En primer lugar, la saponificación de (II) usando un agente como TMSOK da el derivado de ácido carboxílico intermedio, que puede ir seguido de una reacción con un agente activador como T3P y una bromoanilina de fórmula (XI). Los intermedios de fórmula (LVIII) luego se convierten en un compuesto de la invención de fórmula general (I) mediante acoplamiento en condiciones de Suzuki con un éster de boronato de fórmula general (XII). El boronato suele ser un grupo dihidroxiborilo o dialquioxiborilo, normalmente un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Los acoplamientos según el método de Suzuki se realizan, por ejemplo, calentando en presencia de un catalizador como el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) y una base inorgánica como el carbonato potásico en una mezcla de disolventes de dioxano y agua. Los expertos en la técnica entenderán que se pueden emplear muchos catalizadores y condiciones para dichos acoplamientos.

Esquema 19

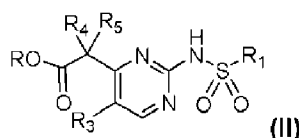


Los intermedios de fórmula (XXXXIII) donde Ar₂ es un anillo de 2-pirazina o un anillo de 3-piridilo, sustituido o no sustituido, pueden sintetizarse como se muestra en el esquema 19 mediante el acoplamiento en condiciones de Suzuki de un haluro aromático de fórmula general (XII), de los cuales R₁₂ y R₁₃ se definen anteriormente y Z representa Br o Cl, a un boronato de fórmula general (XI) en donde R₁₀ y R₁₁ se definen anteriormente, X indica un grupo dihidroxiborilo o dialquioxiborilo, como un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Los acoplamientos según el método de Suzuki se realizan, por ejemplo, calentando en presencia de un catalizador como el aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH₂Cl₂ y una base inorgánica tal como carbonato de cesio en una mezcla disolvente de dioxano y agua bajo una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno para dar compuestos de fórmula (LVIX). Los ácidos carboxílicos de fórmula general (XXXXIII) se obtienen mediante desprotección del éster t-butilico usando un ácido fuerte, como TFA en un disolvente de CH₂Cl₂, hidrólisis del éster metílico usando un hidróxido de metal alcalino como NaOH en una mezcla de disolventes como THF/MeOH o hidrólisis del nitrilo usando un ácido fuerte como HCl concentrado.

Intermedios de la invención

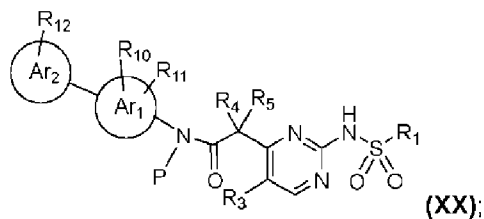
La presente invención también se refiere a nuevos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I). Los intermedios particulares de interés son los de las siguientes fórmulas generales, en donde, a menos que se indique lo contrario, los grupos variables y las preferencias asociadas son como se definieron previamente para los compuestos de fórmula (I):

- un compuesto de fórmula (II):



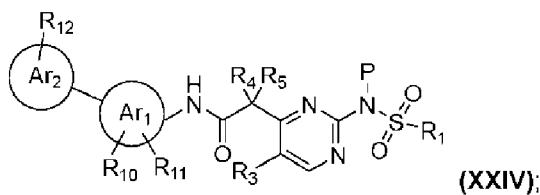
en donde R es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo y etilo) o bencilo;

- un compuesto de fórmula (XX):



en donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como para-metoxibencilo;

- un compuesto de fórmula (XXIV):

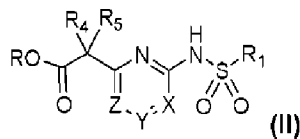


5

en donde P es un grupo protector de nitrógeno como para-metoxibencilo.

También son de interés los siguientes compuestos en donde, a menos que se indique lo contrario, los grupos variables y las preferencias asociadas son como se definieron previamente para los compuestos de fórmula (I):

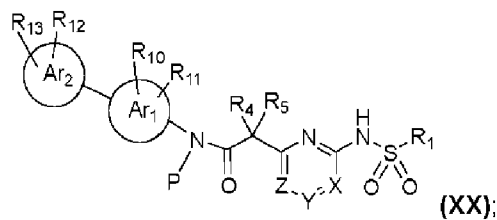
- un compuesto de fórmula (II):



10

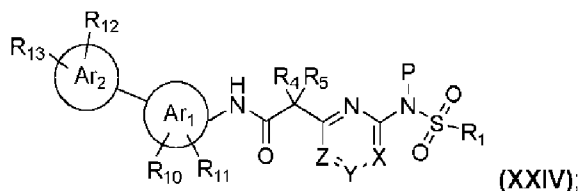
en donde R es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo y etilo) o bencilo;

- un compuesto de fórmula (XX):



en donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como para-metoxibencilo;

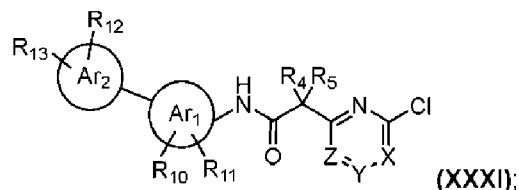
- un compuesto de fórmula (XXIV):



en donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como para-metoxibencilo;

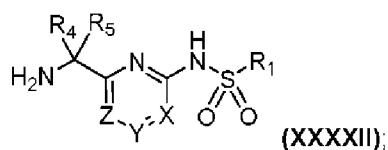
15

- un compuesto de fórmula (XXXI):

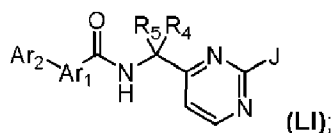


en donde Ar₂ es 3-piridilo o 2,5-pirazinilo;

- un compuesto de fórmula (XXXXII):

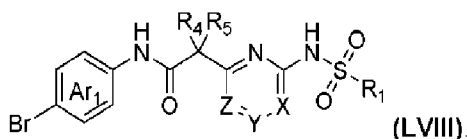


- un compuesto de fórmula (LI):



en donde J es Cl o Br;

- un compuesto de fórmula (LVIII):



Se incluyen como aspecto de la invención todos los intermedios novedosos descritos en los ejemplos, que incluyen:

- Intermedios INTC1 a INTC47; e
- Intermedios INTD1 a INTD51.

También se proporcionan los intermedios INTC48 a INTC53.

15 También se proporcionan los intermedios INTC54 a INTC177.

También se proporcionan los intermedios INTC178 e INTC179.

También se proporcionan intermedios INTD52 a INTD86.

Se incluyen como un aspecto de la invención sales como sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los intermedios descritos en la presente memoria.

20 Métodos terapéuticos

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen utilidad como inhibidores de CTPS1.

Por lo tanto, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., sal), para uso como medicamento, en particular en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno en donde un inhibidor de CTPS1 es beneficioso, por ejemplo aquellas enfermedades y trastornos mencionados en la presente memoria a continuación.

Más adecuadamente, la enfermedad o trastorno en donde un inhibidor de CTPS1 es beneficioso es una enfermedad o trastorno en donde sería beneficiosa una reducción de la proliferación de células T y/o células B.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable (p. ej., sal) del mismo, para el uso en la inhibición de CTPS1 en un sujeto.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable (p. ej., sal) del mismo, para el uso en la reducción de la proliferación de células T y/o células B en un sujeto.

Más adecuadamente, la enfermedad o trastorno en donde un inhibidor de CTPS1 es beneficioso es una enfermedad o trastorno en donde sería beneficiosa una reducción en la proliferación de células T y/o células B.

- 5 El término "tratamiento" o "que trata" como se usa en la presente memoria incluye el control, mitigación, reducción o modulación del estado de la enfermedad o sus síntomas.

El término "profilaxis" o "prevención" se usa en la presente memoria para indicar la prevención de los síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto o la prevención de la recurrencia de los síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto afectado y no se limita a la prevención completa de una afección.

- 10 De manera adecuada, la enfermedad o trastorno se selecciona de rechazo de células y tejidos trasplantados, enfermedades o trastornos relacionados con el injerto, alergias y enfermedades autoinmunes.

- En una realización, la enfermedad o trastorno es el rechazo de células y tejidos trasplantados. El sujeto puede haber sido trasplantado con un injerto seleccionado del grupo que consiste en corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas, islotes pancreáticos, tejido cerebral, estómago, intestino grueso, intestino delgado, córnea, piel, tráquea, hueso, médula ósea (o cualquier otra fuente de células precursoras hematopoyéticas y células madre, incluidas células hematopoyéticas movilizadas desde la médula ósea hacia la sangre periférica o células de la sangre del cordón umbilical), músculo o vejiga. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir o suprimir una respuesta inmunitaria asociada con el rechazo de un trasplante de tejido, célula, injerto u órgano de un donante en un sujeto.

- En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno relacionado con el injerto. Las enfermedades o trastornos relacionados con los injertos incluyen la enfermedad de injerto frente a huésped (GVHD), tal como la GVHD asociada con el trasplante de médula ósea, y los trastornos inmunitarios que resultan o están asociados con el rechazo de un trasplante de órganos, del injerto de tejidos o células (p. ej., aloinjertos o xenoinjertos de tejidos o células), incluyendo, p. ej., injertos de piel, músculo, neuronas, islotes, órganos, células parenquimatosas del hígado, etc., y enfermedad de huésped frente al injerto (HVGD). Los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir o suprimir el rechazo agudo de dicho trasplante en el receptor y/o para la terapia de mantenimiento a largo plazo para prevenir el rechazo de dicho trasplante en el receptor (p. ej., inhibir el rechazo del trasplante de células de los islotes productoras de insulina de un donante en el sujeto receptor que padece diabetes). Por lo tanto, los compuestos de la invención tienen utilidad en la prevención de la enfermedad de huésped frente a injerto (HVGD) y la enfermedad de injerto frente a huésped (GVHD).

- 30 Se puede administrar un inhibidor de CTPS1 al sujeto antes, después del trasplante y/o durante el trasplante. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTPS1 se puede administrar al sujeto periódicamente antes y/o después del trasplante.

En otra realización, la enfermedad o trastorno es una alergia.

- En realizaciones adicionales, la enfermedad o trastorno relacionado con el sistema inmunitario es una enfermedad autoinmune. Como se usa en la presente memoria, una "enfermedad autoinmune" es una enfermedad o trastorno dirigido a los propios tejidos de un sujeto. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Still del adulto, la alopecia areata, la enfermedad de Alzheimer, la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), la espondilitis anquilosante, el síndrome antifosfolípido (síndrome de Hughes), la anemia aplásica, artritis, asma, aterosclerosis, placa aterosclerótica, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hipofisitis autoinmune (hipofisitis linfocítica), enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmune, miocarditis autoinmune, neutropenia autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedades autoinflamatorias que requieren tratamiento inmunosupresor, azoospermia, enfermedad de Bechet, enfermedad de Berger, penfigoide ampolloso, miocardiopatía, enfermedad cardiovascular, enfermedad celíaca incluida la enfermedad celíaca refractaria (tipo I y tipo II), síndrome de disfunción inmunitaria por fatiga crónica (CFIDS), polineuritis idiopática crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), polineuropatía crónica recurrente (síndrome de Guillain-Barré), síndrome de Churg-Strauss (CSS), penfigoide cicatricial, enfermedad de aglutininas frías (CAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome CREST, síndromes de crioglobulina, lupus cutáneo, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, eccema, epidermólisis ampollosa adquirida, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evan, exoftalmos, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluida la linfocitosis hemofagocítica tipo 1), histiocitosis/trastornos histiocíticos, Tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopenia idiopática (PTI), nefropatía por IgA, enfermedades o trastornos inmunoproliferativos, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad pulmonar intersticial, artritis juvenil, artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Kawasaki, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, liquen plano, esclerodermia localizada, nefritis lúpica, enfermedad de Ménière, anemia hemolítica microangiopática, poliangitis microscópica, síndrome de Miller Fischer/encefalomieloradiculopatía aguda diseminada, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple (EM), reumatismo muscular, encefalomiелitis miálgica (EM), miastenia Gravis, inflamación ocular, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nudosa, policondritis, síndromes poliglandulares

(síndrome de Whitaker), polimialgia reumática, polimiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria/colangiopatía autoinmune, glomerulonefritis primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, Artritis psoriásica, anemia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter/artritis reactiva, policondritis recurrente, reestenosis, fiebre reumática, enfermedad reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia/esclerosis sistémica, síndrome de Sjörgen, síndrome de Stiff-Man, Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia sistémica, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, tiroiditis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, uveítis, vasculitis, vitíligo, granulomatosis de Wegener y enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X.

De particular interés son las enfermedades y trastornos impulsados principalmente por la activación y proliferación de células T, que incluyen:

- Enfermedades y trastornos que no están relacionados con la aloreactividad, incluidos:
 - Alopecia areata, dermatitis atópica, eczema, psoriasis, liquen plano, artritis psoriásica, vitíligo;
 - Uveítis;
 - Espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter/artritis reactiva;
 - Anemia aplásica, síndrome/trastornos linfoproliferativos autoinmunes, linfohistiocitosis hemofagocítica;
 - diabetes tipo 1; y
 - Enfermedad celíaca refractaria;
- Rechazo agudo de tejidos injertados y órganos trasplantados; enfermedad aguda de injerto frente a huésped (GVHD) después del trasplante de células de médula ósea o cualquier otra fuente de células alogénicas, incluidas células precursoras hematopoyéticas y/o células madre.

También son de interés las enfermedades y trastornos impulsados por la activación y proliferación de células tanto T como B, con una implicación importante de las células B, que incluyen:

- Enfermedades y trastornos para los cuales está bien caracterizada la implicación de autoanticuerpos patógenos, que incluyen:
 - Alergia;
 - Penfigoide cicatricial, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa adquirida, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme;
 - vasculitis asociada a ANCA y poliangeitis microscópica, vasculitis, granulomatosis de Wegener; síndrome de Churg-Strauss (CSS), poliarteritis nudosa, síndromes de crioglobulinas y crioglobulinemia mixta esencial;
 - Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (síndrome de Hughes), lupus cutáneo, nefritis lúpica, enfermedad mixta del tejido conectivo;
 - Tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, exoftalmos;
 - Anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, PTI, anemia perniciosa, anemia pura de glóbulos rojos, anemia hemolítica microangiopática;
 - Glomerulonefritis primaria, enfermedad de Berger, síndrome de Goodpasture, nefropatía por IgA; y
 - Polineuritis idiopática crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD), polineuropatía crónica recurrente (síndrome de Guillain-Barré), síndrome de Miller Fischer, síndrome del hombre rígido, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, miastenia gravis.
- enfermedades y trastornos en los que la implicación de las células B está menos claramente caracterizada (aunque a veces se ilustra por la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 o las infusiones intravenosas de inmunoglobulinas) y pueden no corresponder o limitarse a la producción de anticuerpos patógenos (sin embargo, los anticuerpos no patógenos a veces se describen o incluso a menudo están presentes y se usan como biomarcadores de diagnóstico), que incluyen:
 - Enfermedad de Addison, ooforitis autoinmune y azoospermia, síndromes poliglandulares (síndrome de Whitaker), síndrome de Schmidt;
 - Miocarditis autoinmune, miocardiopatía, enfermedad de Kawasaki;

- Artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis y dermatomiositis; policondritis;
 - Glomerulonefritis primaria;
 - Esclerosis múltiple;
- 5
- Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria/colangiopatía autoinmune,
 - Rechazo híperagudo de órganos trasplantados;
 - Rechazo crónico de injertos o trasplantes;
 - Reacción/enfermedad crónica de injerto frente a huésped después del trasplante de células de médula ósea o células precursoras hematopoyéticas.
- 10
- También son de interés las enfermedades y trastornos en los que el mecanismo se comparte entre la activación/proliferación de células T y la activación/proliferación de células inmunitarias innatas y otras subpoblaciones celulares inflamatorias (incluidas células mieloides como macrófagos o granulocitos) y células residentes (como fibroblastos y células endoteliales), que incluyen:
- EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis;
- 15
- Enfermedad de Still de aparición en la edad adulta, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, síndrome CREST donde las células B y los anticuerpos patógenos también pueden desempeñar un papel; el síndrome de Sweet; Arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes;
 - Colangitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, colangitis esclerosante primaria.
- 20
- También son de interés las enfermedades y trastornos cuyo mecanismo sigue estando mal caracterizado pero implica la activación y proliferación de células T, que incluyen:
- Enfermedad de Alzheimer, síndrome cardiovascular, diabetes tipo 2, reestenosis, síndrome de disfunción inmunitaria por fatiga crónica (CFIDS).
 - Trastornos linfoproliferativos autoinmunes, que incluyen:
- 25
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune y enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X.
- Adecuadamente, la enfermedad o trastorno se selecciona de: enfermedades inflamatorias de la piel como psoriasis o liquen plano; GVHD aguda y/o crónica como GVHD aguda resistente a esteroides; síndrome linfoproliferativo agudo; lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica o lupus cutáneo; o trasplante. Además, la enfermedad o trastorno puede seleccionarse entre miastenia gravis, esclerosis múltiple y esclerodermia/esclerosis sistémica.
- 30
- Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en el tratamiento del cáncer.
- Por lo tanto, en una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento del cáncer.
- Adecuadamente, el cáncer es un cáncer hematológico, como leucemia mieloide aguda, linfoma angioinmunoblástico de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, síndrome de Sweet, linfoma no de Hodgkin de células T (incluido linfoma de células T/asesinas naturales, leucemia/linfoma de células T en adultos, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico de células T y linfoma cutáneo de células T), leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no de Hodgkins de células B (incluido el linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal), leucemia de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, mieloma de células plasmáticas, linfoma mediastínico primario de células B grandes, trastornos mieloproliferativos crónicos (como leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, policitemia vera) o leucemia linfocítica crónica.
- Alternativamente, el cáncer es un cáncer no hematológico, como el seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, mama, melanoma, neuroblastoma, mesotelioma pleural maligno y sarcoma.
- 45
- Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para mejorar la recuperación de una lesión vascular o cirugía y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la neointima y la reestenosis en un sujeto. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para prevenir, reducir o inhibir la formación de neointima. Un dispositivo médico puede tratarse antes de su inserción o implantación con una cantidad eficaz de una composición que

comprende un compuesto de fórmula (I) para prevenir, reducir o inhibir la formación de neoíntima después de la inserción o implantación del dispositivo o injerto en el sujeto. El dispositivo puede ser un dispositivo que se inserta en el sujeto de forma transitoria o un dispositivo que se implanta de forma permanente. En algunas realizaciones, el dispositivo es un dispositivo quirúrgico. Ejemplos de dispositivos médicos incluyen, pero no se limitan a, agujas, cánulas, catéteres, derivaciones, globos e implantes como stents y válvulas.

Adecuadamente, el sujeto es un mamífero, en particular el sujeto es un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

Para el uso en terapia, los compuestos de la invención normalmente se administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato (p. ej., sal) farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal y/o solvato (p. ej., sal) farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno como se describe en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse mediante cualquier método conveniente, p. ej. mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo en los ojos, el intestino o la piel. Por tanto, en una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos tópicamente aceptables.

Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar tópicamente a la piel. Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. Dicha composición farmacéutica también puede estar adecuadamente en forma de una crema, loción, espuma, polvo, pasta o tintura.

La composición farmacéutica puede incluir adecuadamente análogos de la vitamina D3 (p. ej., calcipotriol y maxacalcitol), esteroides (p. ej., propionato de fluticasona, valerato de betametasona y propionato de clobetasol), retinoides (p. ej., tazaroteno), alquitrán de hulla y ditranol. Los medicamentos tópicos se usan a menudo en combinación entre sí (p. ej., una vitamina D3 y un esteroide) o con otros agentes como el ácido salicílico.

Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar tópicamente al ojo. Dicha composición farmacéutica puede estar adecuadamente en forma de colirio o pomada.

Una composición farmacéutica de la invención puede administrarse tópicamente en el intestino. Una composición farmacéutica de este tipo puede administrarse adecuadamente por vía oral, como por ejemplo en forma de comprimido o cápsula, o por vía rectal, como por ejemplo en forma de un supositorio.

De manera adecuada, las formulaciones de liberación retardada tienen forma de cápsula.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, p. ej. como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o disolución del ingrediente activo (como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato (p. ej., sal) farmacéuticamente aceptable del mismo) en uno o varios vehículos líquidos adecuados, p. ej., un disolvente acuoso como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o colorante.

Se puede preparar una composición en forma de comprimido usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s) usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas, como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Se puede preparar una composición en forma de cápsula usando procedimientos de encapsulación rutinarios, p. ej. los gránulos que contienen el ingrediente activo (como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato (p. ej., sal) farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden preparar usando vehículos estándar y después se pueden rellenar en una cápsula de gelatina dura; alternatively, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), p. ej., gomas, celulosas, silicatos o aceites acuosos y luego la dispersión o suspensión se rellena en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del ingrediente activo (como un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato (p. ej., sal) farmacéuticamente aceptable del mismo) en un vehículo

acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, p. ej., polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araxis o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol normalmente comprenden una disolución o suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador desechable como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, p. ej. aire, o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo o hidrofluorocarbono. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de atomizadores de bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo como azúcar y goma arábica, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Adecuadamente, la composición está en forma de dosis unitaria como un comprimido, cápsula o ampolla.

La composición puede contener, por ejemplo, de 0,1 % a 100 % en peso, por ejemplo de 10 a 60 % en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0 % a 99 % en peso, por ejemplo de 40 % a 90 % en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 2000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo de 100 mg a 400 mg del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usado en el tratamiento o profilaxis de los trastornos antes mencionados variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso de quien lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 mg a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 mg a 500 mg, y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres al día. Esta terapia puede durar varias semanas o meses.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro ingrediente o ingredientes activos farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), para el uso en combinación con otro ingrediente o ingredientes activos farmacéuticamente aceptables.

Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar por separado, secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones óptimas pueden depender de la enfermedad o trastorno. Las posibles combinaciones incluyen aquellas con uno o más agentes activos seleccionados de la lista que consiste en: ácido 5-aminosalicílico, o un profármaco del mismo (como sulfasalazina, olsalazina o bisalazida); corticosteroides (p. ej., prednisolona, metilprednisolona o budesonida); inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, metotrexato, azatioprina micofenolato mofetilo, leflunomida, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina o globulinas antilinfocitos (o timocitos)); anticuerpos anti-TNF-alfa (p. ej., infliximab, adalimumab, certolizumab pegol o golimumab); anticuerpos anti-IL12/IL23 (p. ej., ustekinumab); anticuerpos anti-IL6 o anti-IL6R, anticuerpos anti-IL17 o inhibidores de IL12/IL23 de molécula pequeña (p. ej., apilimod); anticuerpos anti-alfa-4-beta-7 (p. ej., vedolizumab); bloqueadores MAdCAM-1 (p. ej., PF-00547659); anticuerpos contra la molécula de adhesión celular alfa-4-integrina (p. ej., natalizumab); anticuerpos contra la subunidad alfa del receptor de IL2 (p. ej., daclizumab o basiliximab); inhibidores de JAK, incluidos inhibidores de JAK1 y JAK3 (p. ej., tofacitinib, baricitinib, R348); inhibidores de Syk y profármacos de los mismos (p. ej., fostamatinib y R-406); Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (p. ej., tetomilast); HMPL-004; probióticos; dersalazina; semapimod/CPSI-2364; e inhibidores de la proteína quinasa C (p. ej., AEB-071).

Para el cáncer, el ingrediente activo farmacéuticamente aceptable adicional puede seleccionarse entre agentes antimitóticos tales como vinblastina, paclitaxel y docetaxel; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino, dacarbazina y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea; agentes intercalantes por ejemplo adriamicina y bleomicina; inhibidores de la topoisomerasa, por ejemplo, etopósido, topotecán e irinotecán; inhibidores de timidilato sintasa, por ejemplo raltitrexed; inhibidores de la PI3 quinasa, por ejemplo idelalisib; inhibidores de mTor, por ejemplo everolimus y temsirolimus; inhibidores del proteasoma, por ejemplo bortezomib; inhibidores de la histona desacetilasa, por ejemplo panobinostat o vorinostat; y bloqueadores de la vía hedgehog como vismodegib.

El ingrediente activo farmacéuticamente aceptable adicional puede seleccionarse entre inhibidores de tirosina quinasa como, por ejemplo, axitinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, nilotinib, pazopanib y sunitinib.

- 5 Los anticuerpos anticancerígenos pueden incluirse en una terapia de combinación y pueden seleccionarse del grupo que consiste en olaratumab, daratumumab, necitumumab, dinutuximab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, obinutuzumab, brentuximab, ofatumumab, panitumumab, catumaxomab, bevacizumab, cetuximab, tositumomab, trastuzumab, gentuzumab ozogamicina y rituximab.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden usar en combinación con radioterapia.

- 10 Algunas de las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los componentes individuales de las combinaciones también pueden administrarse por separado, por la misma o por diferentes vías.

15 Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Dispositivos médicos

- 20 En una realización, los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos se pueden formular para permitir la incorporación en el dispositivo médico, proporcionando así la aplicación del compuesto o composición directamente al sitio para prevenir o tratar las condiciones descritas en la presente memoria.

- 25 En una realización, los compuestos de la invención o la composición farmacéutica de los mismos se formulan incluyéndolos dentro de un recubrimiento sobre el dispositivo médico. Hay varios recubrimientos que se pueden utilizar, como, por ejemplo, recubrimientos poliméricos que pueden liberar el compuesto durante un período de tiempo prescrito. El compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, pueden insertarse directamente en el dispositivo médico. En algunas realizaciones, el compuesto se recubre sobre o dentro del dispositivo en un vehículo de administración como una micropartícula o liposoma que facilita su liberación y administración. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica es miscible en el recubrimiento.

- 30 En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un implante vascular tal como un stent. Los stents se utilizan en medicina para prevenir o eliminar restricciones vasculares. Los implantes pueden insertarse en un vaso restringido mediante los cuales se ensancha el vaso restringido. El crecimiento excesivo de las células adyacentes después de la implantación vascular da como resultado una restricción del vaso, particularmente en los extremos de los implantes, lo que da por resultado una eficacia reducida de los implantes. Si se inserta un implante vascular en una arteria humana para la eliminación de, por ejemplo, una estenosis arteriosclerótica, en el plazo de un año puede aparecer una hiperplasia de la íntima en los extremos del implante vascular y dar por resultado una nueva estenosis ("reestenosis").

- 35 Por consiguiente, en algunas realizaciones, los stents se recubren o se cargan con una composición que incluye un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo y opcionalmente una señal de dirección, un vehículo de administración o una combinación de los mismos. Muchos stents están disponibles comercialmente o se conocen de otro modo en la técnica.

- 40 En algunas realizaciones, el stent es un stent que eluye el fármaco. Se conocen en la técnica diversos stents liberadores de fármacos que administran simultáneamente una sustancia terapéutica al sitio de tratamiento mientras proporcionan soporte radial artificial al tejido de la pared. Los dispositivos endoluminales, incluidos los stents, a veces están recubiertos en sus superficies exteriores con una sustancia como un agente liberador de fármaco, un factor de crecimiento o similar. También se han desarrollado stents que tienen una estructura tubular hueca con orificios o puertos cortados a través de la pared lateral para permitir la elución del fármaco desde un lumen central. Aunque la naturaleza hueca del stent permite cargar el lumen central con una disolución de fármaco que se administra a través de los puertos u orificios en la pared lateral del stent, la estructura tubular hueca puede no tener una resistencia mecánica adecuada para proporcionar un andamiaje adecuado en el vaso.

- 45 En algunas realizaciones, los dispositivos también están recubiertos o impregnados con un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antimetabólicos, agentes antineoplásicos adicionales, agentes antiproliferativos adicionales, inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, agentes que afectan la migración y la producción de matriz

extracelular, agentes que afectan la deposición de plaquetas o la formación de trombos, y agentes que promueven la curación vascular y la reendotelización, como esos y otros descritos en Sousa *et al.* (2003) y Salu *et al.* (2004).

Los ejemplos de agentes antitrombina incluyen, pero no se limitan a, heparina (incluida la heparina de bajo peso molecular), R-hirudina, hirulog, argatrofano, efegatrano, péptido anticoagulante de garrapata y Ppack.

- 5 Los ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol), vincristina QP-2, metotrexato, angiopeptina, mitomicina, BCP 678, c-myc antisentido, ABT 578, actinomicina-D, RestenASA, 1-clordesoxiadenosina, ribozima PCNA y Celecoxib.

- 10 Los ejemplos de agentes antirreestenosis incluyen, pero no se limitan a, inmunomoduladores tales como sirolimus (rapamicina), tacrolimus, biorest, mizoribina, ciclosporina, interferón- γ lb, leflunomid, tranilast, corticosteroide, ácido micofenólico y Bifosfonato.

Ejemplos de agentes antimigratorios y moduladores de la matriz extracelular incluyen, pero no se limitan a, halofuginona, inhibidores de la propil-hidroxilasa, inhibidores de la C-proteinasa, inhibidores de MMP, batimastat, probucol.

Los ejemplos de agentes antiplaquetarios incluyen, pero no se limitan a, heparina.

- 15 Ejemplos de agentes de cicatrización de heridas y promotores de la endotelización incluyen factor de crecimiento epitelial vascular ("VEGF"), 17-estradiol, inhibidores de Tkasa, BCP 671, estatinas, donantes de óxido nítrico ("NO") y anticuerpos en células progenitoras endoteliales ("EPC").

- 20 Además de las aplicaciones coronarias, se pueden incorporar fármacos y agentes activos al stent o al recubrimiento del stent para otras indicaciones. Por ejemplo, en aplicaciones urológicas, se pueden incorporar agentes antibióticos al stent o al recubrimiento del stent para la prevención de infecciones. En aplicaciones gastroenterológicas y urológicas, se pueden incorporar agentes activos al stent o al recubrimiento del stent para el tratamiento local del carcinoma. También puede ser ventajoso incorporar dentro o sobre el stent un agente de contraste, marcadores radiopacos u otros aditivos para permitir la obtención de imágenes del stent in vivo para seguimiento, posicionamiento y otros fines. Dichos aditivos podrían añadirse a la composición absorbible usada para fabricar el stent o el recubrimiento del stent, o absorberse, fundirse o pulverizarse sobre la superficie de parte o la totalidad del stent. Los aditivos preferidos para este fin incluyen plata, yodo y compuestos marcados con yodo, sulfato de bario, óxido de gadolinio, derivados de bismuto, dióxido de circonio, cadmio, tungsteno, oro tantalio, bismuto, platino, iridio y rodio. Estos aditivos pueden ser, pero no se limitan a, partículas de tamaño micro o nano o nanopartículas. La radioopacidad se puede determinar mediante fluoroscopia o mediante análisis por rayos X.

- 30 Un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales, o una composición farmacéutica del mismo, se pueden incorporar al stent, ya sea cargando el compuesto y uno o más agentes adicionales, o una composición farmacéutica del mismo, en el material absorbible antes del procesamiento, y/ o recubriendo la superficie del stent con el o los agentes. La velocidad de liberación del agente puede controlarse mediante varios métodos que incluyen variar lo siguiente: la relación del material absorbible al compuesto y uno o más agentes adicionales, o la composición farmacéutica, el peso molecular del material absorbible, la composición del compuesto y uno o más agentes adicionales, o la composición farmacéutica, la composición del polímero absorbible, el espesor del recubrimiento, el número de capas de recubrimiento y sus espesores relativos, y/o el compuesto y uno o más agentes adicionales, o concentración de la composición farmacéutica. También se pueden aplicar capas de recubrimiento de polímeros y otros materiales, incluidos polímeros absorbibles, a recubrimientos de agentes activos para controlar la velocidad de liberación. Por ejemplo, se puede aplicar P4HB como capa de recubrimiento sobre un stent metálico recubierto con P4HB que incluye un agente activo para retardar la liberación del agente activo.

La invención se ejemplifica además mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

- 45 Las abreviaturas usadas en la presente memoria se definen a continuación. Cualquier abreviatura no definida pretende transmitir su significado generalmente aceptado.

Abreviaturas

Ac	acetilo ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)
AcOH	ácido acético glacial
AlMe_3	trimetilaluminio
50 Ac	acuoso
Ar	Anillo aromático
BEH	híbrido con puente de etileno

	Bispin	bis(pinacolato)diboro; 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano
	Bz	bencilo (CH ₂ -fenilo)
	Boc	grupo protector <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
5	CSH	híbrido de superficie cargada
	d	doblete
	DABAL-Me ₃	aducto de trimetilaluminio y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
10	Dioxano	1,4-dioxano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	DPPA	azida de difenilfosforilo
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	(ES ⁺)	ionización por electropulverización, modo positivo
	(ES ⁻)	ionización por electropulverización, modo negativo
	ESI	ionización por electropulverización
20	Et	etilo
	EtI	yoduro de etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	g	gramos
25	Hal	halógeno
	HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	h(s)	hora(s)
30	IC ₅₀	Concentración inhibidora al 50 %
	IPr	<i>iso</i> -propilo
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LHMDS	hexametildisilazida de litio
35	LiOH	hidróxido de litio
	(M+H) ⁺	ion molecular protonado
	(M-H) ⁻	ion molecular no protonado
	M	concentración molar
	mL	mililitro
40	mm	milímetro
	mmol	milimol
	Me	metilo

	MeCN	acetonitrilo
	Mel	yodometano
	MeOH	metanol
	MHz	megahercio
5	min(s)	minuto(s)
	MSD	detector selectivo de masas
	m/z	relación masa-carga
	N ₂	gas nitrógeno
	NH ₃	amoníaco
10	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	nm	nanómetro
	RMN	Resonancia magnética nuclear (espectroscopia)
15	NSFI	<i>N</i> -fluorobencenosulfonimida
	P4HB	poli-4-hidroxibutirato
	PDA	matriz de fotodiodos
	Pd 170	cloro(crotil)(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil)paladio(II) o XPhos
	Pd(crotil)Cl	
20	Pd 174	triflato de alil(2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)paladio(II) o [tBuXPhosPd(alilo)]OTf
	[Pd(alil)Cl ₂] ₂	bis(alil)diclorodipaladio
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
25	PMB	4-metoxibencilo
	HPLC prep	cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
	Ph	fenilo
	pos/neg	positivo negativo
	q	cuarteto
30	RF/MS	Espectrometría de masas RapidFire
	TA	temperatura ambiente
	Tr	tiempo de retención
	RP	fase inversa
	s	singlete
35	S _N Ar	sustitución aromática nucleofílica
	Sat	saturado
	SCX	intercambio catiónico con soporte sólido (resina)
	Selectfluor	bis(tetrafluoroborato) de <i>N</i> -clorometil- <i>N'</i> -fluorotrietilendiamonio
	t	triplete
40	tBu	<i>terc</i> -butilo
	T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrfosforinano-2,4,6-trióxido
	TBME	éter <i>terc</i> -butilmetílico
	TFA	Ácido trifluoroacético

- | | | |
|----|--|--|
| | [<i>t</i> -BuXPhos Pd(<i>all</i>)]OTf | Triflato de <i>all</i> (2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)paladio(II) |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TMP | 2,2,6,6-tetrametilpiperidino |
| | TMSOK | trimetilsilanolato de potasio |
| 5 | TTIP | tetraisopropóxido de titanio |
| | UPLC | cromatografía líquida de ultrarendimiento |
| | UV | ultravioleta |
| | v/v | volumen/volumen |
| | VWD | detector de onda variable |
| 10 | p | peso |
| | µm | micrómetro |
| | µL | microlitro |
| | °C | grados Celsius |
- Procedimientos Generales
- 15 Todos los materiales de partida y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon según la bibliografía. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron. Las disoluciones orgánicas se secaron de forma rutinaria sobre sulfato de magnesio anhidro. Las hidrogenaciones se realizaron en un reactor de flujo cúbico Thales H en las condiciones indicadas.
- 20 La cromatografía en columna se realizó en cartuchos de sílice preempaquetados (malla de 230-400, 40-63 µm) usando la cantidad indicada. SCX se adquirió de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1 M antes de su uso. A menos que se indique lo contrario, la mezcla de reacción a purificar se diluyó primero con MeOH y se aciduló con unas pocas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente en el SCX y se lavó con MeOH. Luego se eluyó el material deseado lavando con NH₃ 0,7 M en MeOH.
- Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase inversa
- 25 HPLC preparativa
- Preparativa ácida
- Columna Waters X-Select CSH C18, 5 µm (19 x 50 mm), caudal 28 ml min⁻¹ eluyendo con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1 % en v/v durante 6,5 min usando detección UV a 254 nm.
- Preparativa básica
- 30 Columna Waters X-Bridge Prep C18, 5 µm (19 x 50 mm), caudal 28 ml min⁻¹ eluyendo con gradiente de NH₄HCO₃ 10 mM-MeCN durante 6,5 min usando detección UV a 254 nm.
- Métodos analíticos
- Condiciones de HPLC de fase inversa para los métodos analíticos LCMS
- HPLC ácido: LCMS ácido 4 minutos (5-95 %)
- 35 La LCMS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters X-Select CSH C18, 2,5 µm, 4,6 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El gradiente de 5 a 95 % de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN se produce entre 0,00 y 3,00 minutos a 2,5 ml/min con un lavado de 3,01 a 3,5 minutos a 4,5 ml/min. Un reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 3,60 a 4,00 minutos a 2,5 ml/min. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando un VWD Agilent 1260 Infinity a 254 nm. Los espectros de masas se
- 40 midieron usando un MSD Agilent 6120 funcionando con conmutación positiva/negativa.
- HPLC básica: LCMS básico 4 minutos (5-95 %)
- La LCMS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters X-Select BEH C18, 2,5 µm, 4,6 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. El gradiente de 5 a 95 % de MeCN se produce entre 0,00 y 3,00 minutos a 2,5 ml/min con un lavado de 3,01 a 3,5 minutos a 4,5 ml/min. El reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 3,60 a 4,00 minutos a 2,5 ml/min. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando un VWD Agilent 1260 Infinity a 254 nm. Los espectros de masas se midieron usando un MSD Agilent 6120 funcionando con conmutación positiva/negativa.
- 45

Condiciones de HPLC de fase inversa para los métodos analíticos de UPLC

UPLC ácida: UPLC ácida 3 minutos

- 5 La UPLC/MS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters Acquity CSH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El gradiente se estructura con un punto de partida de MeCN al 5 % mantenido entre 0,0 y 0,11 minutos. El gradiente del 5 al 95 % se produce entre 0,11 y 2,15 minutos con un lavado de 2,15 a 2,56 minutos. El reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 2,56 a 2,83 minutos. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando una PDA Acquity y los espectros de masas se registraron usando un detector Acquity QDa con conmutación ESI pos/neg.

UPLC ácida 2 UPLC ácida 1 minuto

- 10 La UPLC/MS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters Acquity CSH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El gradiente se estructura con un punto de partida de MeCN al 5 % mantenido de 0,0 a 0,08 minutos. El gradiente del 5 al 95 % se produce entre 0,08 y 0,70 minutos con un lavado de 0,7 a 0,8 minutos. El reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 0,8 a 0,9 minutos. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando una PDA Acquity y los espectros de masas se registraron usando un detector Acquity QDa con conmutación ESI pos/neg.

UPLC básica: UPLC básica 3 minutos

- 20 La UPLC/MS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters Acquity BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. El gradiente se estructura con un punto de partida de MeCN al 5 % mantenido de 0,0 a 0,11 minutos. El gradiente del 5 al 95 % se produce entre 0,11 y 2,15 minutos con un lavado de 2,15 a 2,56 minutos. El reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 2,56 a 2,83 minutos. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando una PDA Acquity y los espectros de masas se registraron usando un detector Acquity QDa con conmutación ESI pos/neg.

UPLC básica 2 UPLC básica 1 minuto

- 25 La UPLC/MS analítica se llevó a cabo usando una columna Waters Acquity BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 30 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. El gradiente se estructura con un punto de partida de MeCN al 5 % mantenido entre 0,0 y 0,08 minutos. El gradiente del 5 al 95 % se produce entre 0,08 y 0,70 minutos con un lavado de 0,7 a 0,8 minutos. El reequilibrado de la columna a MeCN al 5 % es de 0,8 a 0,9 minutos. Los espectros UV de los picos eluidos se midieron usando una PDA Acquity y los espectros de masas se registraron usando un detector Acquity QDa con conmutación ESI pos/neg.
- 30 La temperatura de la columna es de 40 °C en todas las series. El volumen de inyección es de 3 μ L y el caudal es de 0,77 ml/min. La PDA hace un barrido de 210 a 400 nm en todas las series.

Condiciones de HPLC de fase normal para los métodos analíticos quirales

Método quiral IC3: HPLC quiral (Diacel Chiralpak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, 25-70 % de EtOH (0,2 % de TFA) en *iso*-hexano (0,2 % de TFA)

- 35 Método quiral IC4: HPLC quiral (Diacel Chiralpak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, 40 % de EtOH (0,2 % de TFA) en 4:1 de heptano/cloroformo (0,2 % de TFA).

Método quiral IC5: HPLC quiral (Diacel Chiralpak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, 20 % de EtOH (0,2 % de TFA) en *iso*-hexano (0,2 % de TFA).

Condiciones de HPLC de fase inversa para los métodos analíticos quirales

- 40 Método quiral IC6: HPLC quiral (Diacel Chiralpak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, 50 % de MeCN (0,1 % de ácido fórmico) en agua (0,1 % de ácido fórmico).

Método quiral IC7: HPLC quiral (Diacel Chiralpak IC, 5 μ m, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, 5-95 % de MeCN (0,1 % de ácido fórmico) en agua (0,1 % de ácido fórmico).

Espectroscopia de ^1H RMN

- 45 Los espectros de ^1H RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance III HD a 500 MHz usando disolvente no deuterado residual como referencia y, a menos que se especifique lo contrario, se procesaron en DMSO- d_6 .

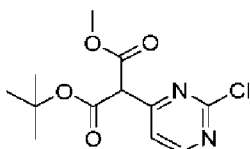
Preparación de intermedios

Los intermedios sintéticos conocidos se obtuvieron de fuentes comerciales o se obtuvieron mediante procedimientos publicados en la bibliografía. Se prepararon intermedios adicionales mediante los procesos sintéticos representativos descritos en la presente memoria.

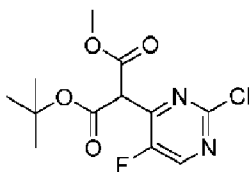
- 5 Cualquiera de los Métodos 1-10 (mencionados más adelante en la presente memoria) o A-N se puede usar en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, un esquema que se muestra usando un compuesto en donde $X = N$, $Y = CR_2$ y $Z = CR_3$ también se puede usar en la síntesis de compuestos en donde X, Y y Z son como se definen en las reivindicaciones.

Preparación de intermedios biéster

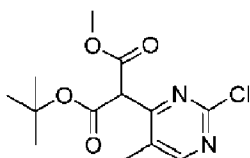
- 10 2-(2-Cloropirimidin-4-il)malonato de 1-(*terc*-butilo) y 3-metilo INTC1



- 15 Se añadió en porciones NaH (60 % en peso en aceite mineral, 5,10 g, 128 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de Malonato de *terc*-butilmetilo (20,5 ml, 121 mmol) en THF (160 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a TA durante 60 min hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Luego se añadió 2,4-dicloropirimidina (10 g, 67,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar, se repartió entre NH_4Cl (ac. saturada, 500 ml) y EtOAc (500 ml), se separaron las dos fases y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc al 0-30 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (13,1 g, 44,3 mmol, rendimiento del 66 %) como un aceite amarillo pálido transparente; Tr 2,09 min (HPLC ácida); m/z 230 ($M+H-tBu$)⁺ (ES⁺) y 287 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).
- 20

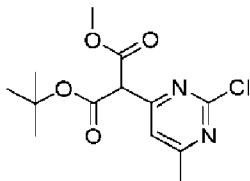
2-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)malonato de 1-(*terc*-butil) 3-metilo INTC2

- 25 Se añadió en porciones NaH (60 % en peso en aceite mineral, 0,575 g, 14,4 mmol) a una disolución agitada de malonato de *terc*-butilmetilo (2,23 ml, 13,2 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se agitó a TA en N_2 durante 10 min hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2,0 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó lentamente a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (1,96 g, 5,47 mmol, rendimiento del 46 %) como un aceite incoloro transparente; Tr 1,42 min (HPLC ácida); m/z 305 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 - 8,90 (m, 1H), 5,47 - 5,38 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).
- 30

2-(2-Cloro-5-metilpirimidin-4-il)malonato de 1-(*terc*-butil) 3-metilo INTC3

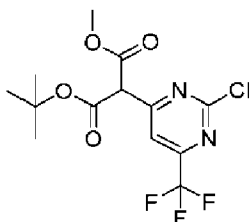
- 35 Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 0,466 g, 11,7 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de malonato de *terc*-butilmetilo (1,97 ml, 11,7 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a TA durante 10 min. Después se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1,0 g, 6,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar, se repartió entre NH_4Cl saturado (acuoso, 10 ml) y EtOAc (10 ml), se separaron las dos fases y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-30 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (1,40 g, 4,41 mmol, rendimiento del 72 %) como un aceite incoloro; Tr 1,39 min (HPLC ácida); m/z 201 ($M-Boc+H$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,19 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).
- 40

2-(2-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC54



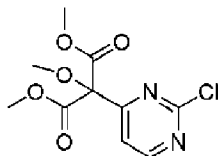
5 Preparado como para INTC1 usando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina comercial y malonato de *terc*-butilmetilo para proporcionar 2-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (rendimiento del 61 %) como un aceite transparente. Tr 1,39 (UPLC básica); m/z 301 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

2-(2-Cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC55



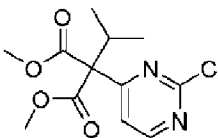
10 Preparado como para INTC1 usando 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina comercial y malonato de *terc*-butilmetilo para proporcionar 2-(2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (rendimiento del 67 %) como un aceite transparente. Tr 1,34 (UPLC básica); m/z ninguno observado; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

2-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-metoximalonato de dimetilo INTC56



15 Preparado como para INTC1 usando 2,4-dicloropirimidina y 2-metoximalonato de dimetilo para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metoximalonato de dimetilo (79 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. Tr 1,55 (HPLC ácida); m/z 275 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H RMN no registrado. Material usado directamente en la siguiente etapa sin mayor caracterización.

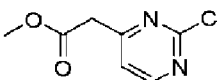
2-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-isopropilmalonato de dimetilo INTC57



20 Preparado como para INTC1 usando 2,4-dicloropirimidina y 2-isopropilmalonato de dimetilo para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-isopropilmalonato de dimetilo (rendimiento del 98 %) como una goma roja. Tr 0,64 (UPLC ácida 2); m/z 286 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H RMN no registrado. Material usado directamente en la siguiente etapa sin mayor caracterización.

25 Descarboxilación de cloropirimidinas.

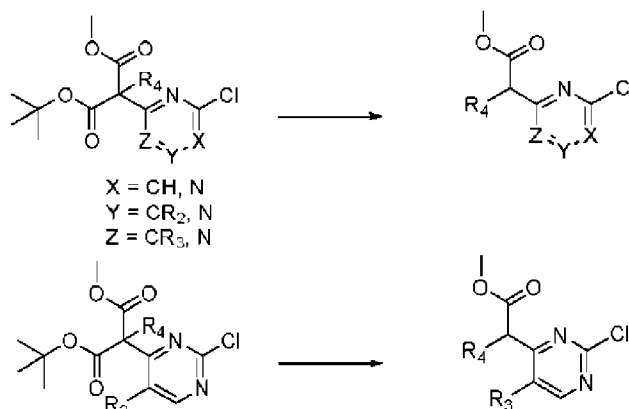
2-(2-Cloropirimidin-4-il)acetato de metilo INTC4



30 Se añadió gota a gota TFA (55,3 ml, 717 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de 2-(2-cloropirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC1 (12,1 g, 42,2 mmol) en DCM (50 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se basificó con NaHCO₃ (200 ml), se

aisló la fase orgánica y se pasó a través de un separador de fases, se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 220 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo (7,12 g, 37,8 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite amarillo pálido. Tr 1,16 min (HPLC ácida); m/z 187 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

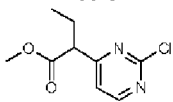
Método A: descarboxilación de cloroheterociclos como las cloropirimidinas



Se añadió gota a gota TFA (10 eq.) a una disolución agitada y enfriada con hielo de derivado de malonato (1 eq.) en DCM (15 volúmenes). El recipiente de reacción se agitó a TA durante 18 h y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

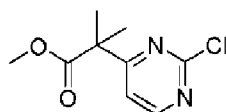
Tabla 1: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método A.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC5	2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)acetato de metilo 	Método A usando INTC2, [HPLC ácida], 205 (0,85).	8,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H).
INTC6	2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)acetato de metilo 	Método A usando INTC3, [HPLC ácida], 201 (0,82).	8,60 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
INTC58	2-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)acetato de metilo 	Método A usando INTC54, [UPLC básica], sin m/z (0,78).	7,45 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).
INTC59	2-(2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)acetato de metilo 	Método A usando INTC55, [UPLC básica], sin m/z (1,22).	8,19 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).
INTC60	2-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de metilo 	Método A usando INTC16, [UPLC ácida], M+Na Isótopo de ³⁵ Cl 267 (0,94).	8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,37 - 3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H).

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC61	2-(2-cloropirimidin-4-il)butanoato de metilo 	Método A usando INTC15, [HPLC ácida], M+H Isótopo ³⁵ Cl 215 (1,68).	8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

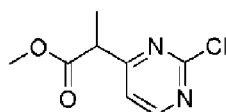
Alquilación

2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo INTC7



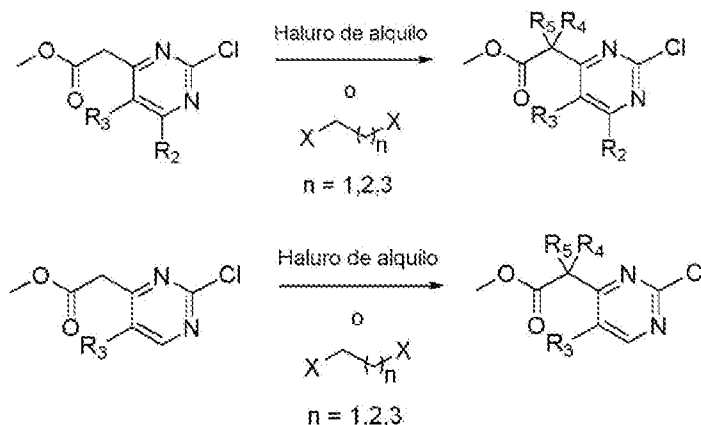
- 5 Se añadió MeI (0,24 ml, 3,89 mmol) a una suspensión agitada de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo. INTC4 (0,29 g, 1,55 mmol) y K₂CO₃ (0,644 g, 4,66 mmol) en acetona (5 ml). El recipiente de reacción se selló y se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (0,25 g, 1,11 mmol, 71 % de rendimiento) como un líquido transparente de color amarillo pálido; Tr 1,70 min (HPLC ácida); m/z 215 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

2-(2-Cloropirimidin-4-il)propanoato de metilo INTC8



- 15 Se añadió MeI (14,1 ml, 225 mmol) a una suspensión agitada de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo. INTC4 (10,37 g, 45,0 mmol) y K₂CO₃ (31,1 g, 225 mmol) en acetona (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 h en N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío, la mezcla resultante se diluyó en EtOAc y se filtró. Las fases inorgánicas se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc al 0-30 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)propanoato de metilo (1,27 g, 5,00 mmol, rendimiento del 11 %) como subproducto; Tr 0,89 min (UPLC ácida); m/z 201 (M+H)⁺ (ES⁺). No se registraron datos de ¹H-RMN.

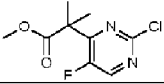
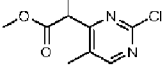
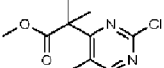
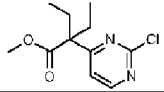
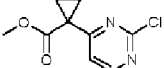
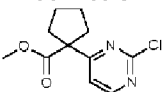
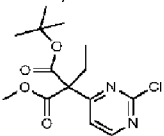
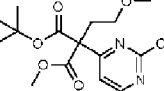
Método B: alquilación

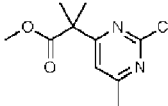
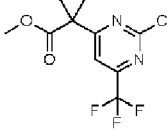
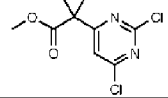


- 25 Se añadió base (2,5 - 5 eq) a una mezcla agitada y enfriada con hielo de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo (1 eq) en un disolvente aprótico polar apropiado como DMF o acetona (10 volúmenes). Después de 20 min, se añadió haluro de alquilo (1-5 eq). El recipiente de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a TA durante 2 horas. La

reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) o HCl 1 M (ac), se agitó durante 20 min y luego se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

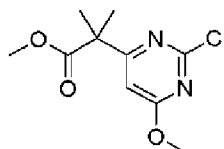
Tabla 2: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método B.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (DMSO- d_6 a menos que se indique lo contrario)	Base, RX, disolvente
INTC9	2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando INTC5, [UPLC ácida], 233 (1,31).	8,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).	K_2CO_3 , MeI, acetona
INTC10	2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)propanoato de metilo 	Método B usando INTC6, [UPLC ácida], 215 (1,03).	8,60 (s, 1H), 4,25 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).	K_2CO_3 , MeI, acetona
INTC11	2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando INTC6, [UPLC ácida], 228/231 (1,26).	8,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,13 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,50 (s, 6H).	K_2CO_3 , MeI, acetona
INTC12	2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-etilbutanoato de metilo 	Método B usando INTC4, [UPLC ácida], 243 (1,38).	8,83 - 8,67 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 4H), 0,73 - 0,59 (m, 6H).	NaOH, EtBr, DMF
INTC13	1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo 	Método B usando INTC4, [UPLC ácida], 213, (1,05).	8,78 - 8,62 (m, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,70 - 1,56 (m, 4H).	NaOH, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ DMF
INTC14	1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopentano-1-carboxilato de metilo 	Método B usando INTC4, [UPLC ácida], 241 (1,32).	8,79 - 8,66 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 1,81 - 1,57 (m, 4H).	NaOH, Br-(n-Bu)-Br DMF
INTC15	2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-etilmalonato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-metilo 	Método B usando INTC1, [UPLC ácida], 315 (1,58).	8,83 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).	NaOH, EtBr, DMF
INTC16	2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-metilo 	Método B usando INTC1, [UPLC ácida], 345 (1,48).	8,83 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).	NaOH, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, DMF

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Base, RX, disolvente
INTC62	2-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando datos INTC58 NO LCMS	7,53 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).	K ₂ CO ₃ , Mel, acetona
INTC63	2-(2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando datos INTC59 NO LCMS	8,17 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).	K ₂ CO ₃ , Mel, acetona
INTC64	2-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando pirimidina comercial [UPLC ácida], Isótopo ³⁵ Cl 249 (1,39).	7,90 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).	tBuOK, Mel, THF

S_NAR en 2,6-dicloropirimidinas

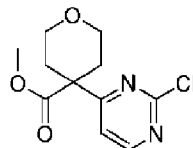
2-(2-Cloro-6-metoxipirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo INTC65



- 5 A una disolución agitada de 2-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo INTC64 (0,77 g, 2,78 mmol) en MeOH (10 ml) en N₂ a 0 °C se añadió metanolato de sodio (MeOH) 5,4 M (0,6 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a TA durante 30 min más. Luego se concentró la reacción al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloro-6-metoxipirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo (0,54 g, 1,72 mmol, rendimiento del 62 %) como un sólido blanco. Tr 1,35 min (UPLC, ácida); m/z 245 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Formación de heterociclos mediante alquilación.

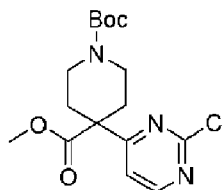
4-(2-Cloropirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC52



- 15 A una disolución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo INTC4 (2,0 g, 10,7 mmol) en DMF (10 ml, 10,7 mmol) a 0 °C se añadió NaOH (0,986 g, 24,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,8 ml, 12,9 mmol). La reacción se agitó a TA durante 23 h. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl 1 M (ac, 53,6 ml, 53,6 mmol) antes de extraer con DCM (70 ml). Las fases se separaron usando un cartucho separador de fases y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 4-(2-cloropirimidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,83 g, 5,57 mmol, rendimiento del 52 %) como un aceite amarillo. Tr 1,56 min (HPLC, ácida); m/z 257 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 2H).

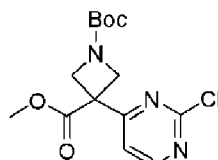
Formación de heterociclos a través del enolato S_NAR

4-(2-Cloropirimidin-4-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 4-metilo INTC66



- 5 Se añadió LiHMDS (1,61 ml, 1,61 mmol) en una porción a una disolución agitada y enfriada con hielo de 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (340 mg, 1,40 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (200 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaH₂PO₄ (ac, 1 M, 3 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron a través de un separador de fases hidrófobo y concentrado al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 4-metilo (315 mg, 0,66 mmol, 49 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr 2,29 min (HPLC, ácida); *m/z* 255 (³⁵Cl M-Boc+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 5H), 3,13 (s, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).
- 10

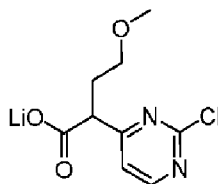
3-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC67



- 15 Preparado como para INTC66 usando azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo y 2,4-dicloropirimidina en tolueno para proporcionar 3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 3-metilo (7 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Tr 2,12 min (HPLC, básica); *m/z* 272 (³⁵Cl M-*t*Bu+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

20 Hidrólisis de cloropirimidinas.

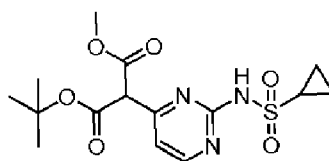
2-(2-Cloropirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de litio INTC68



- 25 A una disolución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de metilo INTC60 (479 mg, 1,96 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2,5 ml) se añadió a una disolución de LiOH (56 mg, 2,35 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de litio (441 mg, 1,49 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido incoloro. Tr 1,34 min (HPLC ácida); *m/z* 231 (como ácido libre ³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H).

Acoplamiento (sulfonamidación)

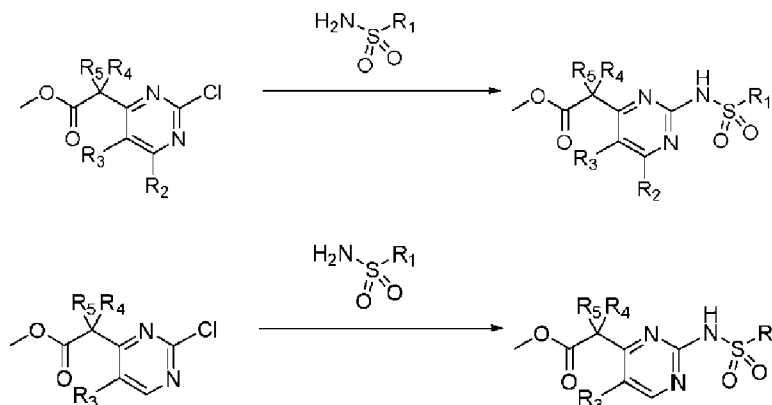
30 2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato 1-(*terc*-butilo) 3-metilo INTC17



Se cargó un vial de 20 ml con ciclopropanosulfonamida (0,254 g, 2,09 mmol), Cs₂CO₃ (1,14 g, 3,49 mmol), 2-(2-cloropirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC1 (0,50 g, 1,74 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla se

desgasificó (N₂, 5 min). En un vial separado de 20 ml, [Pd(alil)Cl]₂ (16 mg, 0,044 mmol), tBuXPhos (74 mg, 0,174 mmol) y dioxano (1 ml) se agitaron en N₂ durante 5 min y luego se añadió al primer vial. La mezcla de reacción resultante se calentó bajo N₂ a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con H₂O (2 ml) y luego se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M (ac, 5 ml) hasta pH 4. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo amarillo se trituró con TBME (10 ml), se filtró y se lavó con TBME (10 ml) para dar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (0,394 g, 1,05 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco; Tr 1,87 min (HPLC ácida); m/z 372 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,18 - 0,83 (m, 4H). Mezcla 8:2 de tautómeros.

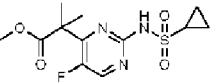
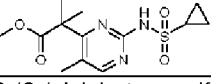
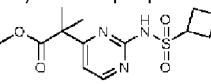
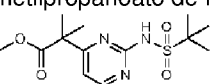
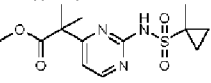
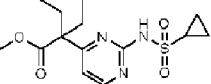
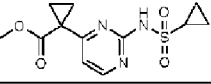
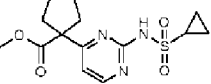
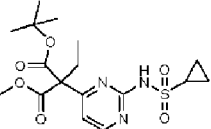
Método C: Formación de sulfonamidas a partir de haluros aromáticos

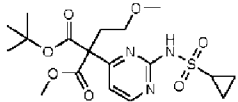
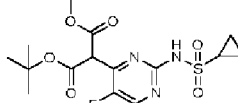
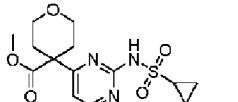
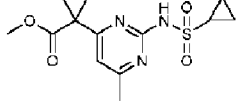
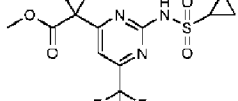
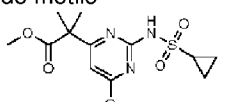
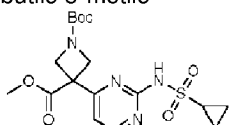


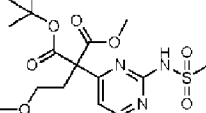
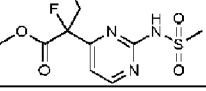
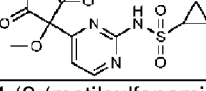
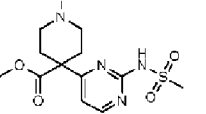
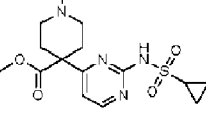
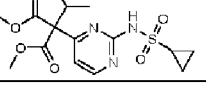
Se disolvieron intermedio de 2-cloropirimidina (1 eq), sulfonamida (1,2 eq) y base (2 eq) en dioxano (40 volúmenes). La mezcla se desgasificó (N₂, 5 min) luego se añadió catalizador (5 % en moles). La mezcla resultante se calentó en nitrógeno a 90 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc o DCM y el filtrado resultante se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal o trituración usando un disolvente adecuado.

Tabla 3: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método C.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC18	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propanoato de metilo 	Método C usando INTC8, [UPLC ácida], 286 (0,86).	Ninguno registrado.	tBuXPhos Pd G3, K ₂ CO ₃ , dioxano
INTC19	2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [HPLC ácida], 274 (1,35).	11,30 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC20	2-(2-(etilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [UPLC ácido], 288 (0,92).	11,20 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC21	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [HPLC ácida], 300 (1,55).	11,28 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,14 - 0,93 (m, 4H).	PD 174, K ₂ CO ₃ , dioxano

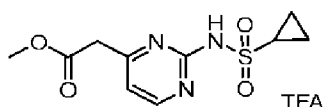
INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC22	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC9, [UPLC ácida], 318 (1,12).	11,38 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19 (tt, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,14 - 1,03 (m, 4H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC23	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-metilpirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC11, [UPLC ácida], 313 (1,07).	11,07 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,13 - 1,00 (m, 4H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC24	2-(2-(ciclobutanossulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [HPLC ácida], 314 (1,74).	11,11 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,55 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC25	2-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [UPLC ácida], 316 (1,09).	10,73 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC26	2-metil-2-(2-(1-metilciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propanoato de metilo 	Método C usando INTC7, [HPLC ácida], 314 (1,71).	11,04 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 8H), 1,43 (s, 3H), 0,89 - 0,83 (m, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC27	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-etilbutanoato de metilo 	Método C usando INTC12, [UPLC ácida], 328 (1,22).	11,24 (s, 1H), 8,66 - 8,43 (m, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 4H), 1,15 - 0,96 (m, 4H), 0,79 - 0,57 (m, 6H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC28	1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo 	Método C usando INTC13, [UPLC ácida], 298 (0,93).	11,19 (s, 1H), 8,57 - 8,43 (m, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 4H), 1,15 - 0,98 (m, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC29	1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopentano-1-carboxilato de metilo 	Método C usando INTC14, [UPLC ácida], 326 (1,17).	11,23 (s, 1H), 8,59 - 8,45 (m, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 4H), 1,18 - 0,96 (m, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC30	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-etilmalonato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-metilo 	Método C usando INTC15, [UPLC ácida], 400 (1,40).	11,30 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,18 - 0,97 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC31	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-metilo 	Método C usando INTC16, [UPLC ácida], 430 (1,31).	11,31 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,49 - 2,32 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 - 0,98 (m, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC32	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)malonato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-metilo 	Método C usando INTC2, [UPLC ácida], 390 (1,27).	11,7 (s, 1H), 8,81 - 8,72 (m, 1H), 5,31 - 5,20 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,17 - 0,99 (m, 4H).	PD 174, K ₂ CO ₃ , dioxano
INTC53	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo 	Método C usando INTC52 [UPLC, ácida], 342 (0,88).	11,30 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,08 - 1,01 (m, 2H), 0,91 - 0,87 (m, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC69	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC62, [UPLC ácida], 314 (1,06).	11,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 1,07 - 0,96 (m, 2H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC70	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC63, [UPLC ácida], 368 (1,37).	11,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,20 - 1,04 (m, 4H).	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC71	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metoxipirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC65, [HPLC ácida], 330 (1,86).	11,11 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,17 - 0,90 (m, 4H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC72	3-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)azetidin-1,3-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butilo 3-metilo 	Método C usando INTC67, [UPLC ácida], 313 (M-Boc+H) ⁺ (1,22).	11,40 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 1,08 - 1,00 (m, 2H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC73	2-(2-metoxietil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de 1- <i>terc</i> -butilo 3-metilo 	Método C usando INTC16, [HPLC ácida], 404 (1,91).	11,38 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 - 3,31 (m, 4H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC74	2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo 	Método C usando INTC85, [HPLC ácida], 292 (1,52).	11,56 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC75	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metoximalonato de dimetilo 	Método C usando INTC56, [HPLC ácida], 360 (1,49).	11,48 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 1,16 - 1,01 (m, 4H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC76	4-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butilo 4-metilo 	Método C usando INTC66, [UPLC ácida], 315 (M-Boc+H) (1,23).	11,36 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC77	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butilo 4-metilo 	Método C usando INTC66, [HPLC ácida], 385 (M-tBu+H) (2,08).	11,30 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 1,00 (m, 2H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC78	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-isopropilmalonato de dimetilo 	Método C usando INTC57, [UPLC ácida 2], 372 (0,58).	¹ H RMN no registrado.	[Pd(alil)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano

Descarboxilación

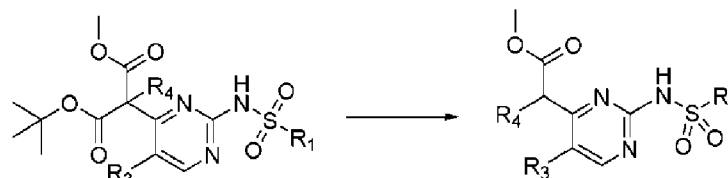
2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de metilo INTC33



- 5 Se añadió gota a gota TFA (1 ml, 13,0 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC17 (0,27 g, 0,73 mmol) en DCM (2 ml). El recipiente de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de metilo (0,29 g, 0,68 mmol, rendimiento del 93 %) como un

sólido amarillo; Tr 0,79 min (HPLC básica); m/z 272 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H), 11,39 - 10,93 (m, 2H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,95 - 5,87 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,29 - 3,10 (m, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 1,17 - 0,85 (m, 8H). Mezcla 1:1 de tautómeros.

5 Método D: Descarboxilación de pirimidinas que contienen sulfonamidas



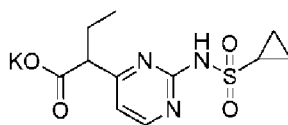
Se añadió gota a gota TFA (10 eq.) a una disolución agitada y enfriada con hielo de derivado de malonato (1 eq.) en DCM (15 volúmenes). El recipiente de reacción se agitó a TA durante 18 h y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

10 Tabla 4: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método D.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z ($M+H$) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC34	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)acetato de metilo 	Método D usando INTC32, [HPLC ácida], 290 (0,83).	11,37 (s, 1H), 8,76 - 8,63 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 1,16 - 0,98 (m, 4H).
INTC35	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo 	Método D usando INTC30, [UPLC ácida], 300 (0,99).	11,26 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,19 - 0,96 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
INTC36	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de metilo 	Método D usando INTC31, [UPLC básica], 330 (0,60).	11,27 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,33 - 3,20 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,16 - 0,99 (m, 4H).

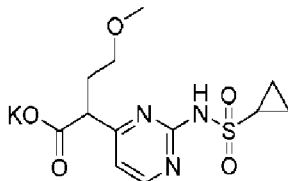
Hidrólisis

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio INTC37



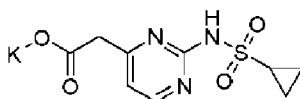
- 15 Una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC35 (2,4 g, 7,22 mmol) en THF (80 ml) se trató con TMSOK (2,26 g, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 18 h. La suspensión resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio (3 g, 6,49 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido amarillo pálido; Tr 0,19 min (UPLC básica); m/z 286 ($M+H$)⁺ (ES⁺), se ioniza como ácido libre; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,01 (tt, J = 8,2, 5,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 0,84 - 0,74 (m, 5H), 0,65 - 0,55 (m, 2H), protón NH no observado.
- 20

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de potasio INTC38



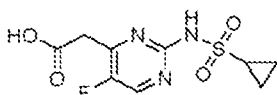
Una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de metilo INTC36 (0,23 g, 0,69 mmol) en THF (5 ml) se trató con TMSOK (0,22 g, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 18 h. La suspensión resultante se inactivó con MeOH (2 ml) y después se concentró al vacío para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-metoxibutanoato de potasio (0,33 g, 0,65 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido rojo pálido; Tr 0,14 min (UPLC básica); m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺), se ioniza como ácido libre; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, *j* = 5,0, 2,9 Hz, 1H, menor), 7,97 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, mayor), 6,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, menor), 6,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, mayor), 3,28 - 3,13 (m, 7H), 3,12 - 2,96 (m, 1H), 2,22 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 0,84 - 0,75 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H). Mezcla de tautómeros.

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de potasio INTC39



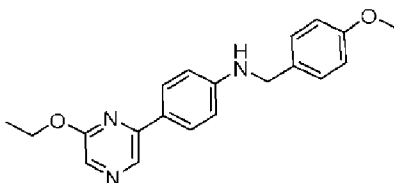
Una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de metilo (600 mg, 2,212 mmol) INTC33 en THF (12 ml) se trató con TMSOK (624 mg, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 18 h. La suspensión resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de potasio (1,069 g, 2,208 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido. Tr 0,14 min (UPLC ácida); m/z 258 (M+H)⁺ (ES⁺), se ioniza como ácido libre. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 0,82 - 0,76 (m, 2H), 0,66 - 0,57 (m, 2H). Señales de CH₂ y NH no observadas.

Ácido 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)acético INTC40

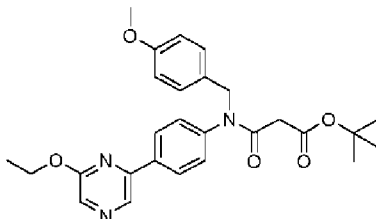


Se añadió LiOH (0,105 g, 4,37 mmol) a una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)acetato de metilo (0,49 g, 1,457 mmol) INTC34 en MeOH (5 ml) y agua (2 ml) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía mediante RP Flash C18 (columna de 40 g, MeCN al 0-50 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)acético (0,44 g, 0,991 mmol, rendimiento del 68 %) como un sólido amarillo. Tr 0,65 min (UPLC ácida); m/z 276 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 0,86 - 0,69 (m, 2H), 0,69 - 0,52 (m, 2H), CO₂H no observado.

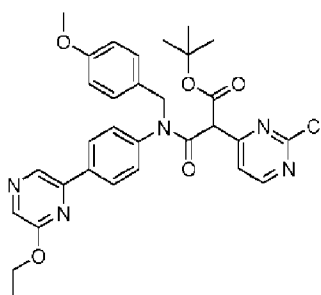
4-(6-Etoxipirazin-2-il)-N-(4-metoxibencil)anilina INTC41



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,148 g, 0,697 mmol) a una disolución de 4-(6-etoxipirazin-2-il)anilina INTD18 (0,1 g, 0,465 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (0,085 ml, 0,697 mmol) en DCM (3 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. A la reacción se le añadió NaHCO₃ saturado (ac) (20 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, EtOAc al 0-50 %/iso-hexano) para proporcionar 4-(6-etoxipirazin-2-il)-N-(4-metoxibencil)anilina (0,174 g, 0,467 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. Tr 1,68 min (UPLC, básica); m/z 336 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 4,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

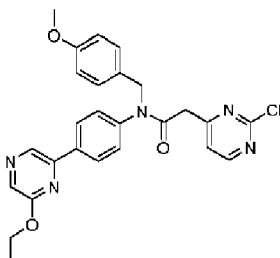
3-((4-(6-Etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo INTC42

Se añadió HATU (0,289 g, 0,760 mmol) a una disolución agitada de 4-(6-etoxipirazin-2-il)-N-(4-metoxibencil)anilina INTC41 (0,17 g, 0,507 mmol), ácido 3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoico (0,1 ml, 0,649 mmol) y TEA (0,21 ml, 1,507 mmol) en DCM (5 ml). La reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar de 3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,377 mmol, rendimiento del 74 %) como una goma transparente e incolora. Tr 1,74 min (UPLC, básica); m/z 478 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

2-(2-Cloropirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo INTC43

Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (0,034 g, 0,838 mmol) a una disolución agitada de 3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo INTC42 (0,2 g, 0,419 mmol) en THF (4 ml, 0,419 mmol). La reacción se agitó a TA durante 10 min y luego se añadió 2,4-dicloropirimidina (0,087 g, 0,586 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo (0,13 g, 0,189 mmol, 45 % de rendimiento) como una goma transparente e incolora. Tr 1,86 min (UPLC, básica); m/z 591 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 4H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 5,02 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H).

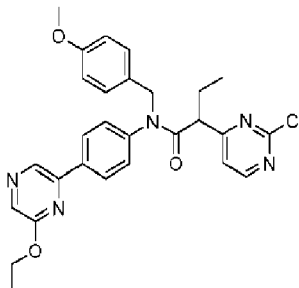
2-(2-Cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)acetamida INTC44



Se añadió gota a gota TFA (0,234 ml, 3,03 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo INTC43 (0,13 g, 0,189 mmol) en DCM (20 ml). El recipiente de reacción se agitó a 25 °C durante 7 h y luego se basificó cuidadosamente con NaHCO₃ (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se secó (separador de fases) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)acetamida (0,05 g, 0,092 mmol, 49 % de rendimiento) como una goma transparente e incolora. Tr 1,62

min (UPLC, ácida); m/z 490 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

2-(2-Cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida INTC45



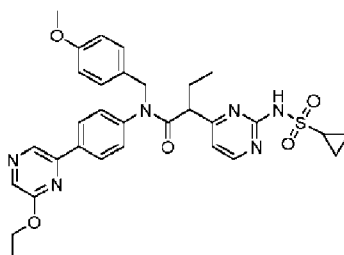
5

Se añadió yodoetano (0,410 ml, 5,10 mmol) a una mezcla agitada de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)acetamida INTC44 (0,5 g, 1,021 mmol) y carbonato de potasio (0,705 g, 5,10 mmol) en acetona (5 ml). El recipiente de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 18 h en N₂. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en agua (40 ml) y se extrajo en DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida (0,31 g, 0,539 mmol, 53 % de rendimiento) como una goma transparente de color amarillo pálido. Tr 2,73 min (HPLC, ácida); m/z 519 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 4H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10

15

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida INTC46



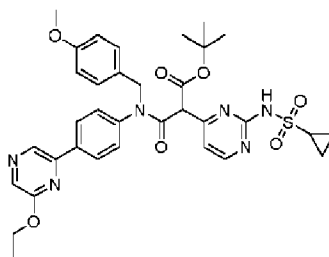
20

25

30

Se cargó un vial de 20 ml con ciclopropanosulfonamida (0,078 g, 0,646 mmol), Cs₂CO₃ (0,351 g, 1,08 mmol), 2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida INTC45 (0,31 g, 0,539 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min. Se añadió Pd-174 (0,012 g, 0,016 mmol) y luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora y luego a 100 °C durante 7 h. Se añadió más ciclopropanosulfonamida (0,078 g, 0,646 mmol) y Pd-174 (0,012 g, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (ac, 40 ml), se extrajo en DCM (3 x 40 ml), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida (0,18 g, 0,269 mmol, rendimiento del 50%) como una goma amarilla espesa. Tr 1,65 min (UPLC, ácida); 603,6 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,99 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 - 1,06 (m, 2H), 0,93 - 0,87 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

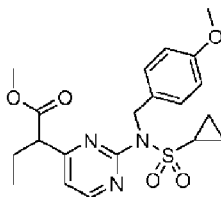
2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo INTC47



Se cargó un vial de 20 ml con ciclopropanosulfonamida (0,074 g, 0,610 mmol), Cs₂CO₃ (0,331 g, 1,017 mmol), 2-(2-cloropirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo INTC43 (0,3 g, 0,508 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min. En un vial separado de 20 ml se añadió [Pd(allyl)Cl]₂ (4,68 mg, 0,013 mmol), tBuXPhos (0,022 g, 0,051 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla se agitó bajo N₂ durante 5 min y luego se añadió a la primera mezcla. La mezcla resultante se calentó bajo N₂ a 60 °C durante 4 h. Se añadió más ciclopropanosulfonamida (0,074 g, 0,610 mmol) seguido de Pd-174 (11,00 mg, 0,015 mmol). Luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (ac, 40 ml), se extrajo en DCM (3 x 20 ml), se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,130 mmol, rendimiento del 26 %) como un sólido blanco. Tr 2,51 min (HPLC, básica); m/z 675 (M+H)⁺ (ES⁺).

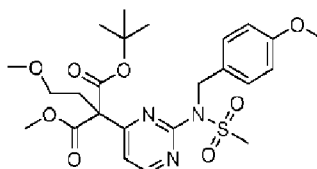
protección PMB

2-(2-(*N*-(4-Metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC48



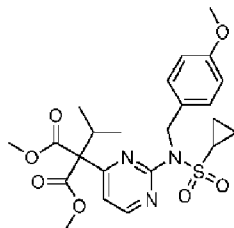
Se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (0,470 ml, 3,34 mmol) a una mezcla heterogénea en agitación de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo (1 g, 3,34 mmol) INTC35 y K₂CO₃ (0,46 g, 3,34 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 18 h y luego se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo (844 mg, 1,95 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr 2,43 min (HPLC, ácida); m/z 420 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,17 - 5,02 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,10 - 0,96 (m, 4H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

2-(2-(*N*-(4-Metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo INTC79



Preparado como para INTC48 usando 2-(2-metoxietil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo INTC73 y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno para proporcionar 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (rendimiento del 65 %) como un aceite incoloro. Tr 2,55 min (HPLC, ácida); m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 5,17 - 5,10 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

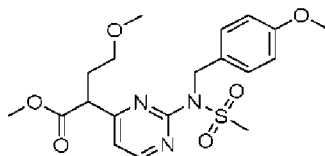
2-Isopropil-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de dimetilo INTC80



Preparado como para INTC48 usando 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-isopropilmalonato de dimetilo INTC78 y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno para proporcionar 2-isopropil-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de dimetilo (rendimiento del 28 %) como un aceite incoloro. Tr 0,72 min (UPLC, ácida 2); m/z 492 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN no registrado.

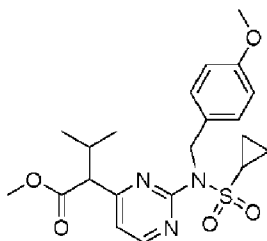
Descarboxilación de sulfonamidas protegidas con PMB

4-Metoxi-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC81



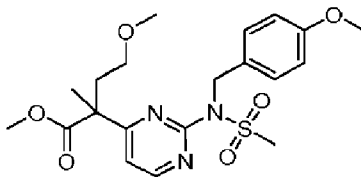
Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,44 ml, 14,51 mmol) a una disolución con agitación de 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-*terc*-butilo 3-metilo INTC79 (8,0 g, 14,5 mmol) en DCM (100 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 4-metoxi-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo (2,47 g, 5,54 mmol, rendimiento del 38 %) como un aceite incoloro. Tr 2,13 min (HPLC, ácida); m/z 424 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 5,20 - 5,07 (m, 2H), 3,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).

2-(2-(*N*-(4-Metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo INTC82

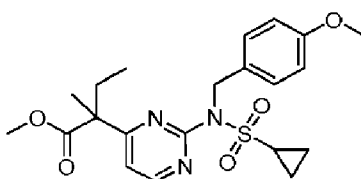


A una disolución de 2-isopropil-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)malonato de dimetilo INTC80 (2,79 g, 5,68 mmol), en agua (0,11 ml, 6,11 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió cloruro de litio (0,29 g, 6,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (100 ml), agua/salmuera (1:1, 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre sílice (10 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-30 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo (2,00 g, 3,69 mmol, rendimiento del 65 %) como una goma incolora. Tr 0,70 min (UPLC, ácida 2); m/z 434 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN no registrado.

Alquilación de sulfonamidas protegidas con PMB

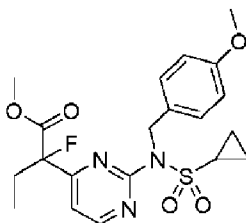
4-Metoxi-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanoato de metilo INTC83

- Preparado usando el método B que usa 4-metoxi-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC81 con NaH y MeI en DMF para proporcionar 4-metoxi-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanoato de metilo (rendimiento del 89 %) como un aceite incoloro. Tr 2,20 min (HPLC, ácida); m/z 438 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

2-(2-(*N*-(4-Metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanoato de metilo INTC84

- Preparado usando el método B que usa 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC48 con K₂CO₃ y MeI en DMF para proporcionar 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanoato de metilo (39 % de rendimiento) como una goma incolora. Tr 2,57 min (HPLC, ácida); m/z 434 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,04 - 0,97 (m, 4H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H). (1H oscurecido por DMSO).

Fluoración

2-Fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC49

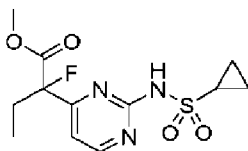
- A una disolución de 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC48 (400 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió LHMDS (1,19 ml, 1,19 mmol, 1 M en THF) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La disolución se enfrió nuevamente a -78 °C y se añadió gota a gota una disolución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (376 mg, 1,19 mmol) en THF (3 ml) durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La disolución se diluyó con NaHCO₃ sat. (ac, 100 ml) y EtOAc (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo (390 mg, 0,865 mmol, rendimiento del 91 %) como un aceite transparente. Tr 2,48 min (HPLC, ácida); m/z 438 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,17 - 5,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

INTC49 que está enantio enriquecido se puede preparar usando el siguiente método:

- A una disolución de 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC48 (0,066 g, 0,157 mmol) en THF (2,5 ml) a -40 °C se añadió LHMDS (0,189 ml, 0,189 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Se preparó una segunda disolución de (-)-cinchonidina (0,069 g, 0,236 mmol) y Selectfluor (0,072 g, 0,205 mmol) en MeCN (2,5 ml), que se agitó a TA durante 30 minutos. Luego se enfrió la disolución de agente fluorante a -40 °C y se añadió gota a gota la disolución de éster desprotonado durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 h y se calentó a TA mientras el baño de enfriamiento expiraba durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (ac, 10 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases y se lavaron las fases orgánicas con más NaHCO₃ sat. (ac, 10 ml) y

luego HCl 1 M (ac, 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 4 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo (0,024 g, 0,052 mmol, rendimiento del 33 %) como un aceite incoloro. Tr 0,70 min (UPLC 2, ácida); m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,17 - 5,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-fluorobutanoato de metilo INTC177

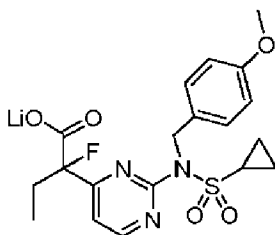


A una disolución de 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropano-sulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC49 (24 mg, 0,055 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo marrón resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 4 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-fluorobutanoato de metilo (18 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 97 %) como un aceite incoloro. Tr 0,55 min (UPLC 2, ácida); m/z 318 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,45 - 2,18 (m, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

El producto como una mezcla de enantiómeros se analizó mediante HPLC por el método IC7 quiral; Tr = 29,08 min (10 %) y 29,75 min (90 %).

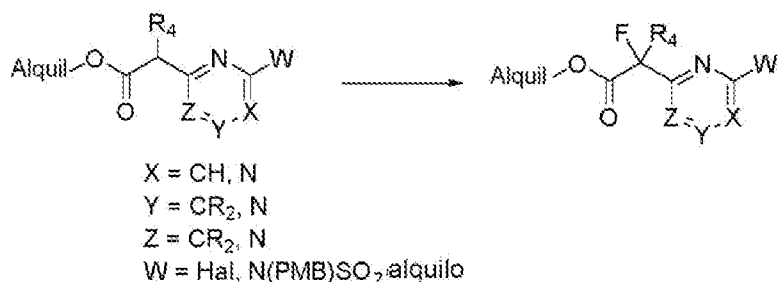
Formación de sales de litio

2-Gluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de litio INTC50



A una disolución de 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de metilo INTC49 (1,45 g, 3,31 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (7,5 ml) se añadió a una disolución de LiOH (0,091 g, 3,81 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite amarillo resultante se recogió en MeCN (10 ml) y se concentró al vacío para dar 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de litio (1,46 g, 3,30 mmol, rendimiento cuantitativo) como una espuma de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. Tr 0,95 min (UPLC, básica); m/z 424 (se ioniza como COOH , $\text{M}+\text{H}^+$) (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 - 8,52 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,19 - 5,04 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,15-1,04 (m, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 1H), 0,93 - 0,80 (m, 2H), 0,80 - 0,73 (m, 3H).

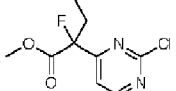
Método H: Fluoración bencílica de ésteres heteroaromáticos



Se enfrió una disolución de éster heteroaromático (1 eq) en THF (10 volúmenes) a -78 °C a la que se añadió LiHMDS (1,25 eq 1 M en THF). Después la mezcla de reacción se calentó a TA durante 1 h. La disolución se enfrió a -78 °C y

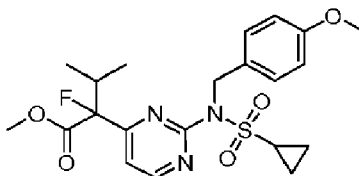
se añadió gota a gota una disolución (en THF) o NSFI sólido (1,25 eq) y luego se calentó a TA durante 2 h. La disolución se diluyó con NaHCO₃ sat. (ac) y el producto se extrajo en EtOAc. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

Tabla 5: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método H.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC85	2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-fluorobutanoato de metilo 	Método H usando INTC61, [HPLC básica], 233 Isótopo ³⁵ Cl (1,85).	8,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,45 - 2,18 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

5

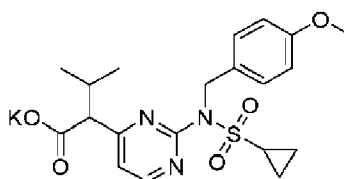
2-Fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo INTC86



A una disolución de 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo INTC82 (1,50 g, 3,46 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF) (4,15 ml, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min y luego se calentó a TA durante 1 h antes de volver a enfriar a -78 °C. Luego se añadió gota a gota una disolución de Selectfluor (1,90 g, 5,10 mmol) en MeCN (30 ml) a la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h antes de añadir NaHCO₃ sat. (ac, 5 ml). Después la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío (hasta aproximadamente 10 ml), luego se añadieron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ sat. (ac, 100 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre sílice (15 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-60 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropano-sulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo (680 mg, 1,48 mmol, 43 % de rendimiento) como una goma amarilla. Tr 0,72 min (UPLC, ácida 2); *m/z* 452 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 2,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 7H), 2,93 - 2,77 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 5H), 0,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Formación de sal de potasio

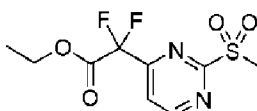
2-(2-(*N*-(4-Metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de potasio INTC87



Preparado como para INTC37 usando 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de metilo INTC82 y trimetilsilanolato de potasio para proporcionar 2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanoato de potasio (rendimiento del 99 %) como un sólido amarillo pálido. Tr 1,59 min (HPLC, básica); *m/z* 420 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN no registrado.

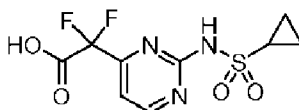
Derivado difluoro a través de tioéter

2,2-Difluoro-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)acetato de etilo INTC100



Se trató una suspensión de 2,2-difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato de etilo (240 mg, 0,97 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (5 ml) con oxona (1,19 g, 1,93 mmol) y se agitó vigorosamente durante 3 h. Se añadió DCM (10 ml) y las fases se repartieron con un separador de fases, extrayendo adicionalmente con DCM (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron sobre sílice (1 g) y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-50 %/iso-hexano) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)acetato de etilo (80 mg, 0,28 mmol, 29 % de rendimiento) como una goma incolora que se fija en reposo. Tr 0,52 (UPLC ácida); m/z 281 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹RMN H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

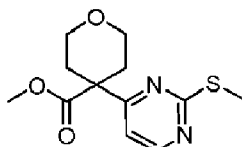
Ácido 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético INTC101



A una disolución de ciclopropanosulfonamida (40 mg, 0,33 mmol) y 2,2-difluoro-2-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)acetato de etilo INTC100 (80 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (60 % en peso en aceite mineral) (14 mg, 0,35 mmol) y se agitó a TA durante 5 min antes de calentarse a 60 °C durante 6 h. Se añadió HCl 1 M (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron sobre sílice (500 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 4 g, MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar ácido 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético (80 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 48 %) como un sólido marrón. Tr 0,49 (UPLC ácida); m/z 294 (M+H)⁺ (ES⁺); No se recopilaron datos de RMN.

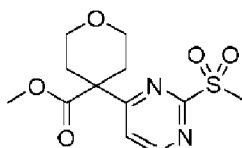
Derivado del tetrahidropirano a través de tioéter

4-(2-(Metiltio)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC178



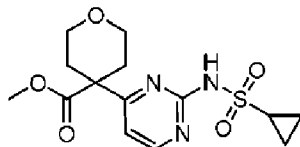
A una disolución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (0,55 g, 3,42 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (494 mg, 3,42 mmol) en THF (5 ml) a 30 °C se añadió gota a gota LHMDS (1 M en THF) (4,11 ml, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5 min, luego se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (915 mg, 3,24 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Tr 1,74 min (HPLC ácida); m/z 269 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H).

4-(2-(Metilsulfonil)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC179



Se añadió en porciones *m*CPBA (1,60 g, 7,13 mmol) a una disolución en agitación de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC178 (915 mg, 3,24 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sat. (ac, 200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). El extracto orgánico se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat. (ac, 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar 4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 3,30 mmol, rendimiento cuantitativo) como una goma espesa. Tr 1,20 min (HPLC ácida); m/z 301 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H).

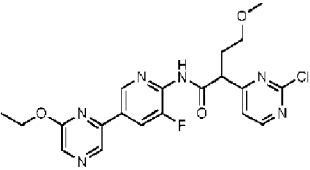
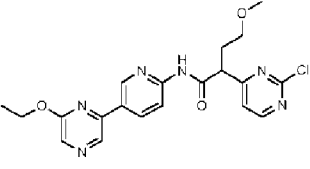
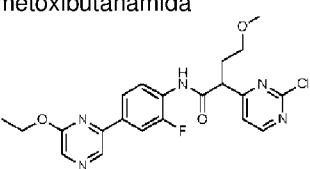
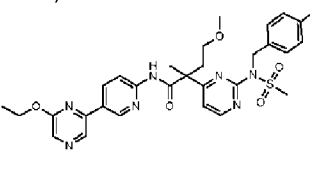
4-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC53

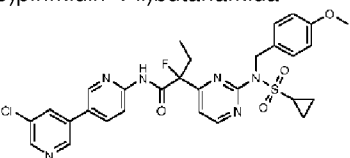
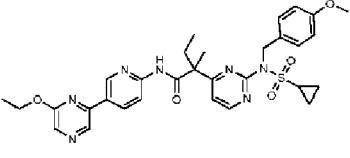
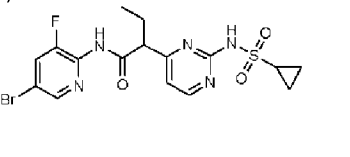
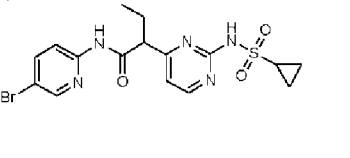
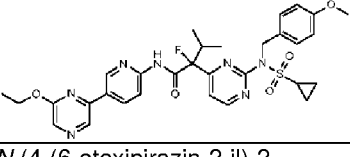
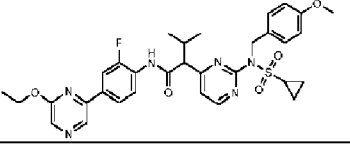


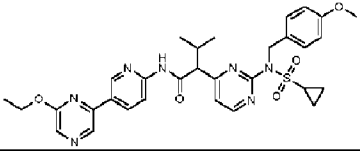
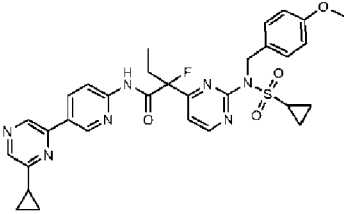
A una disolución de 4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC179 (1,0 g, 3,33 mmol) y ciclopropanosulfonamida (0,52 g, 4,33 mmol) en NMP (100 ml) se añadió carbonato de cesio (3,25 g, 9,99 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla se lavó con MTBE (2 x 100 ml) y la fase acuosa se acidificó lentamente a pH 3 usando HCl diluido (20 ml). El precipitado resultante se filtró para proporcionar 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (755 mg, 2,21 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido incoloro. Tr. 0,88 (UPLC, ácida), m/z 342 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 4H).

Formación de amidas de componentes seleccionados.

Tabla 6: Los siguientes intermedios se prepararon según los métodos 1-4 que se describen a continuación para la síntesis del compuesto de fórmula (I).

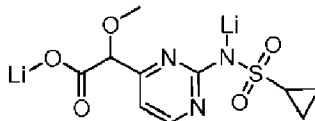
INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC88	2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-4-metoxibutanamida 	Método 4 usando INTC68 e INTD31 [HPLC básica], 447 Isótopo ³⁵ Cl (2,05).	10,89 (s, 1H), 9,03 - 8,98 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 11,1, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
INTC89	2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxibutanamida 	Método 4 usando INTC68 e INTD33 [UPLC ácida], 429 Isótopo ³⁵ Cl (1,38).	11,12 (s, 1H), 9,10 - 9,05 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,43 - 1,37 (m, 3H).
INTC90	2-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-4-metoxibutanamida 	Método 4 usando INTC68 e INTD24 [UPLC ácida], 446 Isótopo ³⁵ Cl (1,54).	10,34 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 3H), 7,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,89 - 2,86 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
INTC91	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxibencil)metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanamida 	Método 2 usando INTC83 e INTD33, sin datos LCMS	10,23 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC92	<i>N</i> -(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-fluoro-2-(2-(<i>N</i> -(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 4 usando INTC50 e INTD57 [HPLC ácida], 612 Isótopo ³⁵ Cl (2,70).	10,67 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 - 8,81 (m, 2H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,20 - 5,07 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,47 - 2,26 (m, 2H), 1,13 - 0,85 (m, 7H).
INTC93	<i>N</i> -(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(2-(<i>N</i> -(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilbutanamida 	Método 2 usando INTC84 e INTD33, [HPLC ácida], 618, (2,79).	10,20 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96-0,91 (m, 2H), 0,83-0,74 (m, 5H).
INTC94	<i>N</i> -(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 Sin datos de LCMS	11,25 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,15 - 1,10 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 3H). 1H oscurecido por H ₂ O
INTC95	<i>N</i> -(5-bromopiridin-2-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 [UPLC ácida], 440 Isótopo ⁷⁹ Br, (1,26).	11,23 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 1,02 - 0,86 (m, 5H).
INTC96	<i>N</i> -(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(<i>N</i> -(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanamida 	Método 2 usando INTC86 e INTD33, [UPLC ácida, 2], 636, (0,79).	¹ H RMN no registrado.
INTC97	<i>N</i> -(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-(<i>N</i> -(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanamida 	Método 3 usando INTC87 e INTD24 [UPLC ácida, 2], 635, (0,80).	¹ H RMN no registrado.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)
INTC98	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(2-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-metilbutanamida 	Método 3 usando INTC87 e INTD33 [UPLC ácida, 2], 618, (0,77).	¹ H RMN no registrado.
INTC176	N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 2 usando INTC49 e INTD54, [HPLC ácida], 618, (2,80).	10,67 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,39 - 2,24 (m, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 5H), 1,05 - 0,98 (m, 2H), 0,97 - 0,85 (m, 4H).

Formación de sales de litio

(4-(Carboxilato(metoxi)metil)pirimidin-2-il)(ciclopropilsulfonil)amida de litio INTC99

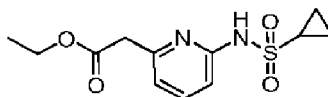


- 5 Una mezcla agitada de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metoximalonato de dimetilo (0,50 g, 1,25 mmol) INTC75 en MeOH (15 ml) se trató con una disolución de LiOH (0,10 g, 4,18 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (4-(carboxilato(metoxi)metil)pirimidin-2-il)(ciclopropilsulfonil)amida de litio (0,4 g, 1,19 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido marrón. Tr 0,18 min (UPLC básica); m/z 288 como ácido libre (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN no recopilada.

10 Sección del núcleo de piridina

Sulfonación mediante cloruros de sulfonilo

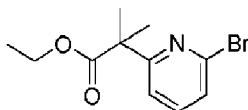
2-(6-(Ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetato de etilo INTC102



- 15 Se enfrió a 0 °C una disolución de 2-(6-aminopiridin-2-il)acetato de etilo (2 g, 11,10 mmol) y DMAP (0,136 g, 1,11 mmol) en piridina (9,0 ml). Después se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (1,12 ml, 11,10 mmol). La disolución se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice C18-RP (columna de 80 g, MeCN al 0-50 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetato de etilo (1,35 g, 4,70 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite de color marrón pálido; Tr 0,95 minutos (UPLC ácida); m/z 285 (M+H)⁺ (ES⁺). No se recopilaron datos de RMN.
- 20

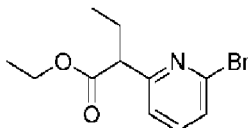
Alquilación

2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo INTC103



Se añadió *t*-BuOK (0,115 g, 1,02 mmol) a una disolución agitada y enfriada con hielo de 2-(6-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (0,100 g, 0,41 mmol) en THF (1,5 ml). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota MeI (2 M en TBME, 0,82 ml, 1,64 mmol). El recipiente de reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (0,06 g, 0,21 mmol, 51 % de rendimiento) como un líquido transparente e incoloro; Tr 1,54 min (UPLC ácida); *m/z* 273 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,19 - 1,05 (m, 3H).

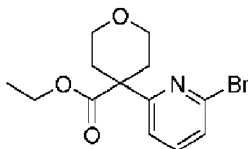
2-(6-Bromopiridin-2-il)butanoato de etilo INTC104



Se añadió LiHMDS (1 M en THF) (2,25 ml, 2,25 mmol) a una disolución agitada de 2-(6-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (0,5 g, 2,05 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Después de 1 h se añadió gota a gota EtI (0,182 ml, 2,25 mmol) a la misma temperatura y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y NH₄Cl sat. (ac, 20 ml), la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(6-bromopiridin-2-il)butanoato de etilo (0,35 g, 1,27 mmol, rendimiento del 62 %) como un líquido amarillo pálido. Tr 2,30 min (HPLC ácida); *m/z* 272 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 2H), 3,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

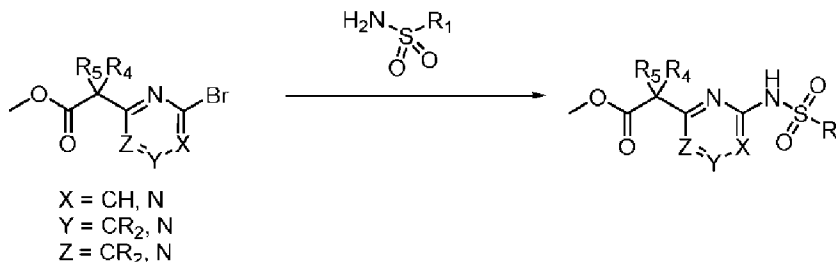
Formación de heterociclos mediante alquilación

4-(6-Bromopiridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo INTC105



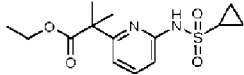
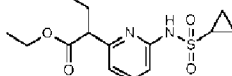
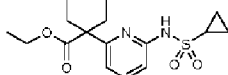
Preparado como para INTC52 usando 2-(6-bromopiridin-2-il)acetato de etilo comercial (2,51 g, 10,28 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano para proporcionar 4-(6-bromopiridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (52 % de rendimiento) como un aceite transparente. Tr 1,42 min (UPLC básica); *m/z* 314 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Método I: acoplamiento de Buchwald - sulfonilación

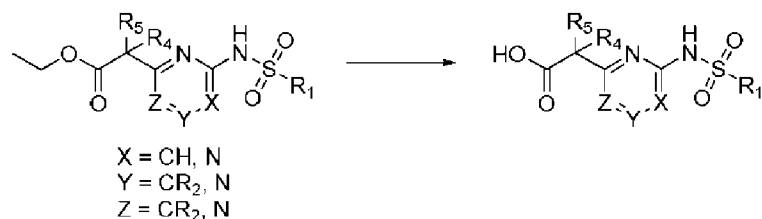


Se disolvieron intermedio de 2-bromopiridina (1 eq), sulfonamida (1,2 eq) y base (2 eq) en dioxano (40 volúmenes). La mezcla se desgasificó (N₂, 5 minutos) luego se añadió catalizador (5 % en mol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc o DCM y el filtrado resultante se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

Tabla 7: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método I.

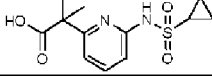
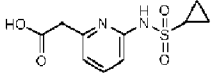
INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC106	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo 	Método I usando INTC103, [UPLC ácida], 313 (1,27).	10,48 (s, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,14 - 0,95 (m, 7H).	Pd 174, K ₂ CO ₃ , dioxano
INTC107	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)butanoato de etilo 	Método I usando INTC104, [HPLC ácida], 313 (1,97).	10,50 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC108	4-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo 	Método I usando INTC105, [HPLC ácida], 355 (1,78).	10,55 (s, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 5H), 1,05 - 0,98 (m, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano

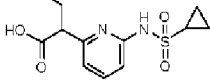
Método J: Hidrólisis



- 5 Se añadió LiOH 2M (ac, 2 eq) a una disolución de éster (1 eq) en MeOH (3 volúmenes) y THF (3 volúmenes) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y luego se acidificó con HCl 1 M (ac) hasta pH 3. La disolución se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente. El compuesto se usó en bruto o se purificó mediante cromatografía de fase inversa.

- 10 Tabla 8: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método J.

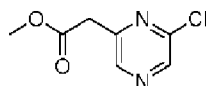
INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC109	Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanoico 	Método J usando INTC106, [UPLC ácida], 285 (0,94).	12,25 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,14 - 0,94 (m, 4H).
INTC110	Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acético 	Método J usando INTC102, [UPLC ácida], 257 (0,61).	Ninguno registrado.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z ($M+H$) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC111	Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)-piridin-2-il)butanoico 	Método J usando INTC107, [HPLC ácida], 285 (0,90).	12,34 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,13 - 0,91 (m, 4H), 0,86 - 0,81 (m, 3H).

Sección del núcleo de pirazina

Formación de éster

2-(6-Cloropirazin-2-il)acetato de metilo INTC112

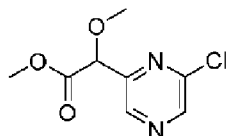


5

10

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,15 ml, 15,65 mmol) a una disolución fría con agitación de ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)acético (2,70 g, 15,65 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat. (ac, 2 × 100 ml) y salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar 2-(6-cloropirazin-2-il)acetato de metilo (2,63 g, 13,67 mmol, rendimiento del 87 %) como un aceite marrón. Tr 1,25 min (HPLC, ácida); m/z 187 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

2-(6-Cloropirazin-2-il)-2-metoxiacetato de metilo INTC121

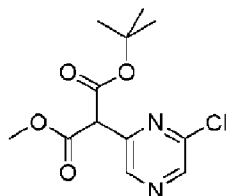


15

Preparado como para INTC112 usando ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoxiacético INTC120 para proporcionar 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoxiacetato de metilo (3,35 g, 15,31 mmol, rendimiento del 96 %) como un aceite amarillo transparente. Tr 1,33 min (HPLC, básica); m/z 217 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺), No se registraron datos de RMN.

Preparación de intermedios biéster

2-(6-Cloropirazin-2-il)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo INTC113

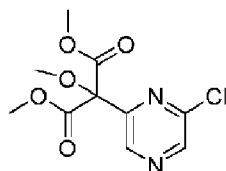


20

Preparado como para INTC1 usando 2,6-dicloropirazina comercial para proporcionar 2-(6-cloropirazin-2-il)malonato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (78 % de rendimiento) como un aceite transparente incoloro. Tr 2,18 min (HPLC, ácida); m/z 286 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,44-1,37 (m, 9H).

25

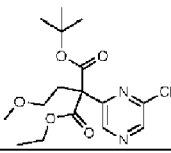
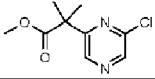
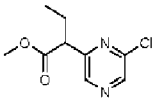
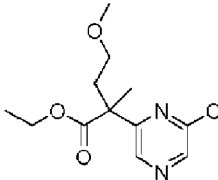
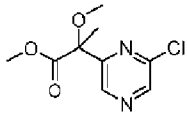
2-(6-Cloropirazin-2-il)-2-metoximalonato de dimetilo INTC114



Preparado como para INTC1 usando 2-metoximalonato de dimetilo y 2,6-dicloropirazina para proporcionar 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoximalonato de dimetilo (33 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. Tr 1,65 min (HPLC, ácida); m/z 275 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,46 (s, 3H).

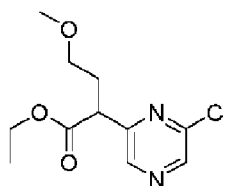
5 Alquilación de intermedios de pirazina

Tabla 9: Los siguientes intermedios se prepararon según el método B que se describe anteriormente.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) $^+$, (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (DMSO- d_6 a menos que se indique lo contrario)	Base, RX, disolvente
INTC115	2-(6-cloropirazin-2-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1- <i>terc</i> -butilo 3-etilo 	Método B usando INTC113 [UPLC básica 2], 359 Isótopo ^{35}Cl (0,72).	8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 3,29 (td, J = 6,4, 2,2 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,46 (td, J = 6,3, 2,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	K_2CO_3 , $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, DMF
INTC116	2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método B usando INTC112 [HPLC ácida], 215 Isótopo ^{35}Cl (1,88).	8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).	K_2CO_3 , MeI, acetona
INTC117	2-(6-cloropirazin-2-il)butanoato de metilo 	Método B usando 2-(6-cloropirazin-2-il)acetato de metilo comercial [HPLC ácida], 215 Isótopo ^{35}Cl (1,84).	8,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,95 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	K_2CO_3 , EtBr, acetona
INTC119	2-(6-cloropirazin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanoato de etilo 	Método B usando INTC118, [UPLC, básica], 273 Isótopo ^{35}Cl (1,32).	8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	NaH, MeI, THF
INTC122	2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoxipropanoato de metilo 	Método B usando INTC121, [HPLC, ácida], 230 Isótopo ^{35}Cl (1,67).	8,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).	NaH, MeI, DMF

Descarboxilación de TFA

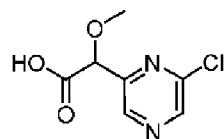
2-(6-Cloropirazin-2-il)-4-metoxibutanoato de etilo INTC118



Preparado por el método A usando 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-(2-metoxietil)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo INTC115 para proporcionar 2-(6-cloropirazin-2-il)-4-metoxibutanoato de etilo (2,49 g, 8,65 mmol, rendimiento del 71 %) como un aceite de color púrpura pálido. Tr 0,59 min (UPLC, básica 2); m/z 259 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

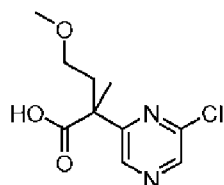
Hidrólisis

Ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoxiacético INTC120



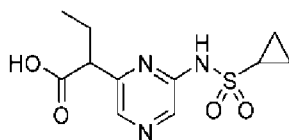
Una mezcla agitada de 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoximalonato de dimetilo INTC114 (4,54 g, 16,53 mmol) en THF (40 ml) y agua (10 ml) se trató con NaOH 2 M (ac, 4 ml, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 66 h. Se añadió más NaOH 2 M (ac, 5 eq) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (columna de 80 g, MeCN al 5-50 %/bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)-2-metoxiacético (3,67 g, 16,30 mmol, rendimiento del 99 %) como un sólido blanco. Tr 1,06 min (HPLC ácida); m/z 203 (^{35}Cl M+H)⁺ (ES⁺); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,26 (s, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanoico INTC131



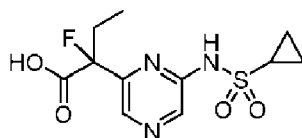
A una disolución de 2-(6-cloropirazin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanoato de etilo INTC119 (1,93 g, 7,08 mmol) en EtOH (2 ml) y THF (15 ml) se añadió a una disolución de LiOH (0,203 g, 8,49 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió más LiOH (0,068 g, 2,83 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se acidificó usando HCl 1 M (50 ml). El producto se extrajo usando EtOAc (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanoico (1,92 g, 5,98 mmol, rendimiento del 84 %) como un aceite de color marrón oscuro que se usó sin purificación adicional. Tr 0,95 min (UPLC, ácida); m/z 245 (^{35}Cl M+H)⁺ (ES⁺); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,59 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 1,56 (s, 3H).

Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)butanoico INTC132



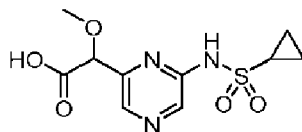
Preparado como para INTC131 usando 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)butanoato de metilo INTC126 para proporcionar ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)butanoico (rendimiento del 59 %) como una goma incolora. Tr 1,35 min (HPLC, ácida); m/z 286 (M+H)⁺ (ES⁺); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,10- 3,03 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,21 - 0,98 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-fluorobutanoico INTC133



Preparado como para INTC131 usando 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-fluorobutanoato de metilo INTC130 para proporcionar ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-fluorobutanoico (rendimiento del 95 %) en forma de una pasta roja espesa. Tr 0,89 min (UPLC, ácida); m/z 304 (M+H)⁺ (ES⁺); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,74 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 1H), 1,15 - 0,97 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

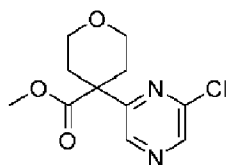
Ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metoxiacético INTC134



5 Preparado como para INTC131 usando 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metoxiacetato de metilo INTC128 para proporcionar ácido 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metoxiacético (rendimiento del 24 %) como un sólido de color tostado. Tr 1,06 min (HPLC, ácida); m/z 288 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,16-1,10 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H).

Formación de heterociclos mediante alquilación

4-(6-Cloropirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC123



10 Preparado como para INTC52 usando 2-(6-cloropirazin-2-il)acetato de metilo INTC112 para proporcionar 4-(6-cloropirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (12 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Tr 1,05 min (UPLC, ácida); m/z 257 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 5H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H).

15 Fluoración de intermedios de pirazina.

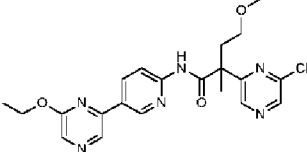
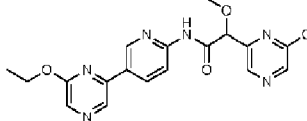
Tabla 10: Los siguientes intermedios se prepararon según el método H que se describe anteriormente.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC124	2-(6-cloropirazin-2-il)-2-fluorobutanoato de metilo 	Método H usando INTC117, [UPLC básica], sin recoger m/z (1,22).	8,91 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,48 - 2,24 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Formación de amidas de componentes seleccionados

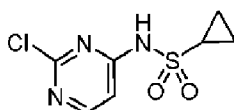
20 Tabla 11: Los siguientes intermedios se prepararon usando métodos análogos a los métodos 1-10 que se describen a continuación para la síntesis del compuesto de fórmula (I).

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC135	2-(6-cloropirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 1 usando materiales de partida comerciales, [HPLC ácida], 325 Isótopo ³⁵ Cl (1,11).	10,48 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 4H), 7,47 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H).

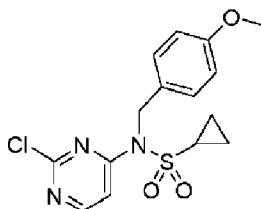
INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTC136	2-(6-cloropirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanamida 	Método 8 usando INTC131 e INTD33, [UPLC ácida 2], 443 Isótopo ³⁵ Cl (0,69).	10,32 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
INTC137	2-(6-cloropirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida 	Método 3 usando INTC120 e INTD33, [HPLC ácida], 401 Isótopo ³⁵ Cl (2,20).	10,85 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,91 - 8,81 (m, 3H), 8,54 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Núcleo de 2,6-pirimidina

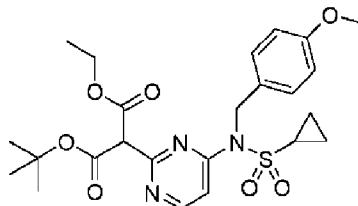
N-(2-Cloropirimidin-4-il)ciclopropanosulfonamida INTC138



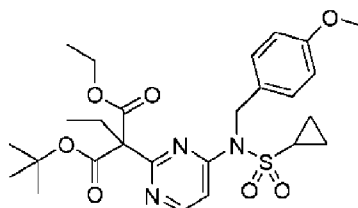
- 5 A una suspensión de 2,4-dicloropirimidina (15 g, 101 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se le añadió ciclopropanosulfonamida (14,64 g, 121 mmol) y K₂CO₃ (27,8 g, 201 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a reflujo durante 18 h. La mezcla se vertió lentamente en HCl 6 M enfriado con hielo (ac, 100 ml) con agitación vigorosa, luego se diluyó con EtOAc (100 ml). Se filtró la mezcla bifásica, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron sobre sílice y luego se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g, EtOAc al 50-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se trituró en agua (50 ml) y luego se hizo un azeótropo con MeCN (30 ml) al vacío para proporcionar N-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanosulfonamida (11,68 g, 49,5 mmol, rendimiento del 49 %) como un sólido blanco. Tr 0,79 min (UPLC, ácida); m/z 234 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 1,30 - 0,94 (m, 4H).
- 10
- 15 N-(2-Cloropirimidin-4-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida INTC139



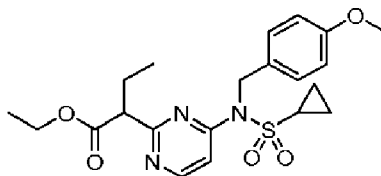
- A una disolución agitada de N-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanosulfonamida INTC138 (11,68 g, 50,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió sucesivamente K₂CO₃ (13,82 g, 100 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (8,13 ml, 60,0 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y luego se calentó a 40 °C durante 18 h. Se añadió más 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,03 ml, 15,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se vertió en agua (200 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se trituró en MeCN (20 ml) para proporcionar N-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida (8,4 g, 23,50 mmol, rendimiento del 47 %) como un polvo blanco. Tr 1,41 min (UPLC, básica); m/z 354 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 4H).
- 20
- 25

2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo INT140

A una disolución de malonato de *terc*-butilo (1,41 ml, 7,46 mmol) en DME (25 ml) se añadió sucesivamente Cs₂CO₃ (4,86 g, 14,92 mmol) y *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamida INT139 (2,4 g, 6,78 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en NH₄Cl sat. (ac, 100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc al 0-70 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo (1,67 g, 3,14 mmol, rendimiento del 46 %) como un aceite amarillo. Tr 1,67 min (UPLC, ácida); m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 5,17 - 5,07 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,19 - 1,14 (m, 3H), 1,14 - 0,98 (m, 4H).

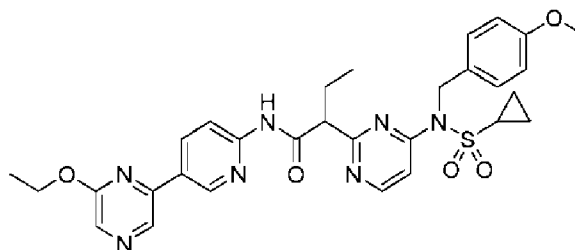
2-Etil-2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo INT141

A una disolución de 2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo INT140 (2,96 g, 5,85 mmol) en DMF (40 ml) se añadió sucesivamente K₂CO₃ (1,780 g, 12,88 mmol) y Etl (0,52 ml, 6,44 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en NH₄Cl sat. (ac, 150 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera medio saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-etil-2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo (2,63 g, 4,39 mmol, rendimiento del 75 %) como un aceite amarillo claro. Tr 1,82 min (UPLC, ácida); m/z 534 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,25-7,00 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,16-5,07 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

2-(4-(*N*-(4-Metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)butanoato de etilo INT142

A una disolución de 2-etil-2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)malonato de 1-*terc*-butilo 3-etilo INT141 (3,0 g, 5,06 mmol) en DCM (40 ml) se añadió TFA (15,59 ml, 202 mmol). La disolución resultante se dejó agitar a TA durante 18 h. La disolución se vertió en NaHCO₃ sat. (ac, 200 ml) y se diluyó con DCM (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El pH se reajustó a 4 con HCl 12 M y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)butanoato de etilo (1,74 g, 3,85 mmol, rendimiento del 76 %) como un aceite incoloro. Tr 1,56 min (UPLC, ácida); m/z 434 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 6,90-6,86 (m, 2H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 7H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Un protón CH oscurecido por el pico de DMSO.

N-(5-(6-Etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)butanamida
INTC143

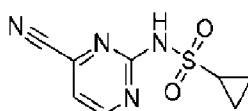


Preparado usando el método 2 que usa 5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-amina INTD33 (449 mg, 2,08 mmol) y 2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)butanoato de etilo INTC142 para proporcionar *N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)butanamida (rendimiento del 11 %) como un aceite incoloro. Tr 1,70 min (UPLC, ácida); m/z 604 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 3H), 6,79 - 6,74 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 1,00 - 0,96 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Intermedios de benzamida y pirimidina

Sulfonilación

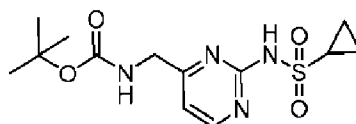
N-(4-Cianopirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC144



Preparado siguiendo el método C usando 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo, ciclopropanosulfonamida con Cs₂CO₃, tBuXPhos y [Pd(alil)Cl]₂ en dioxano para proporcionar *N*-(4-cianopirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (rendimiento del 88 %) como un sólido de color naranja pálido. Tr 0,70 min (UPLC ácida); m/z 225 (M)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,19 - 1,04 (m, 4H).

Reducción de nitrilo

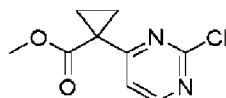
((2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo INTC145



A una suspensión de *N*-(4-cianopirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC144 (0,5 g, 2,23 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,973 g, 4,46 mmol) seguido de hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,029 g, 0,223 mmol). Luego se añadió NaBH₄ (0,675 g, 17,8 mmol) en porciones durante 30 minutos, cada porción solo se añadió una vez que la anterior había dejado de hacer efervescencia. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de *N*-(2-aminoetil)-1,2-etanodiamina (0,5 ml, 4,50 mmol) y se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo naranja resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases, se neutralizó la fase acuosa (pH 8) usando NH₄Cl sat. (ac, 50 ml) y el producto se extrajo usando EtOAc (50 ml). La fase acuosa se acidificó adicionalmente hasta pH 4 mediante la adición en porciones de HCl 1 M (ac). El producto se extrajo usando EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar ((2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (85 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 9 %) como un vidrio transparente incoloro; Tr 0,98 minutos (UPLC ácida); m/z 350 ($M+Na$)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,08 - 1,00 (m, 2H).

Alquilación

1-(2-Cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxilato de metilo INTC146

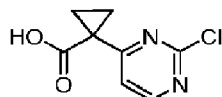


5 A una disolución de 2-(2-cloropirimidin-4-il)acetato de metilo (3 g, 16,08 mmol) en DMF (40 ml) se añadió NaOH (1,93 g, 48,2 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante 15 min a TA antes de añadir gota a gota 1,2-dibromoetano (2,77 ml, 32,2 mmol) y se dejó agitar a TA durante 3 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl sat. (ac, 100 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío.

10 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar 1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,78 g, 8,12 mmol, rendimiento del 51 %) como un aceite incoloro. Tr 1,05 min (UPLC, básica); *m/z* 213 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 1,59 (dt, J = 5,1, 2,9 Hz, 2H).

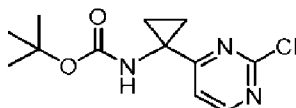
Hidrólisis

Ácido 1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxílico INTC147



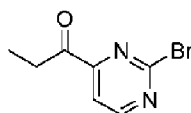
15 Preparado por el método J usando 1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxilato de metilo INTC146 para proporcionar ácido 1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxílico (rendimiento cuantitativo) como un sólido incoloro. Tr 0,83 min (UPLC ácida); *m/z* 199 (M+H)⁺ (ES⁺). No se registraron datos de RMN.

Curtius

(1-(2-Cloropirimidin-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo INTC148

25 A una disolución de ácido 1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropanocarboxílico INTC147 (1,85 g, 9,31 mmol) en *tert*-butanol (15 ml) y tolueno (15 ml) se añadieron sucesivamente Et₃N (1,49 ml, 10,3 mmol) y DPPA (2,23 ml, 9,78 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con NaHCO₃ sat. (ac, 50 ml) y EtOAc (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano) para proporcionar (1-(2-cloropirimidin-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (1,02 g, 3,33 mmol, rendimiento del 36 %) como un sólido incoloro. Tr 1,26 min (UPLC ácida); *m/z* 270 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,35 - 1,21 (m, 4H).

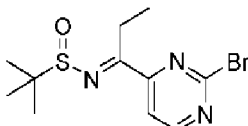
1-(2-Bromopirimidin-4-il)propan-1-ona INTC149



35 Se enfrió a -60 °C una disolución de 2-bromopirimidina (17,91 g, 113 mmol) en THF anhidro (150 ml). Se añadió gota a gota dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-uro de litio y magnesio 1 M (en THF/tolueno) (180 ml, 169 mmol) durante 1 h. La disolución resultante se agitó a -55 °C durante 3 h y luego se añadió gota a gota una disolución de *N*-metoxi-*N*-metilpropionamida (11 g, 94 mmol) en THF anhidro (20 ml) a la suspensión resultante. La mezcla de reacción se calentó a -40 °C y luego, después de 30 min, se dejó calentar lentamente desde -40 °C a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó cuidadosamente con la adición gota a gota de ácido cítrico al 5 % (ac, 80 ml). La mezcla se diluyó con salmuera (150 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y luego se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g, EtOAc al 0-10 %/*iso*-hexano) para proporcionar 1-(2-bromopirimidin-4-il)propan-1-ona (11,39 g, 50,8 mmol, 54 %

de rendimiento) como un sólido amarillo. Tr 1,74 min (HPLC básica); m/z 215 (^{79}Br M+H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

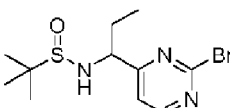
N-(1-(2-Bromopirimidin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC150



- 5 Se añadió $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (30,1 ml, 103 mmol) a una mezcla de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,3 g, 60,2 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,9 g, 48,7 mmol) y 1-(2-bromopirimidin-4-il)propan-1-ona INTC149 (11,5 g, 51,3 mmol). Luego se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó en THF (200 ml) y se trató gota a gota con salmuera (50 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se filtró sobre celite (80 g) eluyendo con THF (1 l). El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar *N*-(1-(2-bromopirimidin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,87 g, 39,6 mmol, rendimiento del 77 %) (una mezcla de isómeros E y Z) como un sólido amarillo pálido. Tr 1,79 y 2,12 min (HPLC básica); m/z 318 (^{79}Br M+H) $^+$ (ES $^+$). No se recopilaron datos de RMN.

Reducción de sulfoximas

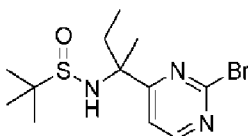
- 15 *N*-(1-(2-Bromopirimidin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC151



- Una disolución de *N*-(1-(2-bromopirimidin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC150 (10 g, 30,8 mmol) en THF (200 ml) y agua (2 ml) se enfrió a -50 °C (temperatura del baño externo) y luego se trató con borohidruro de sodio (1,2 g, 31,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se dejó calentar a TA. Después de 1 h se
- 20 añadió NaHCO_3 sat. (ac, 20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl 1 N (ac) y después se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 80 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(1-(2-bromopirimidin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,2 g, 20,9 mmol, 68 % de rendimiento) como una goma de color naranja, como una mezcla 1:3 de diastereómeros. Tr 1,63 y 1,77 min (HPLC básica); m/z 320 (M+H) $^+$ (ES $^+$). No se recopilaron datos de RMN.

- 25 Grignard para añadir en el segundo grupo R_4/R_5

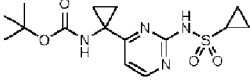
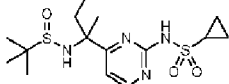
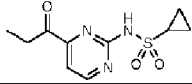
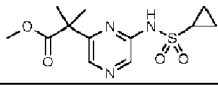
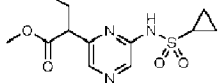
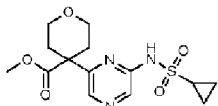
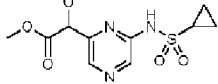
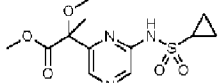
N-(2-(2-Bromopirimidin-4-il)butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC152

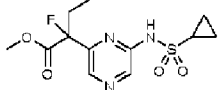
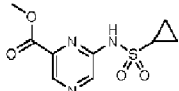
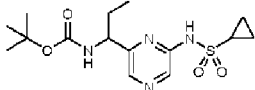


- A una disolución de *N*-(1-(2-bromopirimidin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC150 (100 mg, 0,314 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se añadió MeMgBr (0,13 ml, 0,38 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla
- 30 resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac, 50 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar *N*-(2-(2-bromopirimidin-4-il)butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,107 g, 0,321 mmol, rendimiento cuantitativo) como una goma transparente incolora, como un único diastereómero. Tr 1,95 min (HPLC ácida); m/z 332 (^{79}Br M + H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
- 35

Formación de sulfonamidas a partir de haluros aromáticos.

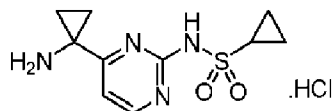
Tabla 12: Los siguientes intermedios se prepararon según el método C que se describe anteriormente.

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC153	(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopropil)carbamato de <i>tert</i> -butilo 	Método C usando INTC148, [UPLC ácida], 355 (1,11).	11,07 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,12 - 1,01 (m, 4H), 0,95 - 0,84 (m, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC154	<i>N</i> -(4-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)butan-2-il)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida 	Método C usando INTC152, [UPLC ácida], 375 (1,10).	11,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,16 - 0,99 (m, 4H), 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC155	<i>N</i> -(4-propionilpirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida 	Método C usando INTC149, [UPLC ácida 2], 256 (0,50).	No hay datos registrados	[Pd(allyl)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC125	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo 	Método C usando INTC116, [HPLC ácida], 300 (1,65).	11,04 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,23 - 1,00 (m, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC126	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)butanoato de metilo 	Método C usando INTC117, [HPLC ácida], 300 (1,62).	11,04 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC127	4-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo 	Método C usando INTC123, [HPLC ácida], 342 (1,45).	11,11 (s, 1H), 8,34 - 7,68 (m, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,09 - 0,85 (m, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC128	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metoxiacetato de metilo 	Método C usando INTC121, [HPLC ácida], 302 (1,25).	11,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 1H), 1,17 - 1,01 (m, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC129	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-2-metoxipropanoato de metilo 	Método C usando INTC122, [HPLC ácida], 316 (1,46).	11,14 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,18 - 0,99 (m, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTC130	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazi n-2-il)-2-fluorobutanoato de metilo 	Método C usando INTC124, [UPLC ácida], 318 (1,08).	11,29 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 1,24 - 1,00 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC170	6-(ciclopropanosulfonamido)pirazi n-2-carboxilato de metilo 	Método C usando SM comercial, [HPLC ácida], 258 (1,25).	11,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 1,26 - 1,18 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTC171	(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazi n-2-il)propil)carbamato de <i>tert</i> -butilo 	Método C usando INTC169, [HPLC ácida], 357 (1,89).	10,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	[Pd(allyl)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , dioxano

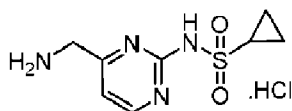
Desprotección: Boc

Hidrocloreto de *N*-(4-(1-aminociclopropil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC156



- 5 A una disolución de (1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo INTC153 (200 mg, 0,564 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (1,41 ml, 5,64 mmol) y la disolución resultante se agitó a TA durante 18 h. Se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar hidrocloreto de *N*-(4-(1-aminociclopropil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (164 mg, 0,564 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido ligeramente amarillo que se usó sin ninguna purificación adicional. Tr 0,39 min (UPLC ácida); m/z 255 (M+H)⁺ (ES⁺).
- 10 No se recopilaron datos de RMN.

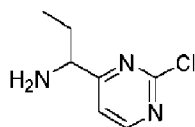
Hidrocloreto de *N*-(4-(aminometil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC157



- 15 Preparado como para INTC156 usando ((2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo INTC145 para proporcionar *N*-(4-(aminometil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida, HCl (70 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido amarillo pálido; Tr 0,13 min (UPLC ácida); m/z 229 (M+H)⁺ (ES⁺). No se recopilaron datos de RMN.

Desprotección de sulfoximina

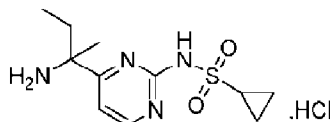
1-(2-Cloropirimidin-4-il)propan-1-amina INTC158



- 20 Una disolución de *N*-(1-(2-bromopirimidin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida INTC151 (7,2 g, 22,48 mmol) en THF (30 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (2,9 ml, 95 mmol) y MeOH (1,0 ml) y luego se agitó a TA durante 3 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío luego se basificó con NaHCO_3 sat. (ac, 100 ml). El producto se extrajo en DCM (3 x 80 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, (amoníaco 0,7 M/MeOH) al 0-10 %/DCM) para proporcionar 1-(2-cloropirimidin-4-il)propan-1-amina (1,34 g, 6,01 mmol, rendimiento del 27 %) como un aceite marrón claro. Tr 0,75 min (UPLC básica); m/z 172 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Intercambio de Br-Cl observado en la reacción.

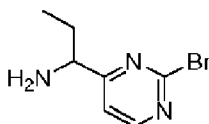
Hidrocloreto de *N*-(4-(2-aminobutan-2-il)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC159



Preparado como para INTC158 usando *N*-(4-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)butan-2-il)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC154 para proporcionar hidrocloreto de *N*-(4-(2-aminobutan-2-il)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. Tr 0,41 min (UPLC básica); m/z 271 (M+H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,79 - 8,51 (m, 4H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,19 - 0,99 (m, 4H), 0,84 - 0,68 (m, 3H).

Aminación reductora

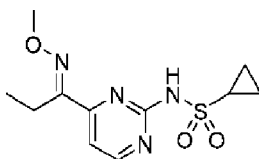
1-(2-Bromopirimidin-4-il)propan-1-amina INTC160



Una suspensión de ácido 2,2,2-trifluoroacético, sal de amoníaco (6,09 g, 46,5 mmol) y 1-(2-bromopirimidin-4-il)propan-1-ona INTC149 (500 mg, 2,32 mmol) en THF (20 ml, 244 mmol) se agitó a 45 °C durante 15 min para dar una disolución amarilla transparente, que se enfrió a TA. Se añadió más sal amoniacal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,8 g, 13,7 mmol). $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (985 mg, 4,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se redujo al vacío hasta aprox. 10 ml y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 2 M (ac, 2 x 50 ml). Luego, la fase orgánica se agitó con ácido Si-Tósico (10 g), se filtró, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y MeOH (2 x 50 ml) y se eluyó con NH_3 0,7 M en MeOH para proporcionar 1-(2-bromopirimidin-4-il)propan-1-amina (227 mg, 0,99 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite de color naranja. Tr 0,69 min (UPLC básica); m/z 216 (^{79}Br M + H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H), NH_2 no observado.

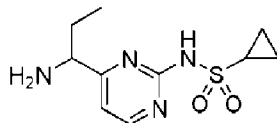
Formación de oxima

N-(4-(1-(Metoxiimino)propil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC161



Una suspensión de hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (170 mg, 2,04 mmol), *N*-(4-propionilpirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC155 (500 mg, 1,96 mmol) y piridina (0,35 ml, 4,33 mmol) en EtOH (4 ml) se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, luego se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1 M (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró sobre sílice (3 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar *N*-(4-(1-(metoxiimino)propil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (428 mg, 1,43 mmol, 70 % de rendimiento) como una goma amarilla. Tr 0,60 min (UPLC, básica 2); m/z 285 (M+H) $^+$ (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 7H).

N-(4-(1-Aminopropil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC162

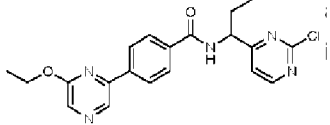


Una disolución de *N*-(4-(1-(metoxiimino)propil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (428 mg, 1,51 mmol) INTC161 en NH_3 7M en MeOH (4 ml) se trató con Pd-C al 10 % sobre carbón (10 mg) y se hidrogenó a 5 bar durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite eluyendo con DCM (30 ml) y luego se concentró al vacío para proporcionar *N*-(4-(1-aminopropil)pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida (380 mg, 1,19 mmol, rendimiento al 79 %) como un sólido blanquecino. Tr 0,44 min (HPLC básica); m/z 257 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). No se recopilaron datos de RMN.

Acoplamiento de amida HATU

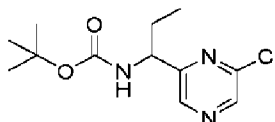
Tabla 13: Los siguientes intermedios se prepararon según el método 1 que se describe a continuación para la síntesis del compuesto de fórmula (I).

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (DMSO- d_6 a menos que se indique lo contrario)
INTC163	<i>N</i> -(1-(2-cloropirimidin-4-il)propil)-5-(6-etoxipirazin-2-il)picolinamida 	Método 1 usando INTC158 e INTD86, [UPLC ácida], 398 Isótopo ^{35}Cl (1,52).	9,44 - 9,39 (m, 1H), 9,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,10 - 4,96 (m, 1H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
INTC164	<i>N</i> -(1-(2-cloropirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida 	Método 1 usando INTC158 e INTD80, [UPLC ácida], 466 Isótopo ^{35}Cl (1,55).	9,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
INTC165	<i>N</i> -(1-(2-bromopirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC160 e INTD74, [HPLC ácida], 460 Isótopo ^{79}Br (2,44).	9,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
INTC166	<i>N</i> -(1-(2-cloropirimidin-4-il)propil)-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzamida 	Método 1 usando INTC158 e INTD75, [UPLC ácida], 422 Isótopo ^{35}Cl (1,47).	9,71 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
INTC167	<i>N</i> -(1-(2-cloropirimidin-4-il)propil)-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 1 usando INTC158 e INTD82, [UPLC ácida], 412 Isótopo ^{35}Cl (1,54).	9,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 3H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,48 - 5,34 (m, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

INTC	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d6 a menos que se indique lo contrario)
INTC168	<i>N</i> -(1-(2-cloropirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 1 usando INTC158 e INTD83, [UPLC ácida], 398 Isótopo ³⁵ Cl (1,45).	9,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 - 4,82 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

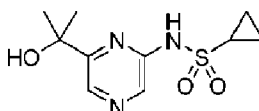
Benzamida Pirazinas

Curtius

(1-(6-Cloropirazin-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo INTC169

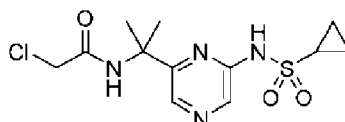
Preparado como para INTC148 usando ácido 2-(6-cloropirazin-2-il)butanoico comercial para proporcionar (1-(6-cloropirazin-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (rendimiento del 6 %) como un sólido incoloro. Tr 2,15 min (HPLC ácida); *m/z* 272 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (mezcla 4:1 de rotámeros) (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 1,85 - 1,57 (m, 2H), 1,37 (s, 9H, mayor), 1,22 (s, 9H, menor), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Grignard

N-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC172

Una disolución de 6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-carboxilato de metilo INTC170 (3,00 g, 11,7 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota MeMgBr (3,0 M en Et₂O) (18 ml, 54,0 mmol) durante 15 min y luego la mezcla de reacción se calentó a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se añadió con precaución HCl 1 M (ac, 60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre sílice (10 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar *N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida (340 mg, 1,30 mmol, 11 % de rendimiento) como una goma marrón. Tr 0,24 min (UPLC, ácida 2); *m/z* 258 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,14 - 1,02 (m, 4H).

Ritter

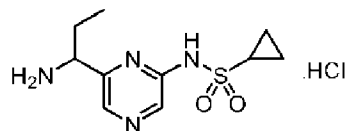
2-Cloro-*N*-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)acetamida INTC173

Una mezcla de *N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC172 (330 mg, 1,28 mmol) y 2-cloroacetamida (0,65 ml, 10,3 mmol) en AcOH (0,75 ml, 13,1 mmol) se enfrió en un baño de hielo antes de H₂SO₄ (0,82 ml, 15,4 mmol) se añadió gota a gota. Después la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. La disolución se vertió sobre agua helada (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre sílice (2 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-cloro-*N*-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)acetamida (100 mg, 0,294 mmol, 19 % de rendimiento) como una

goma amarilla. Tr 0,98 min (HPLC ácida); m/z 333 (^{35}Cl $\text{M}+\text{H}^+$) (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,14 - 1,03 (m, 4H).

Eliminación de boc

N-(6-(1-Aminopropil)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida.HCl INTC174



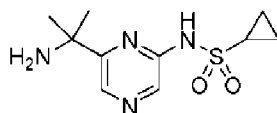
5

Preparado como para INTC156 usando (1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo INTC171 para proporcionar *N*-(6-(1-aminopropil)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida, HCl (85 mg, 0,276 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido incoloro. Tr 0,58 min (HPLC básica); m/z 257 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,77 - 8,66 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

10

Desprotección de tiourea

N-(6-(2-Aminopropan-2-il)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida INTC175



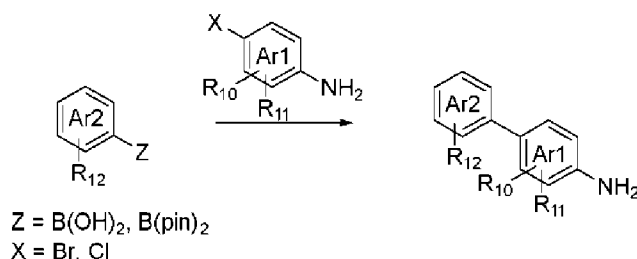
Una suspensión de 2-cloro-*N*-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)acetamida (100 mg, 0,30 mmol) INTC173 en EtOH (1,3 ml) se trató con tiourea (23 mg, 0,302 mmol) seguido de AcOH (0,35 ml, 6,11 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y luego se concentró al vacío. Luego se trató con cautela con NH_3 0,7 M en MeOH (5 ml) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (columna de 12 g, MeCN al 0-25 %/bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar *N*-(6-(2-aminopropan-2-il)pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida (63 mg, 0,23 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido incoloro. Tr 0,37 min (HPLC básica); m/z 257 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES $^+$). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,91 - 0,77 (m, 2H), 0,77 - 0,66 (m, 2H), no se observaron 3 $\times$ Hs intercambiables.

15

20

Preparación intermedia de amina

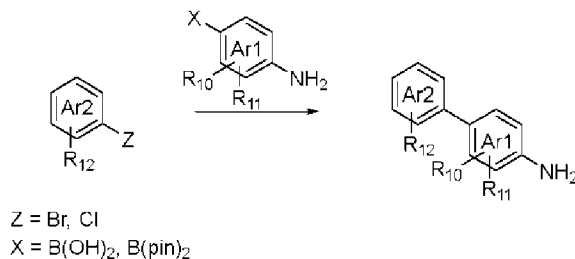
Método E: Acoplamiento de Suzuki de haloanilinas con boronatos heteroaromáticos



Una disolución de Ar1-X (1 eq) y Ar2-Z (1 eq) en disolvente (3 volúmenes) y base (2,5 eq) se desgasificó (N_2 , 5 min) y se calentó a 40 $^\circ\text{C}$, después de lo cual se añadió catalizador de Pd (3 % en moles) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente (N_2 , 5 min) antes de calentarse a 90 $^\circ\text{C}$ durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. En general, el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía en columna.

25

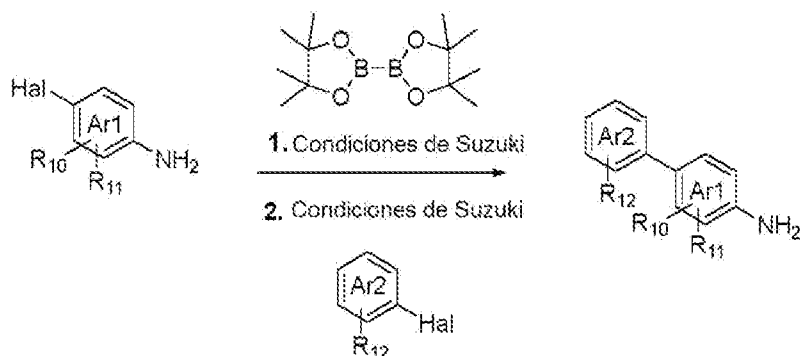
Método F: Acoplamiento de Suzuki de haluros heteroaromáticos con boronatos de anilina



30

Se añadió catalizador de Pd (5 % en moles) a una disolución desgasificada (N₂, 5 min) de Ar1-X (1 eq), Ar2-Z (1 eq) y base (3 eq, 6,85 mmol) en disolvente (3 volúmenes). Luego la disolución se desgasificó aún más (N₂, 5 min) y luego se calentó a 90 °C durante 2 horas y luego se dejó enfriar a TA. En general, el compuesto deseado se purificó mediante cromatografía en columna.

5 Método G: formación de boronato telescópico y acoplamiento de Suzuki

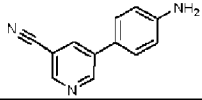
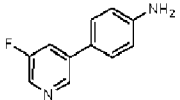
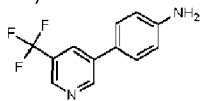
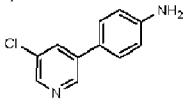
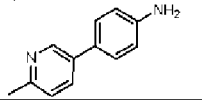
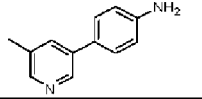
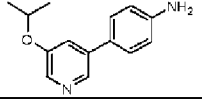
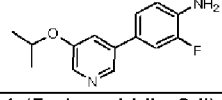
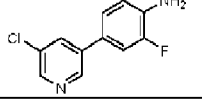
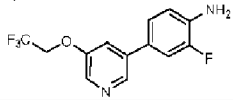


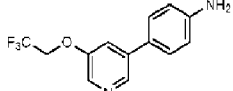
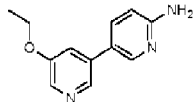
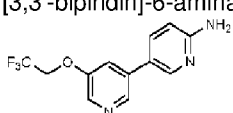
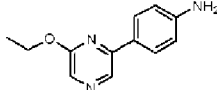
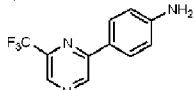
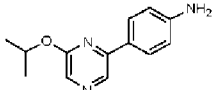
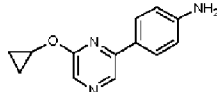
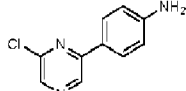
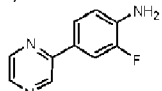
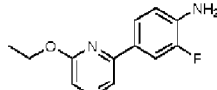
Se añadieron bispin (1,1 eq) y KOAc (4 eq) a Ar1-Hal (1 eq) en dioxano (5 volúmenes). La reacción se calentó a 60 °C y se desgasificó (N₂, 5 min). Se añadió PdCl₂(dppf) (5 % en moles) a la mezcla de reacción y la temperatura se aumentó a 90 °C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción a TA y se añadió una solución de Ar2-Hal (1 eq) en dioxano (3 volúmenes), seguido de una disolución de K₂CO₃ (4 eq) en agua (2 volúmenes). Luego se aumentó la temperatura a 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA, se realizó un tratamiento acuoso y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal.

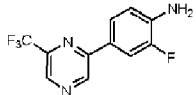
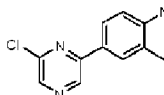
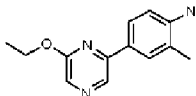
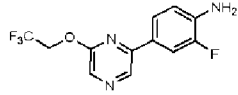
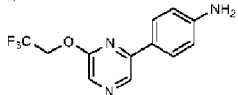
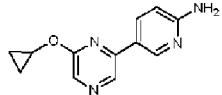
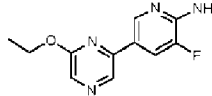
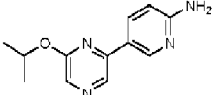
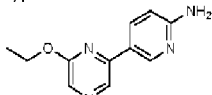
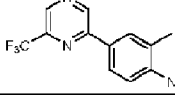
Anilinas

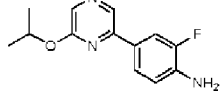
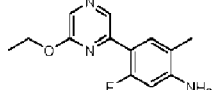
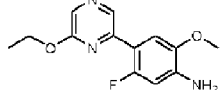
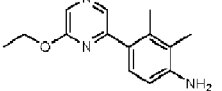
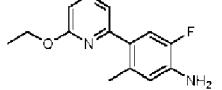
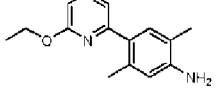
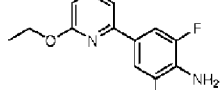
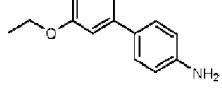
Tabla 14: Los siguientes intermedios se prepararon según los Métodos E, F o G.

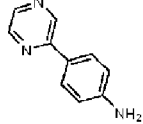
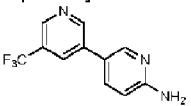
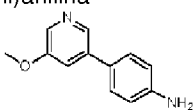
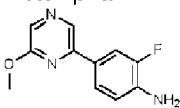
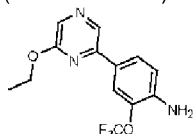
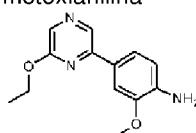
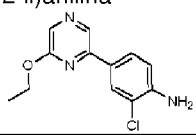
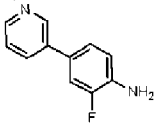
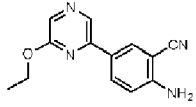
INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD1	4-(6-metoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 202, (1,63).	8,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 2H), 6,75 - 6,54 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).	PD(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN
INTD2	5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, [UPLC ácida], 241, (0,52).	9,52 - 9,41 (m, 1H), 8,95 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H).	PD(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , EtOH, tolueno
INTD3	3-(4-aminofenil)-5-(difluoro-l3-metoxi)piridina 	Método E, [UPLC básica], 237, (1,05).	8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,61 - 7,15 (m, 1H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 5,44 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD4	4-(5-etoxipiridin-3-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 215, (1,05).	8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano

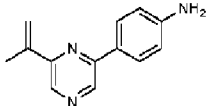
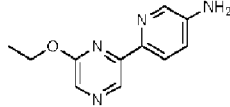
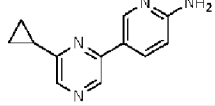
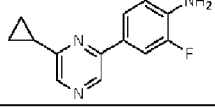
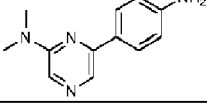
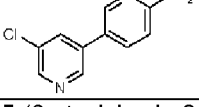
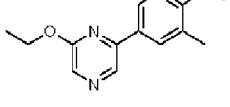
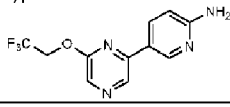
INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD5	5-(4-aminofenil)nicotinonitrilo 	Método E, [UPLC básica], 196, (0,89).	9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,91 - 8,79 (m, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 6,73 - 6,57 (m, 2H), 5,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD6	4-(5-fluoropiridin-3-il)anilina 	Método E, [HPLC básica], 189, (1,53).	8,69 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 10,9, 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 2H), 5,44 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD7	4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina 	Método E, [UPLC básica], 239, (1,21).	9,15 - 9,06 (m, 1H), 8,82 - 8,72 (m, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 5,50 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD8	4-(5-cloropiridin-3-il)anilina 	Método E, [UPLC básica], 205, (1,11).	8,79 - 8,74 (m, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 6,72 - 6,61 (m, 2H), 5,45 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD9	4-(6-metilpiridin-3-il)anilina 	Método E, [HPLC básica], 185, (1,43).	8,63 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (dt, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 6,70 - 6,58 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).	PD 170, K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD10	4-(5-metilpiridin-3-il)anilina 	Método E, [HPLC básica], 185, (1,47).	8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 6,72 - 6,52 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,33 (d, J = 0,8 Hz, 3H).	PD 170, K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD11	4-(5-isopropoxipiridin-3-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 229, (1,15).	8,41 - 8,30 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 6,72 - 6,59 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD12	2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 247, (1,25).	8,42 - 8,34 (m, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD13	4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluoroanilina 	Método E, [HPLC básica], 223, (1,9).	8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5, 8,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD14	2-fluoro-4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 287, (1,26).	8,61 - 8,50 (m, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 6,93 - 6,75 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,01 - 4,88 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD15	4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 269, (1,18).	8,55 - 8,41 (m, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 6,73 - 6,61 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,02 - 4,82 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD16	5'-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina 	Método F, [UPLC básica], 216, (0,88).	8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD17	5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina 	Método F, [UPLC básica], 270, (1,00).	8,57 - 8,46 (m, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,03 - 4,87 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD18	4-(6-etoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 216, (1,78).	8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PD(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN
INTD19	4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC ácida], 240, (1,92).	9,40 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 2H), 5,83 (s, 2H).	PD(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN
INTD20	4-(6-isopropoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básico], 230, (1,31).	8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 2H), 6,73 - 6,56 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,45 - 5,27 (m, 1H), 1,47 - 1,25 (m, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD21	4-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 228, (1,83).	8,19 - 8,02 (m, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 2H), 6,21 - 5,99 (m, 2H), 5,09-4,99 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 1H), 0,37 - 0,09 (m, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD22	4-(6-cloropirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 206, (1,75).	9,06 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 5,79 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD23	2-fluoro-4-(pirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 190, (0,84).	9,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 9,3, 8,4 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD24	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluoroanilina 	Método F, [UPLC básica], 234, (1,31).	8,66 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 - 7,63 (m, 2H), 6,93 - 6,75 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,54 - 4,34 (m, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano

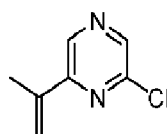
INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD25	2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 258, (2,13).	9,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 13,1, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD26	4-(6-cloropirazin-2-il)-2-metilánilina 	Método F, [UPLC básica], 220, (1,24).	9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 - 7,65 (m, 2H), 6,78 - 6,63 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD27	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metilánilina 	Método F, [UPLC básica], 230, (1,27).	8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 - 7,63 (m, 2H), 6,75 - 6,61 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,51 - 4,33 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,45 - 1,31 (m, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD28	2-fluoro-4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 288, (1,38).	8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,23 - 5,09 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD29	4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 270, (1,31).	8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,22 - 5,04 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD30	5-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, [UPLC básica], 229, (0,98).	8,81 - 8,64 (m, 2H), 8,18 - 8,00 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,37 (tt, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 0,94 - 0,69 (m, 4H).	PD(PPh ₃) ₄ , / Na ₂ CO ₃ , tolueno, EtOH
INTD31	5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-amina 	Método F, [HPLC básica], 235, (1,73).	8,72 (s, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 12,6, 1,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD32	5-(6-isopropoxipirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, [UPLC básica], 232, (1,09).	8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H).	PD(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , dioxano
INTD33	5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, [UPLC básica], 217, (0,98).	8,70 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), Cs ₂ CO ₃ , dioxano
INTD34	2-metil-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC ácida], 254 (2,14).	9,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD35	2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 248 (1,41).	8,64 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,45 - 5,28 (m, 1H), 1,46 - 1,24 (m, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD36	4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metilánilina 	Método G, [UPLC básica], 248 (1,36).	8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD37	4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metoxianilina 	Método G, [UPLC básica], 264 (1,37).	8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD38	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,3-dimetilanilina 	Método G, [UPLC básica], 244 (1,28).	8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD39	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluoro-5-metilánilina 	Método G, [HPLC ácida], 248 (2,41).	8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,24 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD40	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,5-dimetilanilina 	Método G, [HPLC ácida], 244 (2,22).	8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD41	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,6-difluoroanilina 	Método G, [HPLC ácida], 252 (2,41).	8,73 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD42	3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina 	Método F, [UPLC básica], 214 (1,39).	7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,1, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD43	4-(pirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC ácida], 172 (0,56).	9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 5,61 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD44	5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-amina 	Método F, [HPLC básica], 240 (1,59).	9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD45	4-(5-metoxipiridin-3-il)anilina 	Método E [UPLC ácida], 201 (0,91).	8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 6,71 - 6,62 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD46	2-fluoro-4-(6-metoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [UPLC básica], 220 (1,20).	8,68 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD47	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometoxi)anilina 	Método F, [HPLC básica], 246 (1,99).	8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD48	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metoxianilina 	Método F, [HPLC básica], 300 (2,38).	8,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD49	2-cloro-4-(6-etoxipirazin-2-il)anilina 	Método F, [HPLC básica], 250 (2,26).	8,66 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD50	2-fluoro-4-(piridin-3-il)anilina 	Método E, [UPLC básica], 189 (0,90).	8,82 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,0, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5, 8,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD51	2-amino-5-(6-etoxipirazin-2-il)benzonitrilo 	Método G, [HPLC básica], 241 (1,99).	8,70 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)	Catalizador, Base, Disolvente
INTD52	4-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)anilina 	Método F, usando INTD60 [HPLC básica], 212, (1,93).	8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 6,69 - 6,65 (m, 2H), 6,09 - 6,07 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,45 - 5,43 (m, 1H), 2,22 - 2,21 (m, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD53	6-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-3-amina 	Método E, [HPLC básica], 217, (1,60).	8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD54	5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, sin datos de LCMS	8,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD55	4-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluoroanilina 	Método F, sin datos de LCMS	8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 13,2, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD56	6-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirazin-2-amina 	Método F, [UPLC básica], 215, (1,02).	8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,11 (s, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD57	5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-amina 	Método E, [HPLC ácida], 205, (0,48).	8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano
INTD58	5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-metilpiridin-2-amina 	Método G, [UPLC ácida], 231, (1,07).	8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, dioxano, luego (ii) PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , dioxano
INTD59	5-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)piridin-2-amina 	Método F, [UPLC básica], 271, (1,11).	8,84 - 8,80 (m, 1H), 8,79 - 8,75 (m, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 6,62 - 6,52 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,23 - 5,06 (m, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , dioxano

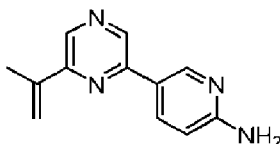
2-Cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirazina INTD60



5 Una disolución de 2,6-dicloropirazina (1,0 g, 6,71 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,13 g, 6,72 mmol) en dioxano (60 ml) se trató con K₂CO₃ 2M (ac, 8,4 ml, 16,8 mmol) y luego se desgasificó (N₂, 5

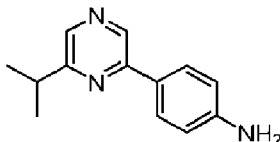
min) y se calentó a 40 °C. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (274 mg, 0,336 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente (N₂, 5 min) antes de que la reacción se calentara a 70 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a TA y luego se trató con HCl 1 M (ac, 40 ml) y EtOAc (40 ml). Esta se pasó a través de celite, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron sobre sílice (4 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-15 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirazina (1,0 g, 3,75 mmol, rendimiento del 56 %) como una goma marrón; Tr 1,96 min (HPLC ácida); m/z ninguno observado. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 6,11 - 6,08 (m, 1H), 5,55 - 5,52 (m, 1H), 2,16 - 2,14 (m, 3H).

5-(6-(Prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina INTD61



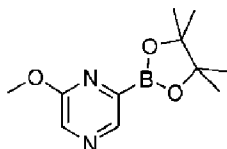
Una disolución de 2-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirazina INTD60 (1 g, 3,75 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,65 g, 7,50 mmol) en dioxano (60 ml) se trató con K₂CO₃ 2M (ac, 7,5 ml, 15,00 mmol) y luego se desgasificó (N₂, 5 min) y se calentó a 40 °C. Se añadió aducto PdCl₂(dppf)-DCM (0,306 g, 0,375 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente (N₂, 5 min) y la reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a TA y luego se concentró (hasta aproximadamente 10 ml). Luego se trató con HCl 1 M (ac, 37,5 ml) y EtOAc (40 ml) y se filtró sobre celite eluyendo con EtOAc (50 ml). Se dividieron las fases y se descartó la fase orgánica. Luego la fase acuosa se llevó a pH 10 mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron sobre sílice (5 g) y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 30-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 5-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-amina (320 mg, 1,43 mmol, rendimiento del 38 %) como un sólido blanquecino; Tr 0,98 min (HPLC ácida); m/z 213 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,78 - 8,75 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,12 - 6,09 (m, 1H), 5,48 - 5,45 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

4-(6-Isopropilpirazin-2-il)anilina INTD62



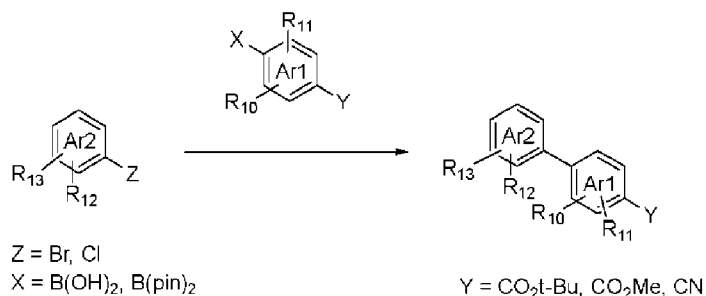
Una disolución de 4-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)anilina INTD52 (380 mg, 1,44 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó usando el aparato de hidrogenación de flujo H-Cube (Pd al 10 %/C, 30 x 4 mm, hidrógeno total, 25 °C, 1 ml/min). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 4-(6-isopropilpirazin-2-il)anilina (296 mg, 1,37 mmol, rendimiento del 95 %) como un aceite naranja; Tr 1,74 min (HPLC básica); m/z 214 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,08 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

2-Metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina INTD63



A una disolución de 2-bromo-6-metoxipirazina (500 mg, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron sucesivamente bispin (739 mg, 2,91 mmol) y KOAc (1,04 g, 10,58 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (N₂), y se añadió el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (108 mg, 0,132 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, EtOAc al 0-50 %/*iso*-hexano). El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina (281 mg, 0,845 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido de color tostado pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

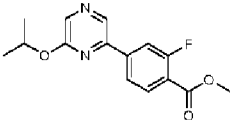
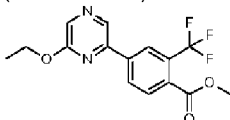
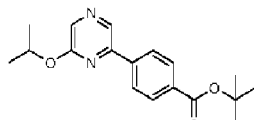
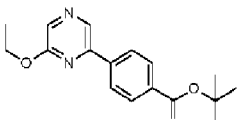
Método K: acoplamiento Suzuki



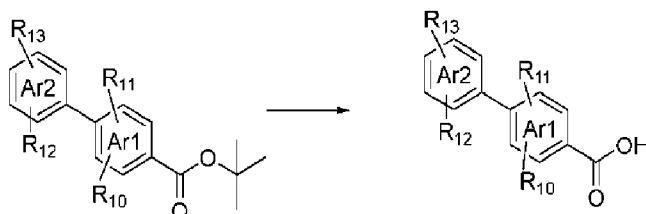
Una disolución de ácido borónico (1 eq.), haluro de arilo (1,05 eq.) y Cs_2CO_3 (3 eq.) en una mezcla de dioxano (40 volúmenes) y agua (6 volúmenes) se desgaseificó (N_2 , 5 min). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 % en moles) y la reacción se desgaseificó adicionalmente (N_2) antes de calentarse a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite antes de realizar un tratamiento acuoso, seguido de purificación mediante cromatografía en fase normal.

Tabla 15: Los siguientes intermedios se prepararon según el Método K. Todos los haluros de arilo están disponibles comercialmente.

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ^1H RMN (DMSO- d_6 a menos que se indique lo contrario)
INTD64	4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzoato de <i>tert</i> -butilo 	Usando Ar2Br , [HPLC ácida], 324 (2,78).	9,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,03 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 8,61 - 8,41 (m, 1H), 8,22 - 7,83 (m, 4H), 1,58 (s, 9H).
INTD65	4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzoato de <i>tert</i> -butilo 	Usando Ar2Cl , [HPLC ácida], sin ionización (2,83).	9,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).
INTD66	4-(5-cloropiridin-3-il)benzoato de metilo 	Usando Ar2Cl , [HPLC ácida], 247 Isótopo ^{35}Cl , (2,20).	8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,35 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).
INTD67	2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzoato de metilo 	Usando Ar2Cl [HPLC ácida], 300 (2,30).	No se registró ^1H RMN.
INTD68	4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo 	Usando Ar2Br [HPLC ácida], 266 Isótopo ^{35}Cl (2,20).	No se registró ^1H RMN.
INTD69	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo 	Usando Ar2Cl , [UPLC ácida], 277 (1,53).	8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

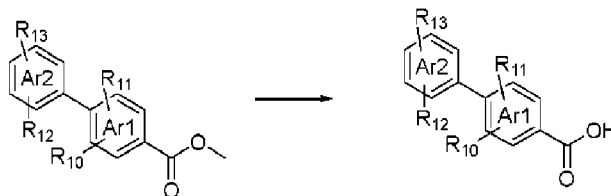
INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTD70	2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzoato de metilo 	Usando Ar2Cl, [UPLC ácida], 291 (1,63).	8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 - 7,94 (m, 3H), 5,43 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
INTD71	4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo 	Usando Ar2Cl, [UPLC ácida], 327 (2,59)	9,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 2H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 - 4,41 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
INTD72	4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzoato de <i>tert</i> -butilo 	Usando Ar2Cl, [UPLC ácida], 315 (1,97).	8,86 (s, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 3H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 5,41 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
INTD73	4-(6-etoxipirazin-2-il)benzoato de <i>tert</i> -butilo 	Usando Ar2Cl, [HPLC ácida], 301 (2,89).	8,87 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 2H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Método L: Desprotección de éster con TFA



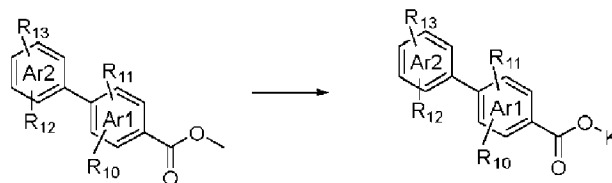
- 5 Se trató una disolución del éster (1 eq.) en DCM (20 volúmenes) con TFA (10 eq.) y se agitó a TA durante 3 h. Luego la mezcla de reacción se concentró y se hizo azeótropo con MeOH y MeCN. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional.

Método M: Desprotección de éster con base



- 10 Se trató una disolución del éster (1 eq.) en una mezcla de THF/MeOH (4/1 volúmenes) con LiOH (2,2-6 eq.) y se agitó entre TA y 50 °C durante entre 3 h y 18 h. Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío luego se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Los productos se usaron directamente en la siguiente etapa sin realizar ninguna purificación adicional.

Método N: formación de sal de potasio

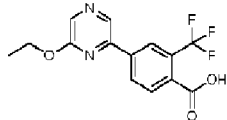
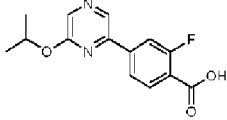
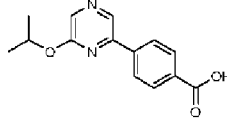
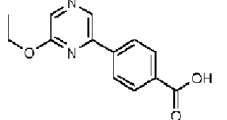


Se trató una disolución del éster (1 eq.) en THF (4 volúmenes) con TMSOK (1 eq.) y se agitó a TA durante 2 h antes de que las mezclas de reacción se filtraran y se lavaran con *iso*-hexanos. Los productos se usaron directamente en la siguiente etapa sin realizar ninguna purificación adicional.

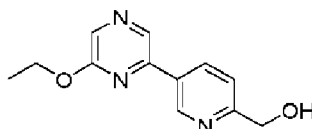
5

Tabla 16: Los siguientes intermedios se prepararon según los métodos L-N.

INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTD74	Ácido 4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzoico 	Método M, usando INTD69, [HPLC ácida], 263 (2,07).	13,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
INTD75	Ácido 4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzoico 	Método L, usando INTD65, [UPLC ácida], 269 (1,33).	13,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,42 - 8,20 (m, 2H), 8,20 - 8,00 (m, 2H).
INTD76	4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorobenzoato de potasio 	Método N, usando INTD68, [HPLC ácida], 251 Isótopo de ³⁵ Cl, se ioniza como ácido libre, (1,88).	8,91 - 8,85 (m, 1H), 8,63 - 8,54 (m, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H).
INTD77	Ácido 4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzoico 	Método L, usando INTD64, [HPLC ácida], 268 (2,01).	13,12 (s, 1H), 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 2H), 8,04 - 7,86 (m, 2H).
INTD78	2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzoato de potasio 	Método N, usando INTD67 [HPLC ácida], 286 se ioniza como ácido libre, (2,01).	9,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H).
INTD79	4-(5-cloropiridin-3-il)benzoato de potasio 	Método N, usando INTD66, [UPLC ácida], 234 Isótopo ³⁵ Cl, se ioniza como ácido libre, (1,18).	8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,72 - 7,55 (m, 2H).

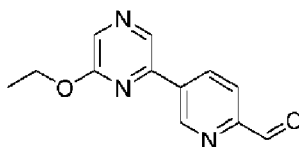
INTD	Nombre/Estructura	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
INTD80	Ácido 4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzoico 	Método M, usando INTD71, [UPLC ácida], 313 (2,30)	13,75 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
INTD81	Ácido 2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzoico 	Método M, usando INTD70, [HPLC ácida], 277 (2,24).	13,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 - 7,87 (m, 3H), 5,43 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
INTD82	Ácido 4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzoico 	Método L, usando INTD72, [UPLC ácida], 259 (1,40).	13,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 3H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 5,43 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
INTD83	Ácido 4-(6-etoxipirazin-2-il)benzoico 	Método L, usando INTD73, [UPLC ácida], 245 (1,29)	13,15 (v. br. s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

(5-(6-Etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)metanol INTD84



- 5 Una suspensión de (5-bromopiridin-2-il)metanol (1,00 g, 5,32 mmol), Bispin (1,5 g, 5,91 mmol) y KOAc (1,6 g, 16,0 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 30 °C, luego se desgasificó (N₂). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,217 g, 0,266 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C, tras lo cual se añadió 2-cloro-6-etoxipirazina (900 mg, 5,68 mmol), Cs₂CO₃ (3,47 g, 10,6 mmol) y agua (5 ml). La mezcla se desgasificó (N₂), después se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,217 g, 0,266 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente (N₂). Luego se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente (hasta aproximadamente 5 ml), luego se absorbió con agua (20 ml) y EtOAc (50 ml) y se pasó a través de celite, eluyendo con EtOAc (20 ml). Luego las fases se diluyeron con agua (20 ml) y se repartieron. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre sílice (5 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar (5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)metanol (675 mg, 2,86 mmol, rendimiento del 54 %) como un sólido marrón. Tr 1,24 min (HPLC, ácida); m/z 232 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 - 9,09 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

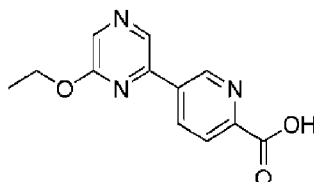
5-(6-Etoxipirazin-2-il)picolinaldehído INTD85



- 20 Una disolución de (5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)metanol INTD84 (375 mg, 3,18 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se trató con dióxido de manganeso (3 g, 34,5 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a TA, luego se filtró a través de celite y

se concentró sobre sílice (4 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice (cartucho de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar 5-(6-etoxipirazin-2-il)picolinaldehído (309 mg, 1,32 mmol, rendimiento del 42 %) como un sólido incoloro. Tr 1,85 min (HPLC, ácida); m/z 230 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,55 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,73 (ddd, J = 8,1, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 4,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ácido 5-(6-etoxipirazin-2-il)picolínico INTD86

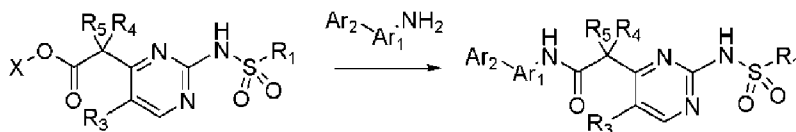


Una disolución de 5-(6-etoxipirazin-2-il)picolinaldehído INTD85 (302 mg, 1,32 mmol) en DMF (5 ml) se trató con oxona (1,02 g, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se filtró. Luego, el filtrado se absorbió en EtOAc (10 ml) y se calentó a 40 °C para proporcionar una suspensión que fluía libremente. Luego se trató gota a gota con *iso*-hexanos (10 ml), se enfrió a TA y se filtró para proporcionar ácido 5-(6-etoxipirazin-2-il)picolínico (240 mg, 0,93 mmol, rendimiento del 71 %) como un sólido incoloro. Tr 1,45 min (HPLC, ácida); m/z 246 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 9,46 - 9,38 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación de ejemplos

Formación de amida

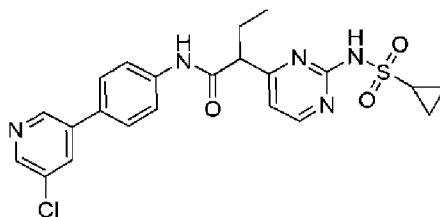
Método 1: acoplamiento de amida usando HATU



A una suspensión agitada del ácido o la sal de potasio (1 eq, X= H o K) y DIPEA (6 eq) en DMF (15 vol) se le añadió la anilina (1 eq) y HATU (1,5 eq). La reacción se agitó a TA durante 18 h y luego se concentró al vacío. Se añadieron MeOH y NaOH 2 M (ac). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró al vacío. La fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M (ac) y el producto se extrajo en DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa o normal o una combinación de ambas.

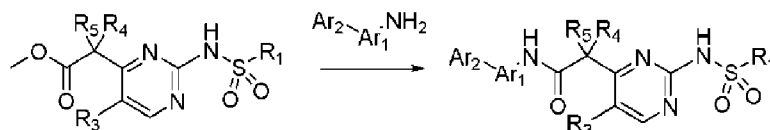
N-(4-(5-Cloropiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida P1



4-(5-Cloropiridin-3-il)anilina INTD8 (0,117 g, 0,573 mmol) y HATU (0,327 g, 0,859 mmol) se añadieron a una suspensión agitada de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio INTC37 (0,265 g, 0,573 mmol) y DIPEA (0,60 ml, 3,44 mmol) en DMF (6 ml).

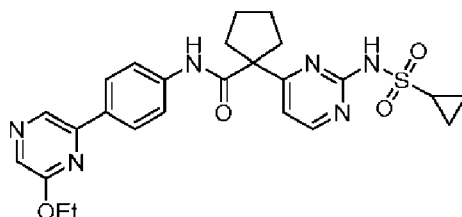
La reacción se agitó a TA durante 18 h y luego se concentró al vacío. El material bruto se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH 2 M (ac) (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró al vacío. La fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl 1 M (ac) (40 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) seguido de cromatografía en RP Flash C18 (MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida (0,158 g, 0,318 mmol, rendimiento del 56 %) como un sólido blanco. Tr 1,36 min; m/z 472 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 - 8,48 (m, 2H), 8,22 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 4H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 1,03 - 0,84 (m, 5H).

Método 2: acoplamiento de amida mediado por AlMe_3 a partir de éster



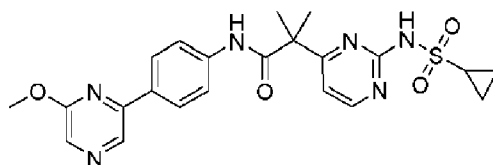
A una disolución enfriada con hielo de anilina (2 eq) en tolueno (40 volúmenes) se añadió AlMe_3 (2,0 M en heptano, 2 eq). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego a TA durante 10 min. A esta disolución se añadió éster (1 eq) en una porción y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con MeOH (10 volúmenes). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se diluyó en una mezcla de DCM/MeOH (10 volúmenes), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa o normal.

1-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)ciclopentanocarboxamida P2



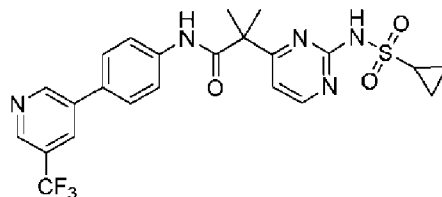
A una disolución enfriada con hielo de 4-(6-etoxipirazin-2-il)anilina INTD18 (0,099 g, 0,461 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió AlMe_3 (2,0 M en tolueno) (0,307 ml, 0,615 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego a TA durante 20 min. A esta disolución se le añadió 1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopentanocarboxilato de metilo INTC29 (0,1 g, 0,307 mmol) en una porción y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 °C durante 3 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH (2 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se diluyó en MeOH (50 ml), se filtró a través de celite (5 g) y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (MeCN al 25-75%/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)ciclopentanocarboxamida (0,053 g, 0,099 mmol, rendimiento del 32 %) como un sólido blanco. Tr 1,59 min (UPLC, ácida); m/z 509 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,33 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 - 8,46 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,17 - 6,96 (m, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,95 - 0,80 (m, 2H).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida P3



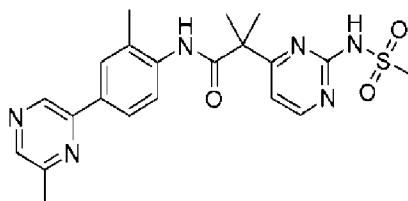
Se añadió 4-(6-metoxipirazin-2-il)anilina INTD1 (101 mg, 0,501 mmol) a una disolución enfriada con hielo de AlMe_3 (2 M en heptano) (0,33 ml, 0,668 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos y luego a TA durante 10 min. Se añadió 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo INTC21 (100 mg, 0,334 mmol) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con MeOH (10 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se diluyó con una mezcla de DCM/MeOH (10 ml, 1:1), se filtró a través de celite y se eliminó el disolvente para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida (37 mg, 0,077 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido beige pálido. Tr 2,03 min (HPLC ácida); m/z 469 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,27 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 2H).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)propanamida P4



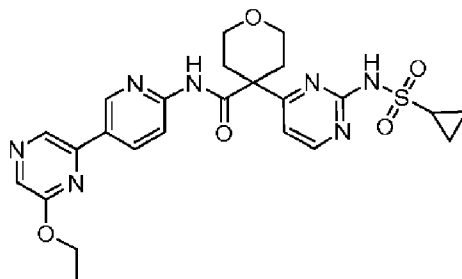
A una disolución enfriada con hielo de 4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina INTD7 (0,119 g, 0,501 mmol) en tolueno (4 ml) y THF (2 ml) se añadió AlMe_3 (2,0 M en heptano) (0,334 ml, 0,668 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego a TA durante 10 minutos. A esta disolución se añadió 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanoato de metilo INTC21 (0,1 g, 0,334 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 h en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con MeOH. Después de agitar durante 20 min, la mezcla se diluyó en una mezcla de DCM/MeOH, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (MeCN al 5-75%/agua, ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)propanamida (0,109 g, 0,205 mmol, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco. Tr 2,17 (HPLC ácida); m/z 506 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,28 - 9,11 (m, 1H), 8,98 - 8,84 (m, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 1H), 8,50 - 8,37 (m, 1H), 7,95 - 7,71 (m, 4H), 7,28 - 7,12 (m, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,13 - 0,95 (m, 2H), 0,91 - 0,69 (m, 2H).

2-Metil-N-(2-metil-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida P5



A una disolución enfriada con hielo de 4-(6-cloropirazin-2-il)-2-metil-anilina INTD26 (0,549 mmol, 121 mg) en tolueno (2 ml) se añadió AlMe_3 (0,55 ml, 1,098 mmol, 2,0 M en heptano). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego a TA durante 10 min. A esta disolución se añadió 2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanoato de metilo INTC19 (100 mg, 0,366 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 90 °C durante 2 h. Las reacciones se enfriaron a 0 °C, se añadió HCl 1 M (5 ml) y los residuos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (MeCN al 0-100 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-metil-N-(2-metil-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida (78,9 mg, 0,170 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Tr 1,74 (HPLC, ácida); m/z 441 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 9,07 - 8,99 (m, 2H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

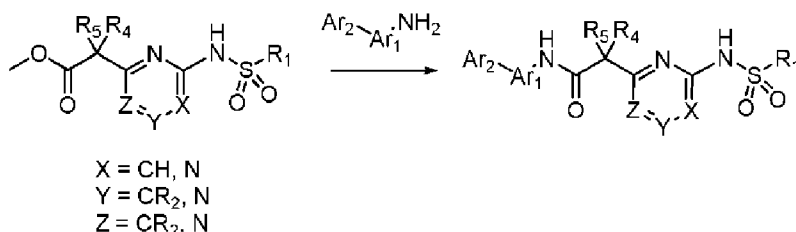
4-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida P115



A una disolución de 5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-amina INTD33 (0,14 g, 0,66 mmol) en tolueno (3,0 ml, 28,2 mmol) a 0 °C se añadió AlMe_3 (0,66 ml, 1,32 mmol, 2,0 M en heptano). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y luego durante 10 min a TA. 4-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo INTC53 (0,15 g, 0,44 mmol) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1 h, después se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo usando más EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de

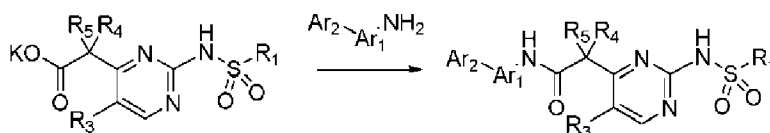
sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para producir 4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (0,022 g, 0,040 mmol, rendimiento del 9 %) como un sólido blanco. Tr 1,31 min (UPLC, ácida); *m/z* 526 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,31 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,25 -2,17 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H).

Método 2b: acoplamiento de amida mediado por DABALMe₃ a partir de éster



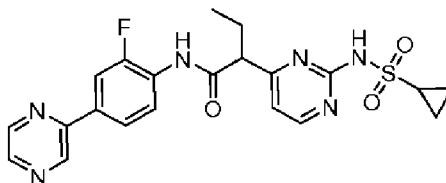
A una disolución de éster (1 eq) y anilina (1,5 eq) en tolueno (30 volúmenes) se añadió DABAL-Me₃ (1,5 eq) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl 1 M (ac, 20 volúmenes). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 volúmenes). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (ac, 2 x 10 volúmenes), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa o normal.

Método 3: acoplamiento de amida a partir de sal de potasio usando T3P



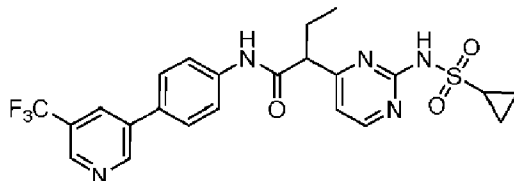
Se añadió piridina (10 eq) seguida de T3P (50 % en peso en DMF, 2 eq) a una disolución agitada de amina (1,1 eq) y 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio (1 eq.) en DMF (16 volúmenes). La reacción resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío luego se diluyó con NH₄Cl (ac. sat.) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa o normal.

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida P6



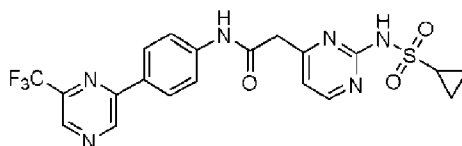
Se añadió T3P (50 % en peso en DMF) (1,120 ml, 1,546 mmol) a una suspensión agitada de 2-fluoro-4-(pirazin-2-il)anilina INTD23 (154 mg, 0,773 mmol), 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio INTC37 (250 mg, 0,773 mmol) y piridina (0,313 ml, 3,87 mmol) en DMF (1 ml). La reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua (5 ml) y se filtró el precipitado recién formado. El producto se recuperó disolviéndolo en DCM (10 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 20-50 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida (32 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 9 %) como un polvo incoloro. Tr 1,15 min (UPLC ácida); *m/z* 457 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,26 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 5H).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)butanamida P7



Se añadió T3P (50 % en peso en DMF) (0,78 ml, 1,082 mmol) a una suspensión agitada de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de potasio INTC37 (250 mg, 0,541 mmol) y 4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)anilina INTD7 (129 mg, 0,541 mmol) en piridina (0,13 ml, 1,623 mmol) y DMF (3 ml). La reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con NH₄Cl saturado (ac) (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM), seguido de cromatografía en RP Flash C18 (MeCN al 15-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)butanamida (19 mg; 0,036 mmol; rendimiento del 7 %). Tr 1,44 (UPLC, ácida); m/z 506 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 1,01 - 0,89 (m, 5H).

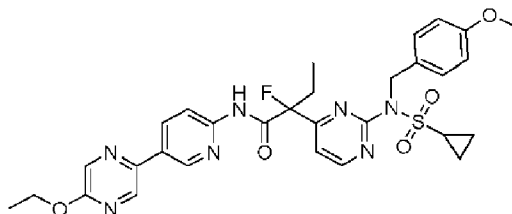
2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida P8



Se añadió T3P (50 % en peso en DMF) (0,343 ml, 0,474 mmol) a una suspensión agitada de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetato de potasio INTC39 (100 mg, 0,237 mmol), 4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)anilina INTD19 (56,7 mg, 0,237 mmol) y piridina (0,096 ml, 1,185 mmol) en DMF (1 ml). La reacción resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua (5 ml) y el precipitado recién formado se filtró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) seguido de HPLC preparativa (MeCN al 5-95 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida (10 mg, 0,021 mmol, 9 % de rendimiento) como un polvo amarillo. Tr 1,31 min (UPLC, ácida); m/z 479 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) observado como una mezcla de tautómeros δ 12,81 (s, 1H, menor), 11,24 (s, 1H, mayor), 10,95 (s, 1H, menor), 10,58 (s, 1H, mayor), 10,09 (s, 1H, menor), 9,58 (s, 1H, mayor), 9,57 (s, 1H, menor), 9,09 (s, 1H, mayor), 9,06 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,24 - 8,13 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,85 - 7,79 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H, mayor), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H, menor), 5,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H, menor), 5,06 (s, 1H, menor), 3,89 (s, 2H, mayor), 3,28 - 3,22 (m, 1H, mayor), 2,73 - 2,65 (m, 1H, menor), 1,13 - 0,90 (m, 2 x 4H, mayor y menor).

Método 4: acoplamiento de amida a partir de sal de litio usando T3P

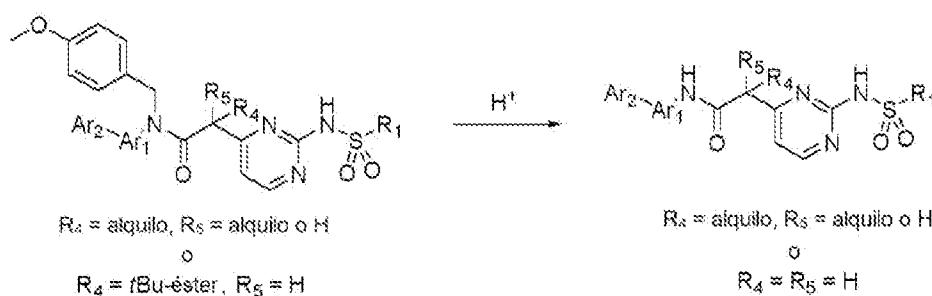
N-(5-(6-Etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(N-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida INTD51



A una disolución de 2-fluoro-2-(2-(N-(4-metoxibencil)ciclopropano-sulfonamido)pirimidin-4-il)butanoato de litio INTC50 (0,50 g, 1,17 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió 5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-amina INTD33 (0,30 g, 1,40 mmol) seguido de piridina (0,57 ml, 7,01 mmol) y T3P (50 % en peso en DMF) (1,69 ml, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se calentó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió más T3P (50 % en peso en DMF) (0,5 ml, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl sat. (ac, 45 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración, lavando con agua (2 x 20 ml). El precipitado amarillo resultante se disolvió en DCM (30 ml) y MeOH (30 ml) y se concentró sobre sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-60 %/iso-hexano) para proporcionar N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(N-(4-

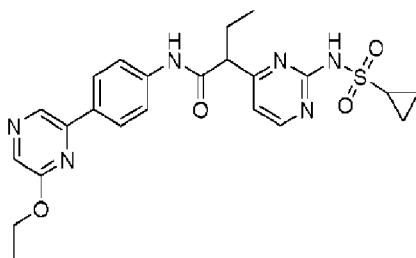
metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida (0,274 g, 0,433 mmol, rendimiento del 37 %) como un aceite incoloro. Tr 1,84 min (UPLC, ácida); m/z 622 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,88 - 8,81 (m, 2H), 8,52 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 2H), 0,96 - 0,92 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Método 5: formación de NH-amida a través de la desprotección y/o descarboxilación de amidas



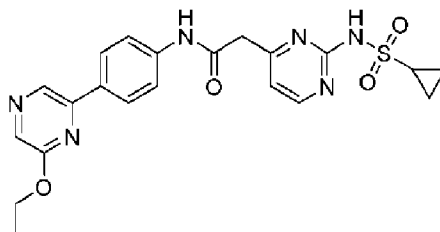
A una disolución de la amida protegida en DCM se añadió una mezcla de TFA (88 eq) y ácido trifílico (1-6 eq) y la mezcla se dejó agitando a TA durante 18-36 h y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o mediante cromatografía RP.

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida P105



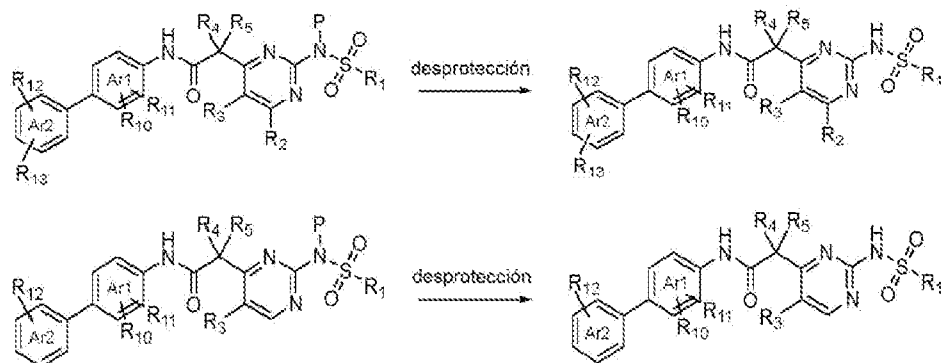
Una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-N-(4-metoxibencil)butanamida INTC46 (0,18 g, 0,299 mmol) en una mezcla de TFA (2 ml, 26,0 mmol) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 18 h. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. A la reacción se añadió ácido trifílico (0,027 ml, 0,299 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó en HCl 1 N (ac) (20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó (separador de fases) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (columna de 24 g, MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida (0,02 g, 0,041 mmol, rendimiento del 14 %) como un sólido blanco. Tr 2,23 min (HPLC ácida); 483 (M+H)⁺ (ES⁺).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)acetamida P18

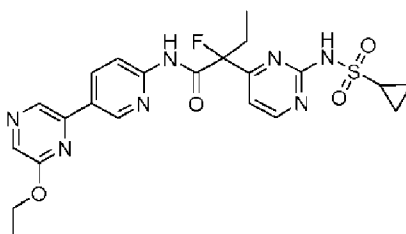


A una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-((4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)(4-metoxibencil)amino)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo INTC47 (0,1 g, 0,148 mmol) a una mezcla de TFA (1 ml, 12,98 mmol) y DCM (20 ml) se añadió ácido trifílico (0,039 ml, 0,445 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. Se añadió más ácido trifílico (0,039 ml, 0,445 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)acetamida (0,03 g, 0,063 mmol, rendimiento del 42 %) como un sólido amarillo pálido. Tr 1,98 min (HPLC, ácida); m/z 455 (M+H)⁺ (ES⁺).

Método 6: Desprotección de sulfonamida



2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida P112



- 5 Se añadió TFA (0,28 ml, 3,70 mmol) a una disolución en agitación de *N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(*N*-(4-metoxibencil)ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida INTC51 (115 mg, 0,185 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida (77 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido blanco. Tr 2,28 min (HPLC, ácida); *m/z* 502 (*M*+*H*)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 10,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 - 0,92 (m, 7H).

- 15 El racemato P112 se separó mediante HPLC preparativa quiral usando una columna Diacel Chiralpak IC (20 % de EtOH en [4:1 heptano:cloroformo (0,2 % de TFA):]) para producir:

P112 Enantiómero 1 No se asignó la estereoquímica del producto (P113)

- 20 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida; Tr 2,28 min (HPLC ácida); *m/z* 502 (*M*+*H*)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 10,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 - 0,89 (m, 7H).

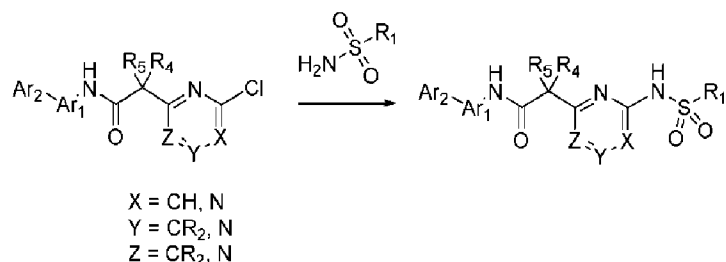
El producto se analizó mediante HPLC con el método Quiral IC3; Tr = 10,47 min, 100 % de ee a 254 nm.

P112 Enantiómero 2 No se asignó la estereoquímica del producto (P114)

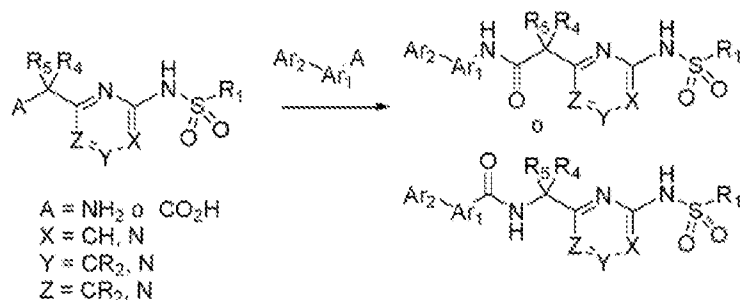
- 25 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida; Tr 2,28 min (HPLC ácida); *m/z* 502 (*M*+*H*)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 10,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,39 - 3,25 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25 - 0,88 (m, 7H).

El producto se analizó mediante HPLC con el método Quiral IC3 Tr = 14,24 min, 100 % de ee a 254 nm.

Método 7: Sulfonilación a partir de cloruro aromático

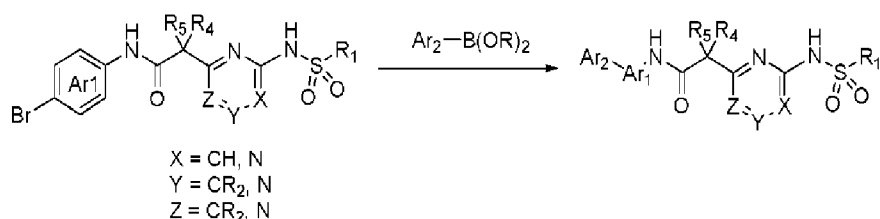


Se disolvieron el intermedio 2-cloroheteroaromático (1 eq), la sulfonamida (1,2 eq) y la base (2 eq) en dioxano (40 volúmenes). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se rellenó con N_2 x 3) luego se añadió catalizador (10 % en moles). La mezcla resultante se calentó en nitrógeno a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con NH_4Cl sat. (ac, 80 volúmenes) y DCM (80 volúmenes). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con más DCM (2 x 80 volúmenes). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal o tritución usando un disolvente adecuado.

Método 8: acoplamiento de amida usando 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina

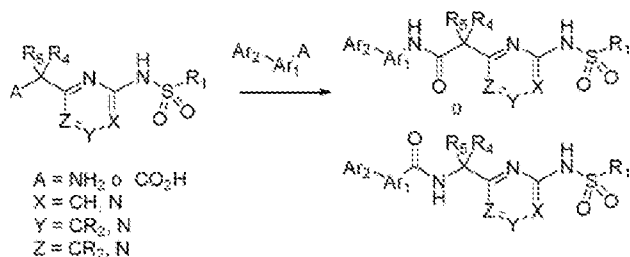
Se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2 eq) a una disolución de ácido carboxílico (1 eq) en DCM (20 volúmenes). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en DCM (20 volúmenes) antes de la adición de piridina (2 ml) seguido de la adición de la amina apropiada (1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se realizó un tratamiento acuoso y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa o tritución en un disolvente apropiado.

Método 9: Suzuki ArBr



A una suspensión de $\text{Ar}_1\text{-Br}$ (1 eq) en dioxano (10 volúmenes) se añadió ácido o éster arilborónico (1 eq) y una disolución de K_2CO_3 (2 eq) en agua (5 volúmenes). La suspensión resultante se desgasificó (N_2 , 5 min). Se añadió aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ u otro catalizador apropiado (10 % en moles) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción a TA. Se realizó un tratamiento acuoso y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa o tritución en un disolvente apropiado.

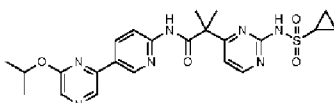
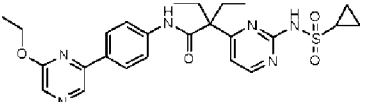
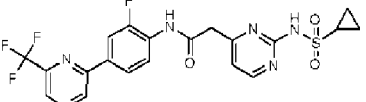
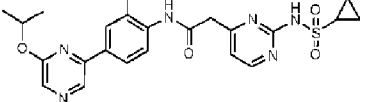
Método 10: T3P con ácido libre

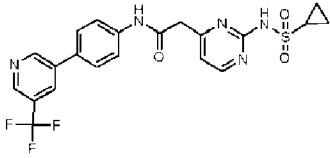
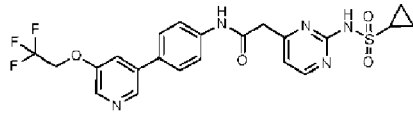
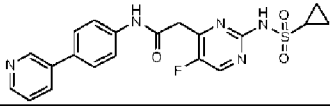
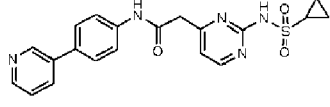
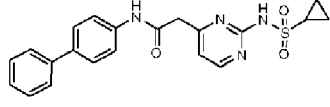


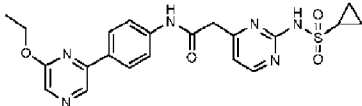
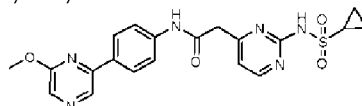
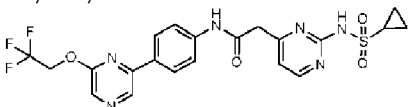
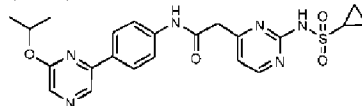
Se añadió piridina (10 eq) seguida de T3P (50 % en peso en DMF, 2 eq) a una disolución en agitación de amina (1,1 eq) y ácido carboxílico (1 eq) en DMF (16 volúmenes). La reacción resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío luego diluido con NH₄Cl (ac. sat.) y se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa o normal.

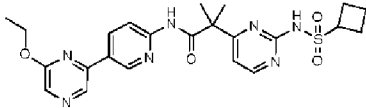
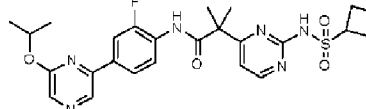
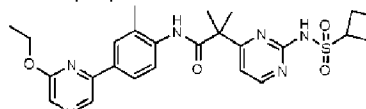
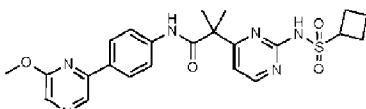
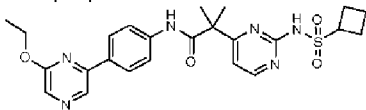
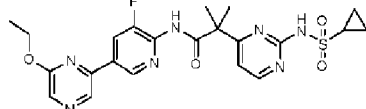
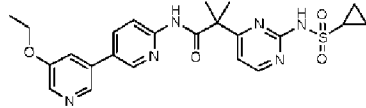
5

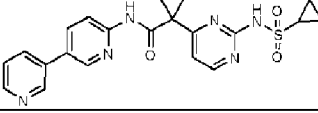
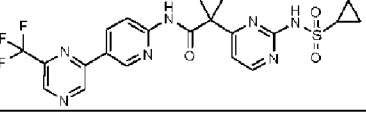
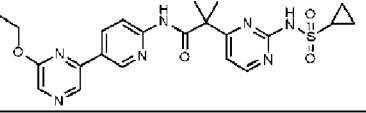
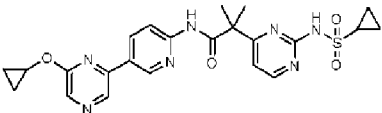
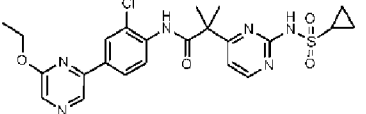
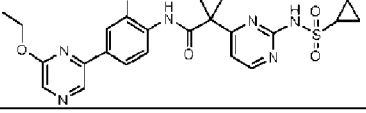
Tabla 17: Métodos de preparación y datos de caracterización de los ejemplos P9-P115, P117-P225

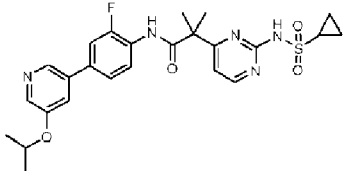
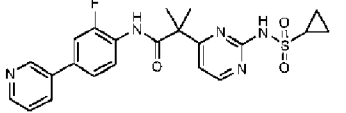
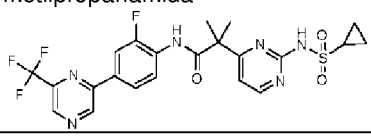
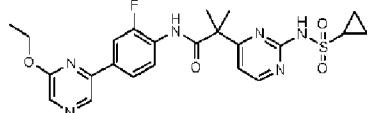
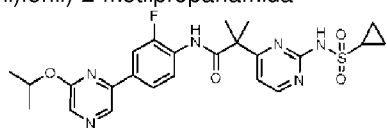
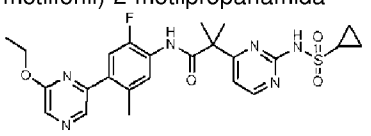
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P9	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2: usando INTC21 e INTD32 [HPLC ácida], 498, (2,28)	11,23 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,03 - 8,97 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,34 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,40 - 1,37 (m, 6H), 1,04 - 0,98 (m, 2H), 0,81 - 0,74 (m, 2H).
P10	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-etilbutanamida 	Método 2 usando INTC27 e INTD18, [UPLC ácida], 511, (1,57)	11,27 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,12 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 8H).
P11	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 2 usando INTC33 e INTD25, [HPLC ácida], 497, (2,09)	12,77 (s, 1H, menor), 11,24 (s, 1H, mayor), 10,98 (s, 1H, menor), 10,37 (s, 1H, mayor), 9,81 (s, 1H, menor), 9,64 (s, 1H, mayor), 9,63 (s, 1H, menor), 9,14 (s, 1H, mayor), 9,12 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H, menor), 8,24 (t, J = 8,3 Hz, 1H, mayor), 8,17 - 8,04 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,85 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,34 (s, 1H, menor), 4,00 (s, 2H, mayor), 3,30 - 3,23 (m, 1H, mayor), 2,71 - 2,61 (m, 1H, menor), 1,15 - 0,88 (m, 2x4H, mayor y menor).
P12	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 2 usando INTC33 e INTD35, [HPLC ácida], 487, (2,17)	12,79 (s, 1H, menor), 11,23 (s, 1H, mayor), 10,95 (s, 1H, menor), 10,29 (s, 1H, mayor), 9,74 (s, 1H, menor), 8,81 (s, 1H, mayor), 8,80 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H, mayor), 8,23 (t, J = 8,5 Hz, 1H, menor), 8,19 (s, 1H, mayor), 8,17 (s, 1H, menor), 8,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H, mayor), 8,06 - 7,93 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H, mayor), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H, menor), 5,84 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H, menor), 5,47 - 5,38 (m, 2 x 1H, mayor y menor), 5,31 (s, 1H, menor), 3,98 (s, 2H, mayor), 3,26 (s, 1H, mayor), 2,69 - 2,62 (m, 1H, menor), 1,39 (dd, J = 6,2, 1,9 Hz, 2 x 6H, mayor y menor), 1,13 - 0,90 (m, 2 x 4H, mayor y menor).

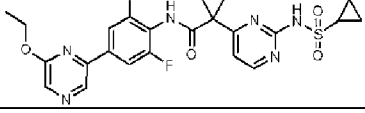
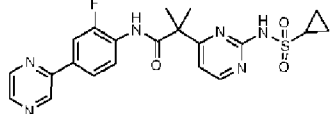
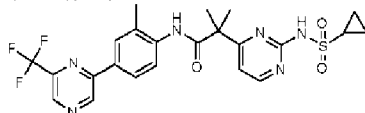
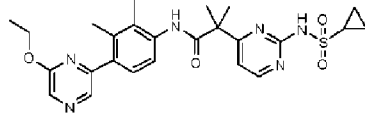
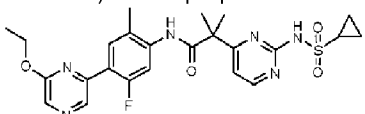
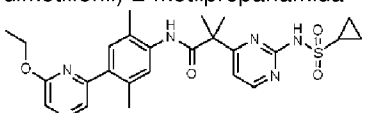
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P13	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 3 usando INTC39 e INTD7, [UPLC ácida], 478, (1,27)	12,82 (s, 1H, menor), 11,25 (s, 1H, mayor), 10,92 (s, 1H, menor), 10,47 (s, 1H, mayor), 9,98 (s, 1H, menor), 9,23 - 9,19 (m, 2 × 1H, mayor y menor), 8,95 - 8,90 (m, 2 × 1H, mayor y menor), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H, mayor), 8,46 - 8,41 (m, 2 × 1H, mayor y menor), 7,89 - 7,81 (m, 2 × 2H, mayor y menor), 7,80 - 7,74 (m, 2 × 2H, mayor y menor), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H, mayor), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H, menor), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,04 (s, 1H, menor), 3,87 (s, 2H, mayor), 3,28 - 3,22 (m, 1H, mayor), 2,70 - 2,65 (m, 1H, menor), 1,13 - 0,90 (m, 2 × 4H, mayor y menor).
P14	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 2 usando INTC33 e INTD15, [HPLC ácida], 508, (1,87)	12,83 (s, 1H, menor), 11,26 (s, 1H, mayor), 10,89 (s, 1H, menor), 10,43 (s, 1H, mayor), 9,96 (s, 1H, menor), 8,59 (t, J = 2,2 Hz, 2 × 1H, mayor y menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,35 (dd, J = 4,6, 2,8 Hz, 2 × 1H, mayor y menor), 7,83 - 7,68 (m, 2 × 5H, mayor y menor), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,88 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,05 (s, 1H, menor), 5,01 - 4,94 (m, 2 × 2H, mayor y menor), 3,87 (s, 2H, mayor), 3,30 - 3,23 (m, 1H, mayor), 2,71 - 2,62 (m, 1H, menor), 1,13 - 0,89 (m, 2 × 4H, mayor y menor).
P15	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 1 usando INTC40 y una anilina comercial, [UPLC ácida], 428, (0,68)	11,36 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 1H), 8,60 - 8,42 (m, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 4H), 7,55 - 7,38 (m, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,99 - 0,88 (m, 2H).
P16	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 2 usando INTC33 y una anilina comercial, [HPLC básica], 410, (1,20)	12,82 (s, 1H, menor), 11,22 (s, 2 × 1H, mayor y menor), 10,42 (s, 2 × 1H, mayor y menor), 9,92 (s, 1H, menor), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 8,60 - 8,50 (m, 4H), 8,11 - 8,01 (m, 3H), 7,80 - 7,67 (m, 11H), 7,46 (ddd, J = 7,3, 4,8, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H, menor), 5,87 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,03 (s, 1H, menor), 3,86 (s, 2H, mayor), 3,29 - 3,22 (m, 1H, mayor), 3,18 (s, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H, menor), 1,13 - 1,06 (m, 2H, mayor), 1,05 - 0,98 (m, 2H, menor), 0,98 - 0,88 (m, 2 × 2H, mayor y menor).
P17	N-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)acetamida 	Método 2, usando INTC33 y una anilina comercial, [HPLC básica], 409, (1,84)	12,84 (s, 1H, menor), 11,19 (s, 2H, mayor), 10,37 (s, 1H, mayor), 9,89 (s, 1H, menor), 8,59 - 8,53 (m, 1H, mayor), 7,71 - 7,40 (m, 2 × 8H, mayor y menor), 7,38 - 7,28 (m, 2 × 1H, mayor y menor), 7,19 - 7,13 (m, 1H, mayor), 6,94 - 6,87 (m, 1H, menor), 5,90 - 5,82 (m, 1H, menor), 5,04 (s, 1H, menor), 3,86 (s, 2H, mayor), 3,30 - 3,14 (m, 1H, mayor), 2,69 - 2,61 (m, 1H, menor), 1,14 - 0,88 (m, 2 × 4H, mayor y menor).

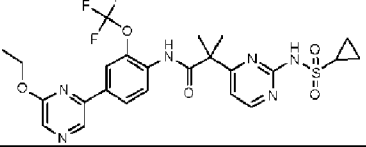
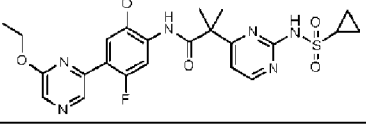
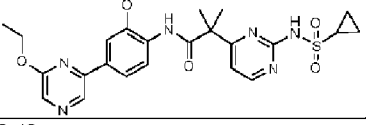
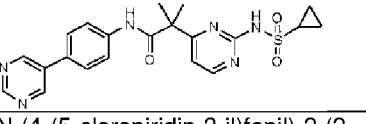
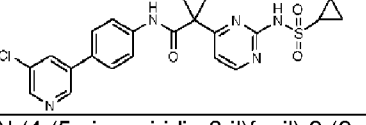
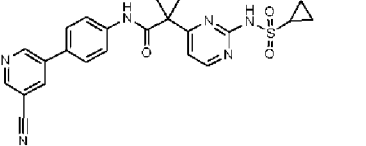
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P18	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 3 usando INTC39 e INTD18, o Método 5 usando INTC47, [UPLC ácida], 455, (1,26)	12,83 (s, 1H, menor), 11,23 (s, 1H, mayor), 10,91 (s, 1H, menor), 10,49 (s, 1H, mayor), 10,01 (s, 1H, menor), 8,77 (s, 1H, mayor), 8,76 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H, mayor), 8,19 (s, 1H, mayor), 8,17 (s, 1H, menor), 8,13 - 8,06 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,79 - 7,73 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H, mayor), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,05 (s, 1H, menor), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2 x 2H, mayor y menor), 3,87 (s, 2H, mayor), 3,28 - 3,22 (m, 1H, mayor), 2,71 - 2,65 (m, 1H, menor), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 2 x 3H, mayor y menor), 1,13 - 0,90 (m, 2 x 4H, mayor y menor).
P19	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 2, usando INTC33 e INTD11, [HPLC ácida], 441, (1,83)	12,83 (s, 1H, menor), 11,24 (s, 1H, mayor), 10,91 (s, 1H, menor), 10,50 (s, 1H, mayor), 10,02 (s, 1H, menor), 8,79 (s, 1H, mayor), 8,78 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,22 (s, 1H, mayor), 8,20 (s, 1H, menor), 8,16 - 8,09 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,79 - 7,73 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,88 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,06 (s, 1H, menor), 4,02 (s, 2 x 3H, mayor y menor), 3,88 (s, 2H, mayor), 3,30 - 3,21 (m, 1H, mayor), 2,70 - 2,62 (m, 1H, menor), 1,14 - 0,88 (m, 2 x 4H, mayor y menor).
P20	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 2, usando INTC33 e INTD29, [HPLC ácida], 509, (2,12)	12,84 (s, 1H, menor), 11,24 (s, 1H, mayor), 10,92 (s, 1H, menor), 10,51 (s, 1H, mayor), 10,04 (s, 1H, menor), 8,94 (s, 1H, mayor), 8,92 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,38 (s, 1H, mayor), 8,36 (s, 1H, menor), 8,20 - 8,14 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,79 - 7,75 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,89 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,24 - 5,15 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 5,06 (s, 1H, menor), 3,88 (s, 2H, mayor), 3,29 - 3,22 (m, 1H, mayor), 2,70 - 2,63 (m, 1H, menor), 1,12 - 0,91 (m, 2 x 4H, mayor y menor).
P21	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 2, usando INTC33 e INTD20, [HPLC ácida], 469, (2,12)	12,84 (s, 1H, menor), 11,24 (s, 1H, mayor), 10,91 (s, 1H, menor), 10,49 (s, 1H, mayor), 10,02 (s, 1H, menor), 8,74 (s, 1H, mayor), 8,73 (s, 1H, menor), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 8,13 (s, 1H, mayor), 8,11 (s, 1H, menor), 8,11 - 8,05 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,78 - 7,72 (m, 2 x 2H, mayor y menor), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H, mayor), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H, menor), 5,88 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, menor), 5,46 - 5,36 (m, 2 x 1H, mayor y menor), 5,06 (s, 1H, menor), 3,88 (s, 2H, mayor), 3,29 - 3,21 (m, 1H, mayor), 2,70 - 2,61 (m, 1H, menor), 1,42 - 1,35 (m, 2 x 6H, mayor y menor), 1,13 - 0,90 (m, 2 x 4H, mayor y menor).

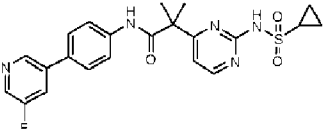
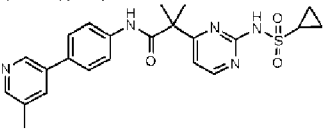
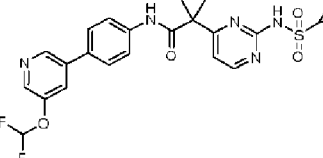
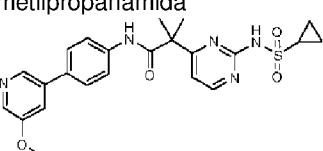
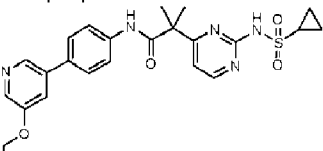
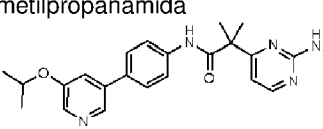
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P22	2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC24 e INTD33, [HPLC ácida], 498, (2,24)	11,15 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 - 8,51 (m, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
P23	2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC24 e INTD35, [HPLC ácida], 529, (2,48)	11,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 6H);
P24	2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metilfenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC24 e INTD27, [HPLC ácida], 511, (2,31)	11,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 5H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
P25	2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC24 e INTD1, [HPLC ácida], 483, (2,18)	11,11 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 6H), 0,89 - 0,82 (m, 2H),
P26	2-(2-(ciclobutanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC24 e INTD18, [HPLC básica], 497, (2,33)	11,14 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
P27	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD31, [UPLC ácida], 502, (1,27)	11,28 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,99 - 8,97 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).
P28	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD16, [UPLC ácida], 483, (1,09)	11,25 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,72 - 8,68 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,83 - 0,73 (m, 2H).

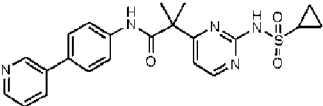
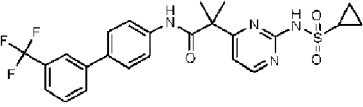
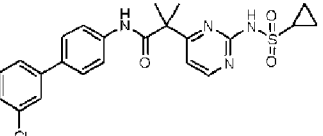
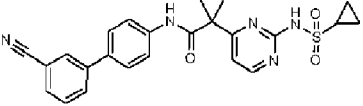
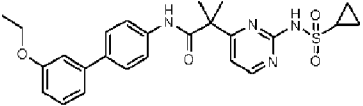
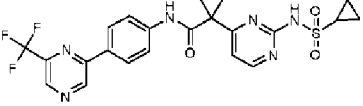
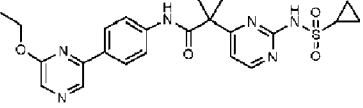
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P29	N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial, [HPLC ácida], 439, (1,29)	11,25 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,70 - 8,67 (m, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 2H), 8,22 - 8,08 (m, 3H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,83 - 0,71 (m, 2H).
P30	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)propanamida 	Método 2 usando INTC21 e INTD2, [UPLC ácida], 508, (1,41)	11,24 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,21 - 9,02 (m, 2H), 8,69 - 8,49 (m, 2H), 8,36 - 8,19 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,07 - 0,91 (m, 2H), 0,83 - 0,71 (m, 2H).
P31	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD33, [UPLC ácida], 484, (1,37)	11,25 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,09 - 8,98 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 2H), 0,83 - 0,70 (m, 2H).
P32	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD30, [UPLC ácida], 496, (1,39)	11,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,55 - 8,49 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,06 - 0,94 (m, 2H), 0,92 - 0,68 (m, 6H).
P33	N-(2-cloro-4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD49, [UPLC ácida], 517, (1,53)	11,30 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 2H), 1,03 - 0,95 (m, 2H).
P34	N-(2-ciano-4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD51, [UPLC ácida], 508, (1,45)	11,28 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 - 1,08 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 2H).

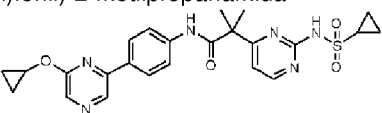
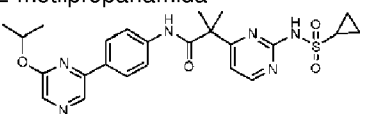
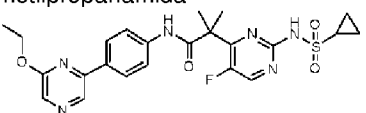
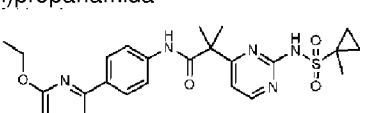
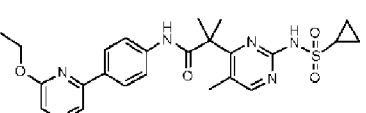
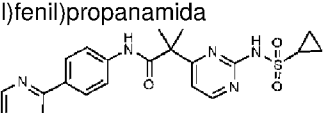
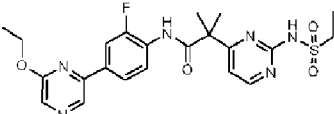
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P35	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD12, [UPLC ácida], 514, (1,25)	11,52 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,53 (m, 4H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 1,00 - 0,89 (m, 2H).
P36	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD50, [HPLC ácida], 456, (1,37)	11,41 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,97 - 8,90 (m, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 2H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,02 - 0,90 (m, 2H).
P37	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD25, [UPLC ácida], 525, (1,47)	11,30 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 1,03 - 0,92 (m, 2H).
P38	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD24, [UPLC ácida], 501, (1,46)	11,32 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 - 8,51 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,47 - 1,32 (m, 3H), 1,18 - 1,05 (m, 2H), 1,03 - 0,91 (m, 2H).
P39	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD35, [UPLC ácida], 515, (1,54)	11,33 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,51 - 5,33 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 2H).
P40	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD39, [UPLC ácida], 515, (1,46)	11,29 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P41	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,6-difluorofenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD41, [UPLC ácida], 519, (1,42)	11,29 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,10 - 0,99 (m, 2H).
P42	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD23, [UPLC ácida], 457, (1,14)	11,30 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,67 - 8,56 (m, 2H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 2H).
P43	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(2-metil-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD34, [UPLC ácida], 521, (1,45)	11,28 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,12 - 9,05 (m, 2H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 2H).
P44	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD38, [UPLC ácida], 512, (1,39)	11,28 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,08 - 0,99 (m, 2H).
P45	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD36, [UPLC ácida], 515, (1,50)	11,29 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,65 - 8,55 (m, 2H), 8,25 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,42 - 1,35 (m, 3H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 1,03 - 0,97 (m, 2H).
P46	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2,5-dimetilfenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD40, [UPLC ácida], 511, (1,44)	11,28 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 - 1,09 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H).

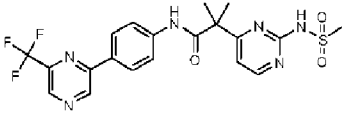
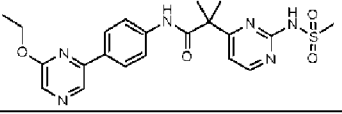
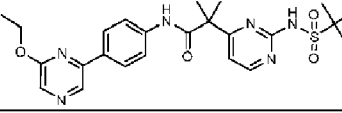
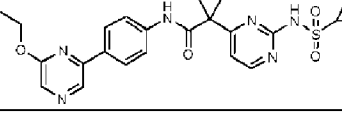
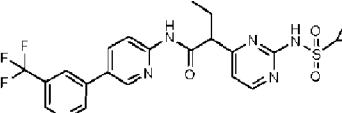
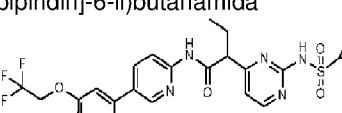
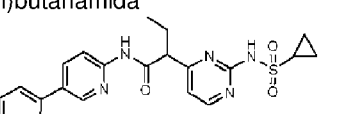
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P47	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD47, [UPLC ácida], 567, (1,59)	11,28 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).
P48	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD37, [UPLC ácida], 531, (1,59)	11,36 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,43 - 1,36 (m, 3H), 1,13 - 1,08 (m, 2H), 1,00 - 0,94 (m, 2H).
P49	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metoxifenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD48, [UPLC ácida], 513, (1,48)	11,34 (s, 1H), 8,86 - 8,81 (m, 2H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,99 - 0,91 (m, 2H).
P50	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial, [UPLC ácida], 439, (1,04)	11,25 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,17 - 9,09 (m, 3H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 4H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,77 (m, 2H). 1 protón intercambiable no observado.
P51	N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD8, [UPLC ácida], 472, (1,36)	11,30 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,23 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 4H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,85 - 0,75 (m, 2H).
P52	N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD5, [HPLC ácida], 463, (2,46)	11,34 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 2H).

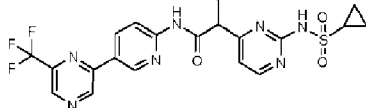
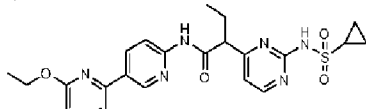
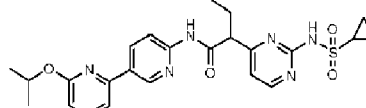
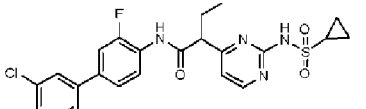
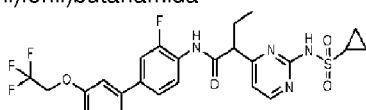
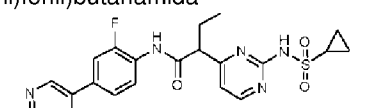
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P53	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD6, [UPLC ácida], 456, (1,25)	11,30 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,88 - 8,76 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,76 (s, 4H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H).
P54	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD10, [HPLC ácida], 452, (1,26)	11,29 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 4H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 2H).
P55	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD3, [UPLC ácida], 504, (1,32)	11,29 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 4H), 7,34 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H).
P56	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD45, [HPLC ácida], 468, (1,89)	11,34 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 4H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,88 - 0,75 (m, 2H).
P57	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD4, [UPLC ácida], 482, (1,06)	11,29 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 4H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 2H), 0,88 - 0,75 (m, 2H).
P58	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD11, [UPLC ácida], 496, (1,16)	11,34 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,87 - 0,73 (m, 2H).

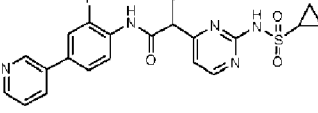
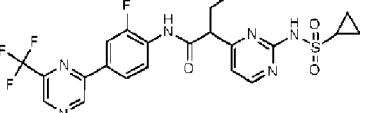
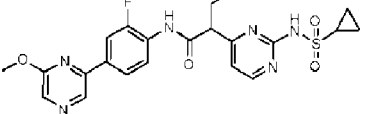
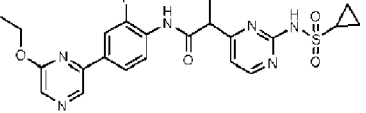
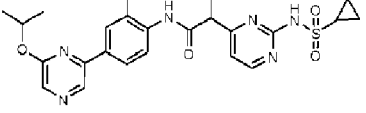
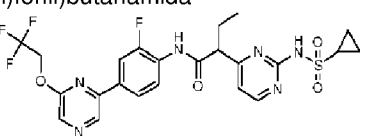
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P59	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial; [HPLC ácida], 438, (1,28)	9,44 (s, 1H), 8,89 - 8,85 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 4H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,89 - 0,73 (m, 2H).
P60	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial; UPLC ácida], 505, (1,65)	11,25 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 6H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,06 - 0,98 (m, 2H), 0,82 - 0,75 (m, 2H).
P61	N-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial; [UPLC ácida], 471, (1,63)	11,26 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 3H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H).
P62	N-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 y una anilina comercial; [UPLC ácida], 463, (1,42)	11,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 5H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H).
P63	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD42, [UPLC ácida], 481, (1,58)	11,26 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 2H).
P64	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD19, [HPLC ácida], 507, (2,25)	11,27 (s, 1H), 9,59 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,06 - 0,98 (m, 2H), 0,85 - 0,75 (m, 2H).
P65	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etohipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD18, [HPLC ácida], 483, (2,19)	11,27 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,76 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,87 - 0,75 (m, 2H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P66	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-ciclopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD21, [UPLC ácida], 495, (1,44)	11,32 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,93 - 0,69 (m, 6H).
P67	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD20, [UPLC ácida], 497, (1,53)	11,34 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,47 - 5,35 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,08 - 0,97 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H).
P68	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluoropirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC22 e INTD18, [UPLC ácida], 501, (1,48)	11,36 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 - 1,07 (m, 2H), 1,02 - 0,97 (m, 2H).
P69	N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-((1-metilciclopropano)-1-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC26 e INTD18, [UPLC ácida], 497, (1,49)	11,12 - 11,08 (m, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,43 - 1,36 (m, 6H), 0,84 - 0,80 (m, 2H).
P70	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-5-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC23 e INTD18, [UPLC Básica], 497, (1,27)	11,07 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 - 1,09 (m, 2H), 1,06 - 1,01 (m, 2H).
P71	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC21 e INTD43, [HPLC ácida], 439, (1,72)	11,26 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,75 (m, 2H).
P72	N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-(2-(etilsulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC20 e INTD24, [UPLC ácida], 489, (1,41)	11,23 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,70 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P73	2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC20 e INTD19, [UPLC ácida], 495, (1,44)	11,21 (s, 1H), 9,57 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,91 - 7,79 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,49 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P74	N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC20 e INTD18, [UPLC ácida], 471, (1,4)	11,21 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P75	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD31, [HPLC ácida], 476, (1,88)	11,37 (s, 1H), 10,13 - 10,05 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 5,3, 2,3 Hz, 1H), 8,43 (dq, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,45 - 1,37 (m, 3H)
P76	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metil-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD33, [HPLC ácida], 458, (2,03)	11,34 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,08 - 8,99 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
P77	N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)-2-metil-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD12, [HPLC ácida], 488, (1,79)	11,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
P78	N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD35, [HPLC ácida], 489, (2,26)	11,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 6H)
P79	2-metil-N-(2-metil-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)-2-(2-(etil-sulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2 usando INTC19 e INTD34, [HPLC ácida], 495, (2,16)	11,37 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,11 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

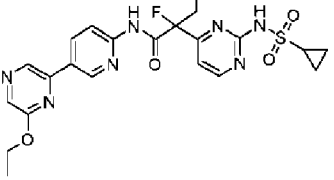
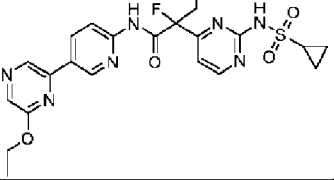
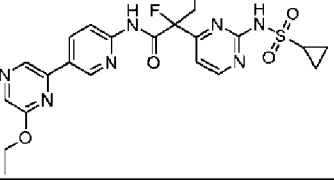
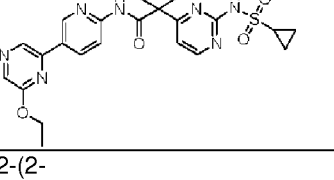
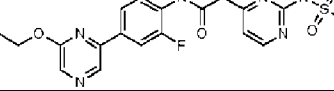
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P80	2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD19, [HPLC ácida], 481, (2,18)	11,35 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,93 - 7,77 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).
P81	N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)propanamida 	Método 2, usando INTC19 e INTD18, [HPLC ácida], 457, (2,11)	11,39 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
P82	2-(2-((1,1-dimetiletil)sulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2, usando INTC25 e INTD18, [UPLC ácida], 499, (1,56)	10,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,43 - 1,36 (m, 12H).
P83	1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)ciclopropanocarboxamida 	Método 2, usando INTC28 e INTD18, [UPLC ácida], 481, (1,39)	11,45 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 2H).
P84	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD44, [UPLC ácida], 507, (1,36)	11,24 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 5H).
P85	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5'-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD17, [UPLC ácida], 537, (1,3)	11,23 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,99 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 5H), 1H oscurecido por H ₂ O.
P86	N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 y una anilina comercial; [UPLC ácida], 439, (0,81)	11,25 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 1,7 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,14 (ddd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,17 - 1,02 (m, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 5H).

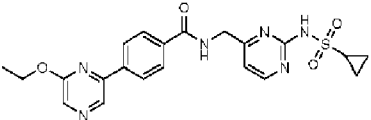
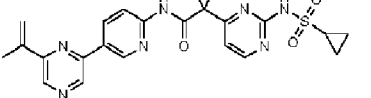
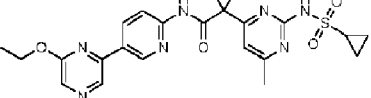
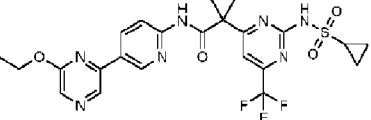
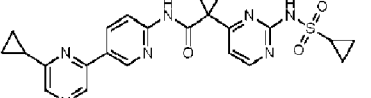
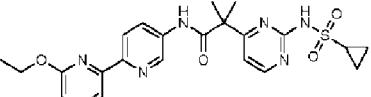
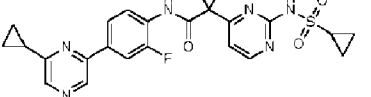
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P87	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD2, [UPLC ácida], 508, (1,41)	11,24 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,16 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 2H), 8,61 - 8,53 (m, 2H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,85 (m, 5H).
P88	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD33, [UPLC ácida], 484, (1,38)	11,24 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,11 - 9,02 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 5H).
P89	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD32, [UPLC ácida], 498, (1,48)	11,23 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,41 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 5H).
P90	N-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD13, [UPLC ácida], 490, (1,37)	11,27 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 0,91 (m, 5H).
P91	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD14, [UPLC ácida], 554, (1,38)	11,27 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,99 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,92 (m, 5H), 1H oscurecido por H ₂ O.
P92	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD12, [UPLC ácida], 514, (1,22)	11,25 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 1,05 - 0,92 (m, 5H).

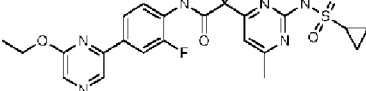
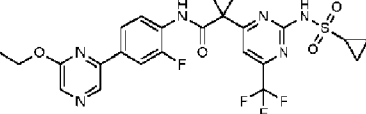
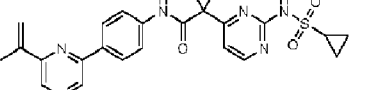
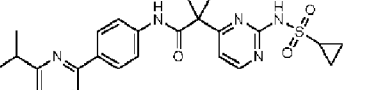
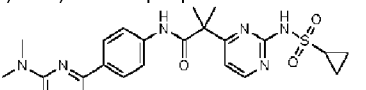
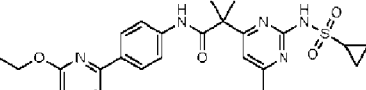
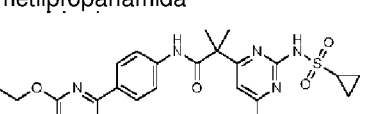
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P93	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD50; [UPLC ácida], 456, (0,85)	11,27 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 2H), 8,11 (dt, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,91 (m, 5H), 1H oscurecido por H ₂ O.
P94	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-(2-fluoro-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD25, [UPLC ácida], 525, (1,49)	11,25 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 1,05 - 0,92 (m, 5H).
P95	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD46, [UPLC ácida], 487, (1,35)	11,25 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,20 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 5H).
P96	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD24, [UPLC ácida], 501, (1,45)	11,27 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,89 (m, 5H).
P97	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD35, [UPLC ácida], 515, (1,55)	11,25 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 12,2, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 4,00 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 5H).
P98	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD28, [UPLC ácida], 555, (1,49)	11,27 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 12,3, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,22 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,17 - 1,06 (m, 2H), 1,03 - 0,90 (m, 5H), 1H oscurecido por H ₂ O.

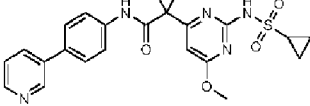
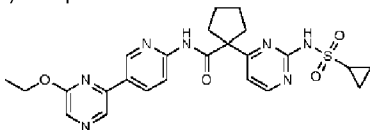
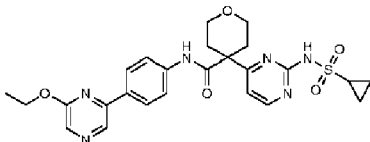
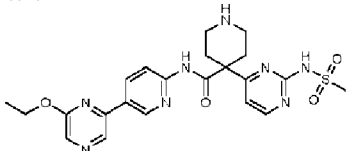
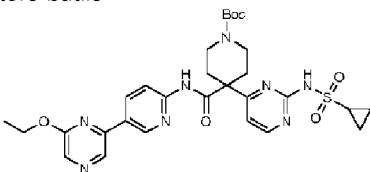
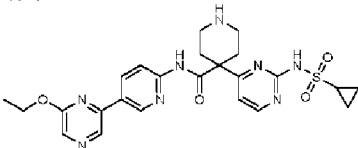
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P99	N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD5, [UPLC ácida], 463, (1,23)	11,24 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 5H).
P100	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD15, [UPLC ácida], 536, (1,32)	11,27 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,61 - 8,53 (m, 2H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 5H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 5H).
P101	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD11, [UPLC ácida], 496, (1,13)	11,26 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 4H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,84 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 5H).
P102	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)butanamida 	Método 2, usando INTC35 y una anilina comercial, [HPLC ácida], 438, (1,31)	11,27 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,94 - 8,80 (m, 1H), 8,61 - 8,47 (m, 2H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 4H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 2H), 1,02 - 0,86 (m, 5H).
P103	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 1 usando INTC37 e INTD19, [UPLC ácida], 507, (1,47)	11,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 0,85 (m, 5H).
P104	N-(4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD22, [UPLC ácida], 473, (1,4)	11,25 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 5H).

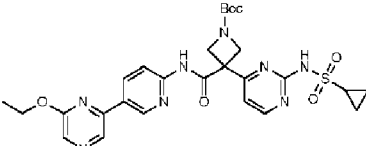
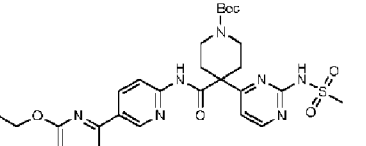
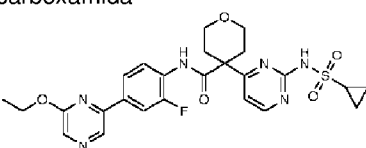
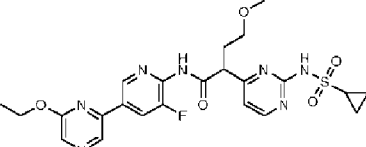
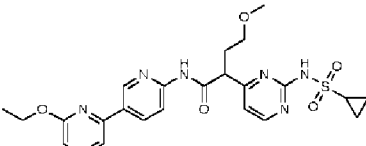
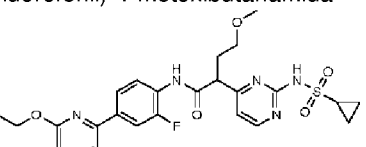
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P105	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 1 usando INTC37 e INTD18, o Método 5 usando INTC46 [UPLC ácida], 483, (1,43)	11,28 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13-1,04 (m, 2H), 1,03 - 0,85 (m, 5H).
P106	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD1, [UPLC ácida], 469, (1,33)	11,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,14 - 1,06 (m, 2H), 1,00 - 0,89 (m, 5H).
P107	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD20, [UPLC ácida], 497, (1,53)	11,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,41 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,14 - 1,06 (m, 2H), 1,00 - 0,87 (m, 5H).
P108	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(2,2,2-trifluoroeto)pirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD29, [UPLC ácida], 537, (1,49)	11,25 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,19 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,14 - 1,07 (m, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 5H), 1H oscurecido por H ₂ O.
P109	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD43, [UPLC básica], 439, (0,87)	11,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 2H), 8,15 - 8,10 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 5H).
P110	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-4-metoxibutanamida 	Método 3 usando INTC38 e INTD18, [UPLC ácida], 513, (1,34)	11,28 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 2H).
P111	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida 	Método 2, usando INTC18 y una anilina comercial, [UPLC ácida], 424, (0,70)	(Metanol-d ₄) 8,81 (s, 1H), 8,59 - 8,46 (m, 2H), 8,21 - 8,02 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 2H), no se observa 1 protón intercambiable.

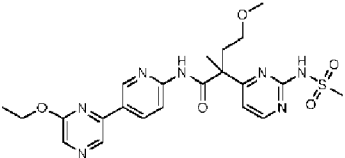
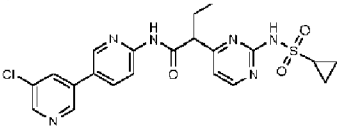
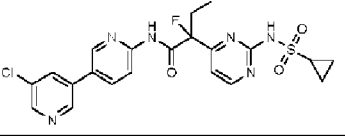
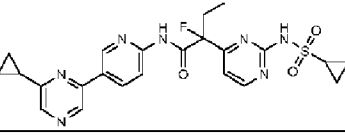
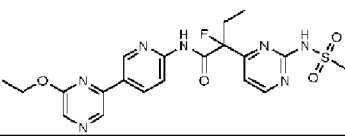
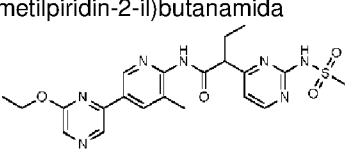
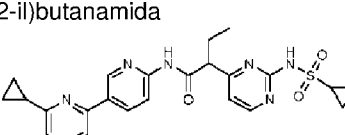
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P112	2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 4 usando INTC50 e INTD33, luego método 6 usando INTC51 [UPLC ácida], 502 (2,28).	11,50 (s, 1H), 10,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 - 0,92 (m, 7H).
P113	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 4 usando INTC50 e INTD33, luego método 6 usando INTC51 [UPLC ácida], 502, (2,28); [HPLC IC3 quiral], 10,47	11,50 (s, 1H), 10,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 - 0,89 (m, 7H).
P114	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 4 usando INTC50 e INTD33, luego método 6 usando INTC51 [UPLC ácida], 502, (2,28); [HPLC IC3 quiral], 14,24	11,50 (s, 1H), 10,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,39 - 3,25 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 - 0,88 (m, 7H).
P115	4-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC53 e INTD33, [UPLC, ácida], 528, (1,31)	11,31 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H).
P117	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida 	Método 1 usando INTC101 e INTD24, [UPLC ácida], 509, (1,45)	11,77 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,92 - 8,82 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16-1,05 (m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 2H).

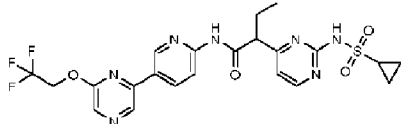
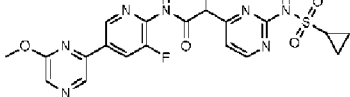
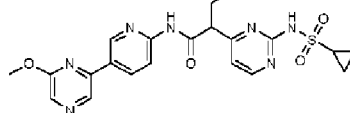
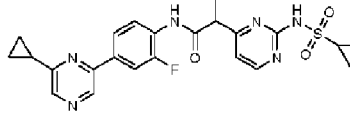
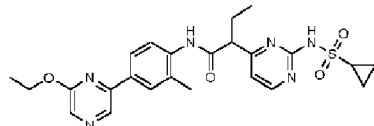
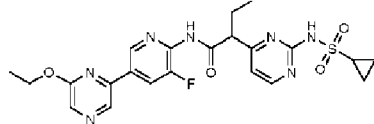
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P118	N-((2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)metil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 8 usando INTC157 e INTD83, [UPLC ácida], 455, (1,17) Amida inversa	11,23 (s, 1H), 9,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 3H), 8,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 4H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).
P122	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(5-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)propanamida 	Método 2b usando INTC21 e INTD61, [HPLC ácida], 480, (2,22)	11,21 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,17 - 6,14 (m, 1H), 5,53 - 5,51 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,80 - 0,74 (m, 2H).
P123	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC69 e INTD33, [UPLC ácida], 498, (1,45)	11,08 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H).
P124	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC70 e INTD33, [UPLC ácida], 552, (1,65)	11,80 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 2H).
P125	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-(ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC21 e INTD54, [UPLC ácida], 480, (1,37)	11,21 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,13 - 1,04 (m, 4H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,84 - 0,70 (m, 2H)
P126	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(6-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-3-il)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC21 e INTD53, [UPLC ácida], 484, (1,34)	11,26 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,30 - 8,18 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 2H), 0,87 - 0,81 (m, 2H).
P128	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC21 e INTD55, [UPLC ácida], 497, (1,45)	11,28 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,12 - 1,05 (m, 6H), 1,00 - 0,95 (m, 2H).

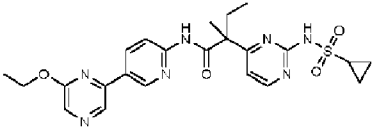
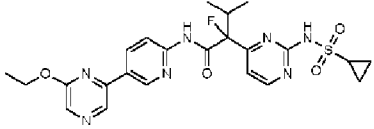
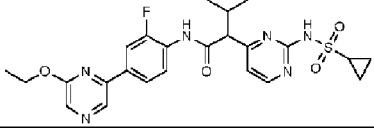
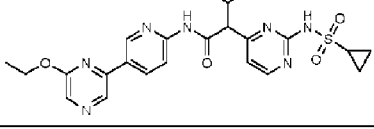
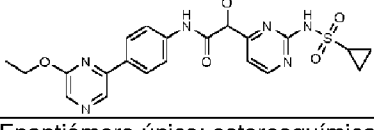
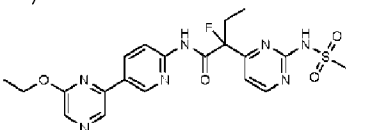
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P129	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC69 e INTD24, [UPLC ácida], 515, (1,51)	11,15 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 2H), 1,01 - 0,91 (m, 2H).
P130	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC70 e INTD24, [UPLC ácida], 569, (1,7)	11,87 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 - 1,09 (m, 2H), 1,06 - 0,96 (m, 2H).
P131	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 2b usando INTC21 e INTD52, [HPLC ácida], 479, (2,29)	11,26 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,16 - 6,12 (m, 1H), 5,51 - 5,49 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,06 - 0,97 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 2H).
P132	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-isopropilpirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC21 e INTD62, [HPLC ácida], 481, (2,29)	11,26 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,86 - 0,76 (m, 2H).
P133	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-(dimetilamino)pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC21 e INTD56, [UPLC ácida], 482, (1,28)	11,25 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 3H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,05 - 0,99 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).
P134	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-metilpirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC69 e INTD18, [UPLC ácida], 497, (1,5)	11,13 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,82 - 0,71 (m, 2H).
P135	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2b usando INTC70 e INTD18, [UPLC ácida], 551, (1,7)	11,85 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 2H).

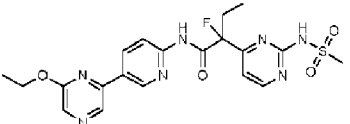
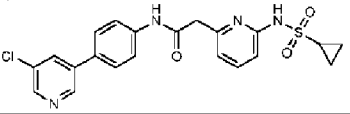
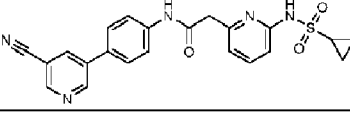
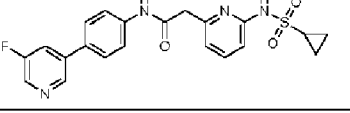
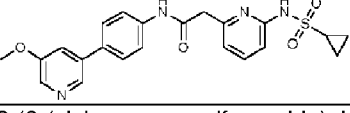
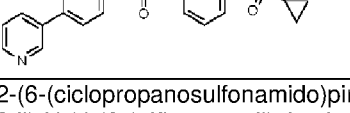
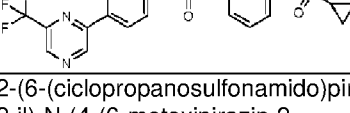
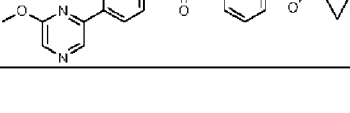
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P127	2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)-6-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida 	Método 2 usando INTC71 y anilina comercial, [UPLC ácida], 468, (0,98)	11,19 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,94 - 8,82 (m, 1H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 1H), 7,82 - 7,61 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,28 - 3,10 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,12 - 0,94 (m, 2H), 0,90 - 0,71 (m, 2H).
P136	1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)ciclopentano-1-carboxamida 	Método 2 usando INTC29 e INTD33, [HPLC ácida], 510, (2,36)	11,24 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 - 8,46 (m, 2H), 8,32 - 8,15 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,42 (m, 3H, oscurecido por DMSO), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09-1,00 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 2H).
P137	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC53 e INTD18, [UPLC ácida], 525, (1,38)	11,33 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 2H).
P138	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC76 e INTD33, [UPLC ácida], 499, (0,75) (ambos protegidos con Boc y aislados con amina libre)	10,35 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H). 1 x NH intercambiable no observado
P139	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-4-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 	Método 2 usando INTC77 e INTD33, [UPLC ácida], 625, (1,62) (ambos protegidos con Boc y aislados con amina libre)	9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 12H), 1,33 - 1,21 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H).
P140	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC77 e INTD33, seguido por desprotección de Boc con HCl, [UPLC ácida], 525, (0,86)	11,38 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,91 - 8,76 (m, 2H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H).

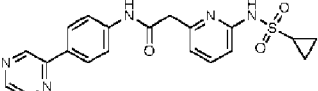
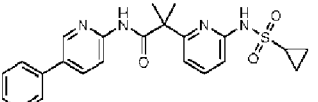
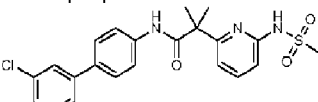
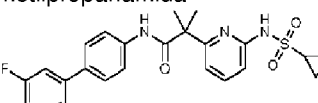
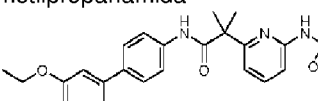
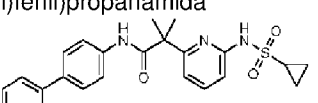
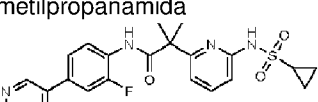
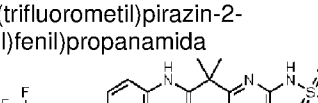
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P141	3-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-3-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 	Método 2 usando INTC72 e INTD33, [UPLC ácida], 597, (1,55)	11,37 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,57 - 8,51 (m, 1H), 8,26 (s, 4H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 3H), 4,27 (s, 1H), 3,32 - 3,15 (m, 1H), 1,42 - 1,37 (m, 12H), 1,10 - 1,06 (m, 2H), 0,93 - 0,88 (m, 2H).
P142	4-((5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)carbamoil)-4-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 	Método 2 usando INTC76 e INTD33, [UPLC ácida], 599, (1,54) (ambos protegidos con Boc y aislados con amina libre)	11,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,88 - 8,83 (m, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 12H).
P143	4-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC53 e INTD24, [UPLC ácida], 543, (1,37)	11,33 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H).
P144	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)-4-metoxibutanamida 	Método 7 usando INTC88, [UPLC ácida], 532, (1,22)	11,30 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 - 1,09 (m, 2H), 1,03 - 0,99 (m, 2H).
P145	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxibutanamida 	Método 7 usando INTC89, [UPLC ácida], 514, (1,3)	11,24 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 2H).
P146	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-4-metoxibutanamida 	Método 7 usando INTC90, [UPLC ácida], 531, (1,38)	11,25 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 - 1,08 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H).

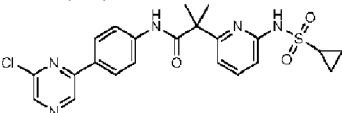
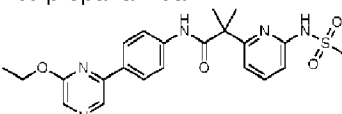
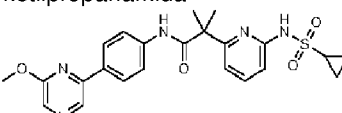
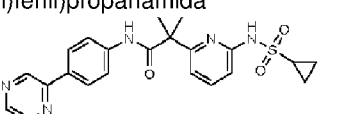
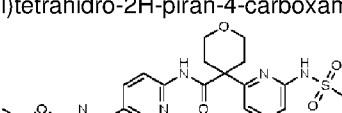
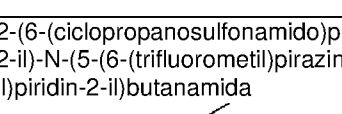
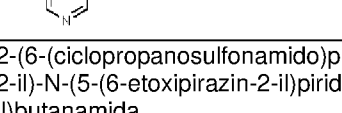
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P147	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metil-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 6 usando INTC91, [HPLC ácida], 502, (2,03)	11,32 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
P148	N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 y INTD57, [HPLC ácida], 473 Isótopo ³⁵ Cl, (2,02)	11,23 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 - 8,79 (m, 1H), 8,36 - 8,34 (m, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 5H).
P149	N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-fluorobutanamida 	Método 6 usando INTC92 [HPLC ácida], 491 Isótopo ³⁵ Cl, (2,14)	11,50 (s, 1H), 10,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 - 8,82 (m, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 3,50-3,25 (m, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,39-2,38 (m, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 4H).
P150	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 6 usando INTC176, [HPLC ácida], 498, (2,27)	11,50 (s, 1H), 10,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 1,19 - 1,13 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 6H), 1,00 - 0,90 (m, 4H).
P151	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 2 usando INTC74 e INTD33, [UPLC ácida], 476, (1,38)	11,56 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P155	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-metilpiridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD58, [UPLC ácida], 498, (1,22)	11,25 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P156	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-ciclopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD54, [UPLC ácida], 480, (1,36)	11,22 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (dq, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 1,13-1,04 (m, 6H), 1,00 - 0,88 (m, 5H)

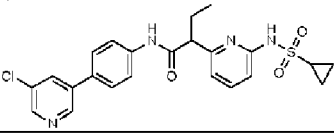
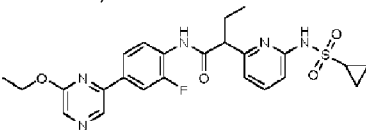
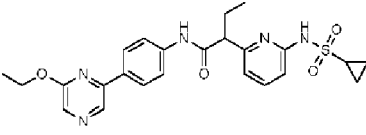
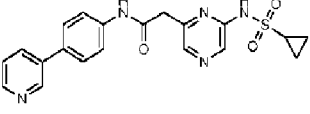
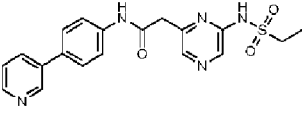
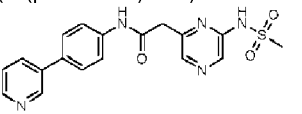
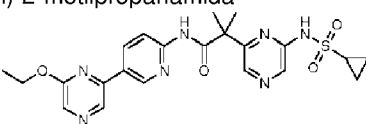
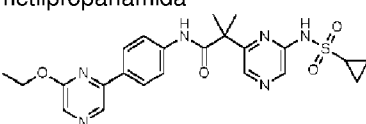
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P157	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-(2,2,2-trifluoroeto)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD59, [UPLC ácida], 538, (1,44)	11,23 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,14 - 1,06 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 5H). 1H oscurecido por H ₂ O
P158	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(3-fluoro-5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 9 usando INTC94 e INTD63, [UPLC ácida], 488, (1,17)	11,26 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). 1H oscurecido por H ₂ O
P159	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-metoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 9 usando INTC95 e INTD63, [UPLC ácida], 470, (1,25)	11,23 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,60 - 8,50 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,03 - 3,99 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,14 - 1,07 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 5H).
P160	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-ciclopropilpirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD55, [UPLC ácida], 497, (1,43)	11,23 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,59 - 8,53 (m, 2H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 6H), 1,03 - 0,91 (m, 5H).
P161	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-metilfenil)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD27, [UPLC ácida], 497, (1,4)	11,26 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 1,06 - 0,94 (m, 5H). 1H oscurecido por H ₂ O
P162	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)butanamida 	Método 3 usando INTC37 e INTD31, [UPLC ácida], 502, (1,27)	11,27 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,04 - 8,98 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 11,1, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

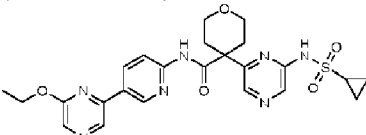
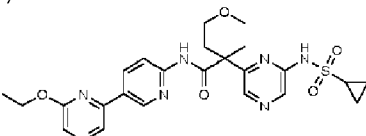
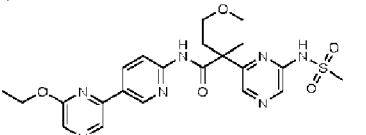
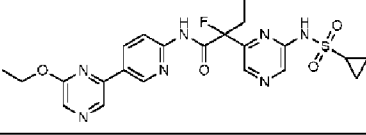
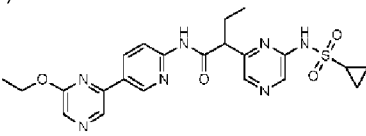
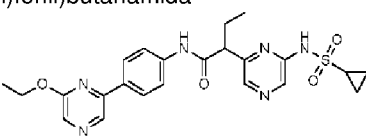
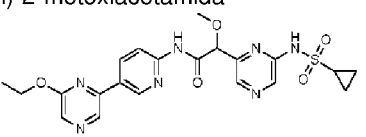
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P163	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilbutanamida 	Método 6 usando INTC93, [HPLC ácida], 498, (2,30)	11,22 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 - 0,74 (m, 2H).
P152	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-3-metilbutanamida 	Método 6 usando INTC96, [UPLC ácida], 516, (1,53)	11,53 (s, 1H), 10,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,27 - 0,96 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
P153	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)-3-metilbutanamida 	Método 6 usando INTC97, [HPLC ácida], 515, (2,38)	11,25 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,83 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 3H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 - 0,92 (m, 7H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
P154	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-3-metilbutanamida 	Método 6 usando INTC98, [HPLC ácida], 498, (2,30)	11,24 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 - 0,94 (m, 7H), 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
P164	2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida 	Método 4 usando INTC99 e INTD18, [HPLC ácida], 485, (2,05)	11,38 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 - 0,95 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 2H).
P165	Enantiómero único: estereoquímica no asignada N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 2 usando INTC74 e INTD33, IC6 quiral (14,67), [UPLC ácida], 476, (1,36)	11,55 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 - 8,71 (m, 1H), 8,52 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

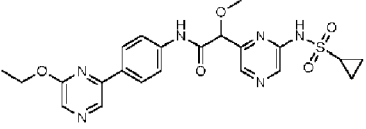
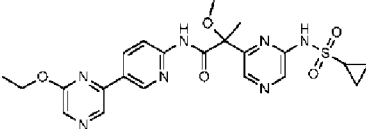
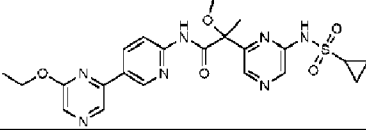
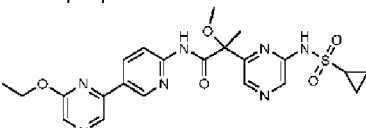
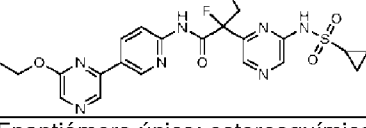
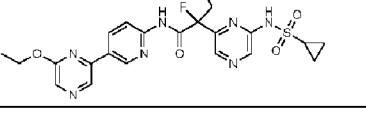
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P166	Enantiómero único: estereoquímica no asignada N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)pirimidin-4-il)butanamida 	Método 2 usando INTC74 e INTD33, IC6 quiral (17,03), [UPLC ácida], 476, (1,36)	11,56 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P167	N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetamida 	Método 1 usando INTC110 e INTD8, [UPLC ácida], 443 Isótopo ³⁵ Cl, (1,26)	10,62 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 2H).
P168	N-(4-(5-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)acetamida 	Método 1 usando INTC110 e INTD5, [UPLC ácida], 434, (1,14)	10,75 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 1H), 7,88 - 7,62 (m, 5H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 1,11 - 0,94 (m, 2H), 0,93 - 0,75 (m, 2H).
P169	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 1 usando INTC110 e INTD6, [UPLC ácida], 427, (1,16)	10,75 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,87 - 8,66 (m, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 - 7,95 (m, 1H), 7,85 - 7,58 (m, 5H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 2H).
P170	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 1 usando INTC110 e INTD45, [UPLC ácida], 439, (0,88)	10,35 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 6H), 7,60 (dd, J = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 1H), 1,08 - 0,96 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 2H).
P171	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 1 usando INTC110 y anilina comercial, [UPLC ácida], 409, (0,7)	10,72 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,96 - 8,79 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,12 - 7,97 (m, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 5H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,92 - 0,79 (m, 2H).
P172	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 10 usando INTC110 e INTD19, [UPLC ácida], 478, (1,4)	10,51 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 9,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,26 - 8,13 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 2H), 0,94 - 0,82 (m, 2H).
P173	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 10 usando INTC110 e INTD1, [UPLC ácida], 440, (1,25)	10,54 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,85 - 7,68 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,96 - 0,75 (m, 2H).

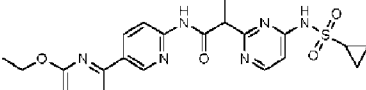
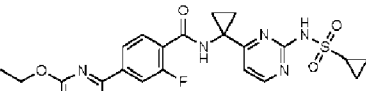
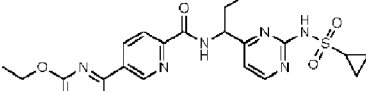
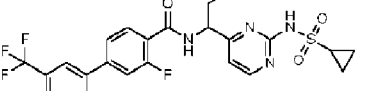
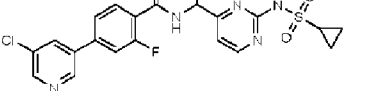
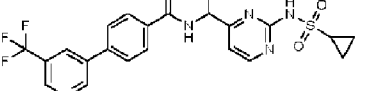
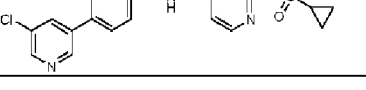
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P174	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida 	Método 10 usando INTC110 y anilina comercial, [HPLC ácida], 410, (1,64)	10,54 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,84 - 7,64 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 1,03 (s, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 2H).
P175	N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC106 y anilina comercial, [UPLC ácida], 438, (1,52)	10,63 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,96 - 8,90 (m, 1H), 8,68 - 8,62 (m, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 3H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 2H).
P176	N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 8 usando INTC109 e INTD8, [HPLC básica], 471 Isótopo ³⁵ Cl, (2,2)	10,61 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 - 8,21 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,06 - 0,96 (m, 2H), 0,83 - 0,73 (m, 2H).
P177	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC106 e INTD6, [HPLC ácida], 455, (2,15)	10,61 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,84 - 8,74 (m, 1H), 8,59 - 8,45 (m, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 5H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,07 - 0,92 (m, 2H), 0,84 - 0,68 (m, 2H).
P178	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC106 e INTD4, [HPLC ácida], 481, (1,83)	10,61 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 - 8,37 (m, 1H), 8,30 - 8,16 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 5H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,43 - 1,32 (m, 3H), 1,05 - 0,95 (m, 2H), 0,84 - 0,71 (m, 2H).
P179	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(piridin-3-il)fenil)propanamida 	Método 2 usando INTC106 y anilina comercial, [UPLC ácida], 437, (0,92)	10,62 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,92 - 8,81 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 5H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,06 - 0,93 (m, 2H), 0,84 - 0,70 (m, 2H).
P180	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 8 usando INTC109 e INTD23, [HPLC básica], 456, (1,90)	10,61 (s, 1H), 9,31 - 9,25 (m, 2H), 8,73 - 8,67 (m, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,10 - 0,96 (m, 2H), 0,99 - 0,87 (m, 2H).
P181	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 8 usando INTC109 e INTD19, [UPLC básica], 506, (1,60)	10,58 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,09 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H).

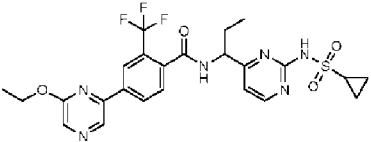
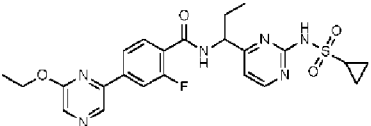
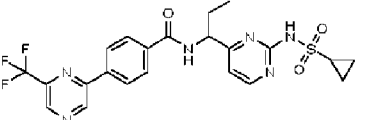
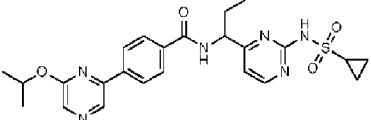
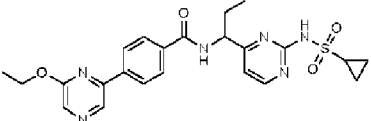
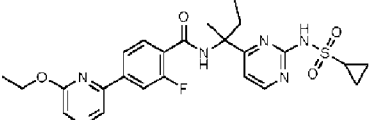
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P182	N-(4-(6-cloropirazin-2-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 8 usando INTC109 e INTD22, [UPLC básica], 472 isótopo ³⁵ Cl, (1,46)	10,59 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,08 - 0,95 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H).
P183	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC106 e INTD18, [HPLC ácida], 482, (2,36)	10,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,66 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,47 - 1,32 (m, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,81 - 0,71 (m, 2H).
P184	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC106 e INTD1, [HPLC ácida], 468, (2,24)	10,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,05 - 0,95 (m, 2H), 0,83 - 0,72 (m, 2H).
P185	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-2-metil-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)propanamida 	Método 8 usando INTC109 y anilina comercial, [UPLC ácida], 438, (1,97)	10,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 - 8,66 (m, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 6,87 - 6,69 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,04 - 0,92 (m, 2H), 0,78 - 0,62 (m, 2H).
P186	4-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC108 e INTD33, [HPLC ácida], 525, (2,23)	10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H, oscurecido por DMSO), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,94 - 0,84 (m, 2H).
P187	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 10 usando INTC111 e INTD2, [HPLC ácida], 507, (2,37)	10,98 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,17 - 9,10 (m, 2H), 8,56 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,97 - 0,78 (m, 5H).
P188	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 10 usando INTC111 e INTD33, [HPLC ácida], 483, (2,32)	10,86 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 5H).

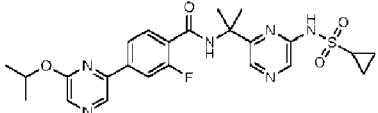
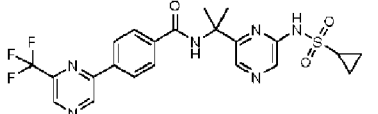
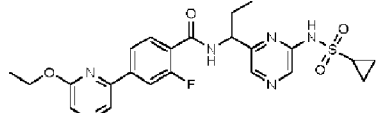
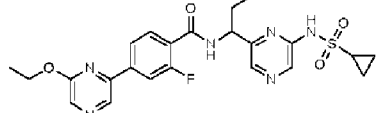
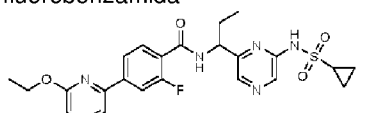
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P189	N-(4-(5-cloropiridin-3-il)fenil)-2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)butanamida 	Método 10 usando INTC111 e INTD8, [HPLC ácida], 471 isótopo ³⁵ Cl, (2,26)	10,55 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 5H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,98 - 0,80 (m, 5H).
P190	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorofenil)butanamida 	Método 10 usando INTC111 e INTD24, [HPLC ácida], 500, (2,39)	10,53 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,87 (m, 5H).
P191	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)piridin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 10 usando INTC111 e INTD18, [HPLC ácida], 482, (2,36)	10,54 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,02 (m, 2H), 0,96 - 0,85 (m, 5H).
P192	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 7 usando INTC135, [UPLC ácida], 410, (0,64)	11,01 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 4H), 7,46 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,74 (m, 2H).
P193	2-(6-(etilsulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 7 usando INTC135, [UPLC ácida], 398, (0,55)	10,92 (v. br. s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 4H), 7,46 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,42 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P194	2-(6-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida 	Método 7 usando INTC135, [UPLC ácida], 384, (0,55)	11,05 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 4H), 7,47 (ddd, J = 8,0, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).
P195	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC125 e INTD33, [HPLC ácida], 484, (2,15)	10,97 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,75 - 0,66 (m, 2H).
P196	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metilpropanamida 	Método 2 usando INTC125 e INTD18, [HPLC ácida], 483, (2,2)	11,03 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 - 3,00 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 - 0,97 (m, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P197	4-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida 	Método 2 usando INTC127 e INTD33, [UPLC ácida], 526, (1,31)	11,06 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 2H).
P198	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metilbutanamida 	Método 7 usando INTC136, [UPLC ácida], 528, (1,36)	10,98 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,73 - 0,64 (m, 2H).
P199	N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-4-metoxi-2-metil-2-(6-(metilsulfonamido)pirazin-2-il)butanamida 	Método 7 usando INTC136, [HPLC ácida], 502, (1,98)	11,03 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,06 - 8,99 (m, 1H), 8,86 - 8,82 (m, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,27 (m, 5H), 3,17 - 3,12 (m, 3H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
P200	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 10 usando INTC133 e INTD33, [UPLC ácida], 502, (1,47)	11,25 (s, 1H), 10,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 - 0,89 (m, 7H).
P201	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 10 usando INTC132 e INTD33, [HPLC ácida], 484, (2,15)	11,00 (s, 2H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,05 (m, 2H), 1,02 - 0,87 (m, 5H).
P202	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)butanamida 	Método 10 usando INTC132 e INTD18, [HPLC ácida], 483, (2,22)	11,02 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 2H), 1,02 - 0,84 (m, 5H).
P203	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida 	Método 7 usando INTC137 [HPLC ácida], 486, (1,98)	11,12 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,10 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 - 0,96 (m, 2H), 0,93 - 0,73 (m, 2H).

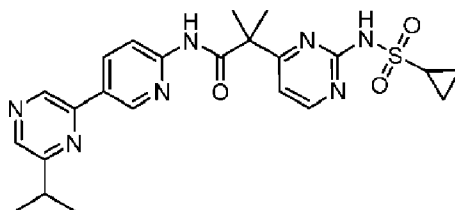
P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P204	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(4-(6-etoxipirazin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida 	Método 10 usando INTC134 e INTD18, HPLC ácida], 485, 2,05)	11,13 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11-1,00 (m, 2H), 0,87 - 0,73 (m, 2H).
P205	2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida 	Método 2 usando INTC129 e INTD33, [HPLC ácida], 500, (216)	11,13 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15-1,04 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H).
P205a	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida 	Método 2 usando INTC129 e INTD33, IC4 quiral (4,40), [HPLC ácida], 500, (2,16)	11,13 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15-1,04 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H).
P205b	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida 	Método 2 usando INTC129 e INTD33, IC4 quiral (5,04), [HPLC ácida], 500, (2,16)	11,13 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15-1,04 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H).
P206	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 10 usando INTC133 e INTD33, IC5 quiral (12,55), [HPLC ácida], 502, (2,27)	11,25 (s, 1H), 10,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,58 - 2,34 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,23 - 0,91 (m, 7H).
P207	Enantiómero único: estereoquímica no asignada 2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)-2-fluorobutanamida 	Método 10 usando INTC133 e INTD33, IC5 quiral (19,98), [HPLC ácida], 502, (2,27)	11,25 (s, 1H), 10,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,58 - 2,34 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 - 0,90 (m, 7H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P208	2-(4-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-2-il)-N-(5-(6-etoxipirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida 	Método 6 usando INTC143, [UPLC ácida], 484, (1,32)	11,24 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 2H).
P209	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)ciclopropil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC156 e INTD74, [UPLC ácida], 499, (1,32)	11,16 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 1,66 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 - 1,36 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 4H).
P210	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-5-(6-etoxipirazin-2-il)picolinamida 	Método 7 usando INTC163, [UPLC ácida], 484, (1,36)	11,31 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 0,89 (m, 7H).
P211	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzamida 	Método 1 usando INTC162 e INTD78, [HPLC básica], 524, (1,8)	Metanol-d ₄ , 9,22 - 9,14 (m, 1H), 8,99 - 8,92 (m, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 2H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 2H), 2 x N-H no observado.
P212	4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-2-fluorobenzamida 	Método 1 INTC162 e INTD76 [HPLC Básica], 490 Isótopo ³⁵ Cl, (1,68)	Metanol-d ₄ , 8,90 - 8,78 (m, 1H), 8,70 - 8,60 (m, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 2 x N-H no observado.
P213	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)benzamida 	Método 1 usando INTC162 e INTD77, [HPLC básica], 506, (1,76)	Metanol-d ₄ , 9,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 - 8,44 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,93 - 7,88 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,03 - 0,88 (m, 2H), 2 x N-H no observado.
P214	4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)benzamida 	Método 1 INTC162 e INTD79 [HPLC Básica], 472 Isótopo ³⁵ Cl, (1,64)	11,25 (s, 1H), 8,98 - 8,95 (m, 1H), 8,92 - 8,86 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 - 8,48 (m, 1H), 8,36 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,06 - 1,78 (m, 2H), 1,19 - 0,68 (m, 7H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P215	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-(trifluorometil)benzamida 	Método 7 usando INTC164, [UPLC ácida], 551, (1,44)	11,28 (s, 1H), 9,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 - 8,44 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 - 1,03 (m, 4H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P216	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 7 usando INTC165, [HPLC ácida], 501, (2,18)	11,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,06 - 1,01 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P217	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzamida 	Método 7 usando INTC166, [HPLC ácida], 507, (1,37)	11,25 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,92 (m, 5H).
P218	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 7 usando INTC167, [UPLC ácida], 497, (1,43)	11,25 (s, 1H), 8,98 - 8,82 (m, 2H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 3H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,36 (m, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 5H).
P219	N-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 7 usando INTC168, [UPLC ácida], 483, (1,34)	11,24 (s, 1H), 8,98 - 8,86 (m, 2H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 5H).
P220	N-(2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)butan-2-il)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC159 e INTD74, [UPLC ácida], 515, (1,46)	11,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 0,96 (m, 4H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

P	Nombre/Estructura (Todos los ejemplos que contienen centros quirales son racematos a menos que se indique lo contrario)	Método de síntesis, [Método LCMS], m/z (M+H) ⁺ , (Tr/Min)	Datos de desplazamiento químico de ¹ H RMN (DMSO-d ₆ a menos que se indique lo contrario)
P221	N-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)-2-fluoro-4-(6-isopropoxipirazin-2-il)benzamida 	Método 1 usando INTC175 e INTD81, [HPLC ácido], 515, (2,3)	10,96 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,80 - 7,63 (m, 1H), 5,50 - 5,31 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H).
P222	N-(2-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propan-2-il)-4-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)benzamida 	Método 1 usando INTC175 e INTD75, [HPLC ácida], 507, (2,13)	10,94 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 2H).
P223	N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC174 e INTD74, [HPLC ácida], 501, (2,19)	11,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,90 - 8,85 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,09 (m, 1H), 2,03 - 1,77 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 - 1,10 (m, 2H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P224	Enantiómero único: estereoquímica no asignada N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC174 e INTD74, IC4 quiral (9,28), [HPLC ácida], 501, (2,19)	11,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,41 - 8,24 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,03 - 1,79 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,09 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
P225	Enantiómero único: estereoquímica no asignada N-(1-(6-(ciclopropanosulfonamido)pirazin-2-il)propil)-4-(6-etoxipirazin-2-il)-2-fluorobenzamida 	Método 1 usando INTC174 e INTD74, IC4 quiral (19,90), [HPLC ácido], 501, (2,19)	11,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,03 - 1,75 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-N-(5-(6-isopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida P116



5 Una disolución de 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-2-metil-N-(5-(6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)propanamida P122 (77 mg, 0,161 mmol) en MeOH/DCM (4:1, 10 ml) se hidrogenó usando el aparato de

hidrogenación de flujo H-Cube (Pd al 10 %/C, 30 x 4 mm, hidrógeno total, 25 °C, 1 ml/min). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 50-100 %/*iso*-hexano) para proporcionar 2-(2-(ciclopropanosulfonamido)pirimidin-4-il)-*N*-(5-(6-isopropilpirazin-2-il)piridin-2-il)-2-metilpropanamida (21 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 27 %) como un sólido blanco. Tr 2,22 min (HPLC ácida); *m/z* 482 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,23 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1: inhibición de la enzima CTPS1 humana

- Las actividades inhibitoras de enzimas de los compuestos inventados contra el objetivo de interés se determinaron usando el Ensayo ADP-Glo™ Max (Promega, Reino Unido). Los ensayos para CTPS1 humana se realizaron en tampón de ensayo 1x que contenía Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 %, pH a 8,0 en consecuencia. Finalmente, inmediatamente antes de su uso, se añadió L-cisteína al tampón de ensayo 1x hasta una concentración final de 2 mM. Todos los reactivos son de Sigma-Aldrich a menos que se especifique lo contrario. La CTPS1 con etiqueta FLAG-His₈ C-terminal activo de longitud completa humana (UniProtKB - P17812, CTPS[1-591]-GGDYKDDDDKGGHHHHHHHH) se obtuvo de Proteros biostructures GmbH.

Procedimiento de ensayo

- Se preparó proteína CTPS1 humana 3x en tampón de ensayo 1x hasta la concentración de proteína de trabajo final requerida para la reacción. Se mezcló un volumen de 2 uL por pocillo de proteína CTPS1 humana 3x con 2 uL por pocillo de compuesto de prueba 3x (compuesto preparado en tampón de ensayo 1x hasta una concentración final apropiada de compuesto 3x respectiva a la curva de respuesta de concentración diseñada para los compuestos sometidos a prueba) durante 10 minutos a 25 °C. Luego, la reacción enzimática se inició mediante la adición de un volumen de 2 uL por pocillo de una mezcla de sustrato premezclada (ATP UltraPure del kit ADP-Glo™ Max (0,31 mM), GTP (0,034 mM), UTP (0,48 mM) y L-glutamina (0,186 mM)) y la mezcla se incubó durante un período de tiempo apropiado dentro de la fase lineal determinada de la reacción a 25 °C en condiciones de placa sellada con agitación constante a 500 revoluciones por minuto (rpm). Se añadió reactivo ADP-Glo™ Max durante 60 minutos (6 uL por pocillo) y posteriormente se añadió reactivo de desarrollo ADP-Glo™ Max durante 60 minutos (12 uL por pocillo) antes de la detección de la señal en un lector de microplacas (Lector multietiqueta EnVision®, Perkin Elmer). Después de cada adición de reactivo durante el transcurso del ensayo, las placas de ensayo se centrifugaron por pulsos durante 30 segundos a 500 rpm.

- En todos los casos, la enzima convierte ATP en ADP y el reactivo ADP-Glo™ Max agota posteriormente cualquier ATP endógeno restante en el sistema de reacción. El reactivo de detección de ADP-Glo™ Max convierte el ADP que se ha producido enzimáticamente nuevamente en ATP y, usando el ATP como sustrato junto con luciferina para la enzima luciferasa, se genera luz que produce una luminiscencia detectable. La señal luminiscente medida es directamente proporcional a la cantidad de ADP producida por la reacción enzimática y una reducción de esta señal tras el tratamiento del compuesto demuestra la inhibición enzimática. El porcentaje de inhibición producido por cada concentración de compuesto se calculó usando la ecuación que se muestra a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 1 - \frac{(Media_{om} - Media_{inh})}{(Media_{min} - Media_{máx})} \times 100$$

- Luego se representó el porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y la concentración inhibidora al 50 % (IC₅₀) se determinó a partir de la curva de respuesta a la concentración resultante.

Los datos para todos los compuestos de fórmula (I) probados se presentan a continuación.

- Tabla 18: Datos de inhibición de la enzima CTPS1 humana agrupados por intervalo de potencia (± indica la IC₅₀ en el intervalo de >10 a 20 micromolar, + indica la IC₅₀ en el intervalo de >1 a 10 micromolar, ++ indica la IC₅₀ en el intervalo de >0,1 a 1 micromolar, +++ indica la IC₅₀ de ≤0,1 micromolar).

P	CTPS1
P1	++
P2	+++
P3	+++
P4	++
P5	+
P6	++
P7	++
P8	+++

P	CTPS1
P9	+++
P10	+++
P11	+++
P12	+++
P13	++
P14	++
P15	+
P16	++
P17	+
P18	+++
P19	+++
P20	+++
P21	+++
P22	++
P23	++
P24	++
P25	++
P26	++
P27	+++
P28	++
P29	+
P30	+++
P31	+++
P32	+++
P33	+++
P34	+++
P35	++
P36	+
P37	+++
P38	+++
P39	+++
P40	++
P41	+++
P42	+
P43	++
P44	++
P45	++
P46	++
P47	+++
P48	++
P49	+++
P50	+
P51	++
P52	++
P53	++
P54	++
P55	+++
P56	++
P57	++
P58	++
P59	+
P60	+
P61	+
P62	+
P63	±
P64	+++
P65	+++
P66	++
P67	+++
P68	++
P69	++
P70	+

P	CTPS1
P71	+
P72	++
P73	++
P74	++
P75	++
P76	++
P77	+
P78	++
P79	++
P80	++
P81	+++
P82	+
P83	+++
P84	++
P85	++
P86	+
P87	+++
P88	+++
P89	+++
P90	++
P91	++
P92	++
P93	+
P94	+++
P95	+++
P96	+++
P97	+++
P98	+++
P99	++
P100	++
P101	++
P102	++
P103	++
P104	++
P105	+++
P106	+++
P107	+++
P108	+++
P109	++
P110	+++
P111	++
P112	+++
P113	+++
P114	+++
P115	+++
P116	++
P117	+++
P118	+++
P122	++
P123	++
P124	++
P125	++
P126	+++
P128	++
P129	++
P130	++
P131	++
P132	++
P133	+
P134	++
P135	++
P136	+++

P	CTPS1
P137	+++
P138	++
P139	++
P140	++
P141	++
P142	++
P143	+++
P144	+++
P145	+++
P146	+++
P147	++
P148	+++
P149	+++
P150	+++
P151	+++
P152	+++
P153	+++
P154	+++
P155	+++
P156	+++
P157	+++
P158	++
P159	+++
P160	+++
P161	+++
P162	+++
P163	+++
P164	+++
P165	+++
P166	+++
P167	++
P168	++
P169	++
P170	++
P171	+
P172	++
P173	+++
P174	+
P175	+
P176	+
P177	+
P178	+
P179	+
P180	+
P181	+
P182	++
P183	++
P184	++
P185	+
P186	+++
P187	++
P188	+++
P189	+
P190	++
P191	++
P192	+
P193	+
P194	58,6 uM
P195	+++
P196	+++
P197	+++
P198	+++

P	CTPS1
P199	++
P200	+++
P201	+++
P202	+++
P203	+++
P204	+++
P205	+++
P206	+++
P207	+++
P208	+++
P209	++
P210	++
P211	++
P212	++
P213	++
P214	++
P215	++
P216	+++
P217	++
P218	+++
P219	++
P220	++
P221	++
P222	++
P223	++
P224	++
P225	+++

Se encontró que todos los compuestos de la invención que se han probado demuestran la inhibición de la enzima CTPS1 en este ensayo. En consecuencia, se puede esperar que estos compuestos tengan utilidad en la inhibición de CTPS1. También se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad como herramientas de investigación, por ejemplo, para el uso en ensayos de CTPS.

Ejemplo biológico 2: ensayos de selectividad enzimática basados en RapidFire/MS.

Evaluación de selectividad de CTPS1 frente a CTPS2 humanas mediante análisis de RapidFire/MS.

Las actividades inhibitoras de enzimas contra cada isoforma diana de interés se pueden determinar para los compuestos de la invención usando un formato de ensayo de espectrometría de masas de alto rendimiento RapidFire (RF/MS) optimizado. Los ensayos de RF/MS tanto para CTPS1 como para CTPS2 humanas se pueden realizar en un tampón de ensayo que consiste en HEPES 50 mM (Merck), MgCl₂ 20 mM, KCl 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,01 %, pH a 8,0 en consecuencia. La CTPS1 con etiqueta FLAG-His C-terminal activa de longitud completa humana (UniProtKB - P17812, CTPS[1-591]-GGDYKDDDDKGGHHHHHHHH) se puede obtener de Proteros biostructures GmbH. La CTPS2 con etiqueta FLAG-His-Avi C-terminal activa de longitud completa humana (UniProtKB - Q9NRF8, CTPS2 [1-586]-DYKDDDDKHHHHHHGLNDIFEAKIEWHE) se puede obtener de Harker Bio.

Procedimiento de ensayo

La proteína CTPS (1 o 2) humana se puede preparar en tampón de ensayo 1x hasta la concentración de proteína de trabajo final requerida para la reacción. Se puede mezclar un volumen de 2 uL por pocillo de proteína CTPS (1 o 2) 2x con 40 nL de compuesto mediante administración acústica (ECHO) y se incuba durante 10 minutos a 25 °C. Cada reacción enzimática isoforma se puede iniciar posteriormente mediante la adición de 2 µl por pocillo de una mezcla de sustrato 2x en tampón de ensayo. Para hCTPS1: ATP (0,3 mM), UTP (0,2 mM), GTP (0,07 mM) y L-glutamina (0,1 mM). Para hCTPS2: ATP (0,1 mM), UTP (0,04 mM), GTP (0,03 mM) y L-glutamina (0,1 mM). Cada mezcla se puede incubar durante un período de tiempo apropiado por isoforma dentro de la fase lineal determinada de la reacción a 25 °C. Se puede añadir un volumen de 60 uL de disolución de parada (ácido fórmico al 1 % con ¹³C₉-¹⁵N₃-CTP 0,5 uM en H₂O) y la placa inmediatamente se sella con calor y se centrifuga durante 10 minutos a 4.000 rpm. Después de la centrifugación, las placas se pueden cargar en el sistema de extracción en fase sólida de microfluidos RapidFire de Agilent acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (RF/MS) API4000 para su análisis.

En todos los casos, la enzima convierte UTP en CTP. Los métodos de MS de monitorización de reacciones múltiples (MRM) altamente específicos y sensibles se pueden optimizar para la detección del producto de reacción enzimática, CTP y el patrón de producto marcado con isótopos estables ¹³C₉-¹⁵N₃-CTP. La lectura para el análisis de datos se

puede calcular como la relación entre el área del pico del producto CTP y el patrón interno $^{13}\text{C}_9\text{-}^{15}\text{N}_3\text{-CTP}$. Para la presentación de datos, se puede utilizar la siguiente ecuación:

$$R = \frac{P}{IS}$$

(R = relación/lectura, P = área de señal del producto, IS = área de señal del patrón interno)

- 5 Para cada placa de detección, se usaron las medias de los valores de control negativo (DMSO) y positivo para el cálculo de la ventana de ensayo respectiva (S/B) y los valores de Z'. La mediana de los respectivos valores de control se usó para calcular el porcentaje de inhibición según la siguiente ecuación:

$$I = \frac{R_{\text{neg}} - R_{\text{muestra}}}{[R_{\text{neg}} - R_{\text{pos}}]} \%$$

- 10 (I = Inhibición, R_{neg} = mediana de los valores de lectura del control negativo, R_{pos} = mediana de los valores de lectura del control positivo, R_{muestra} = valor de lectura de muestra)

Luego se representó el porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y la concentración inhibidora al 50% (IC_{50}) se determinó a partir de la curva de respuesta a la concentración resultante.

Posteriormente se calculó las veces de selectividad entre CTPS1 y CTPS2 según la siguiente ecuación:

$$\text{Veces de selectividad} = \frac{\text{IC}_{50} \text{ de CTPS2}}{\text{IC}_{50} \text{ de CTPS1}}$$

- 15 Ciertos compuestos de fórmula (I) se probaron en el ensayo anterior. Los datos de todos los compuestos probados se presentan a continuación.

Tabla 19: Los datos de selectividad se dividen en grupos de 2 a 30 veces (+), >30 a 60 veces (++) o >60 veces (+++)

P	Selectividad
P1	+
P2	+++
P9	+++
P12	++
P16	++
P18	++
P21	++
P31	+++
P34	+
P38	+
P39	+
P59	+
P65	++
P68	++
P70	+
P74	++
P76	++
P83	+++
P87	++
P88	+++
P89	+++
P95	+
P96	+
P98	+++
P103	+
P105	++
P108	+++
P110	++
P112	++
P113	+

P	Selectividad
P114	+++
P115	+++
P118	+++
P125	++
P128	+
P132	++
P136	+++
P143	+++
P145	+++
P146	+++
P151	+++
P155	+
P158	+
P159	+++
P161	+
P162	++
P163	+++
P164	+
P188	++
P191	++
P195	+++
P196	+++
P197	+++
P198	+++
P200	++
P201	+++
P202	+++
P205a	+++
P205b	++
P206	+++
P207	+
P216	+++
P221	+
P222	+

Se encontró que todos los compuestos probados en el ensayo descrito en el ejemplo biológico 2 tenían al menos 2 veces de selectividad para CTPS1 sobre CTPS2, teniendo muchos compuestos una selectividad para CTPS1 de más de 60 veces. En particular, se puede esperar que estos compuestos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que un compuesto CTPS1 selectivo sea beneficioso.

A lo largo de la memoria y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero, etapa o grupo de números enteros o grupo de etapas indicados pero no la exclusión de ningún otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

Referencias

Evans, D. R. y Guy, H. I. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. J. Biol. Chem. 279, 33035-33038 (2004).

Fairbanks, LD *et al.* Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo synthesis inhibitors. J. Biol. Chem. 270, 29682-29689 (1995).

Higgins, MJ *et al.* Regulation of human cytidine triphosphate synthetase 1 by glycogen synthase kinase 3. J. Biol. Chem. 282, 29493-29503 (2007).

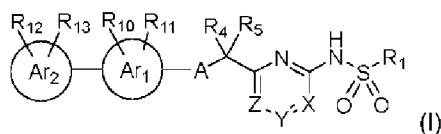
Kursula, P. *et al.* Structure of the synthetase domain of human CTP synthetase, a target for anticancer therapy. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 62 (Parte 7): 613-617 (2006).

Lieberman I. Enzymatic amination of uridine triphosphate to cytidine triphosphate. The J. Biol. Chem. 222 (2): 765-75 (1956).

- Martín E. *et al.* CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocytes proliferation. *Nature*. 12 de junio; 510(7504):288-92 (2014). Errata en: *Nature*. 17 de julio; 511(7509):370 (2014).
- McCluskey GD *et al.*, Exploring the Potent Inhibition of CTP Synthase by Gemcitabine-5'-Triphosphate. *ChemBiochem*. 17, 2240-2249 (2016).
- 5 Ostrander, D. B. *et al.* Effect of CTP synthetase regulation by CTP on phospholipid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 273, 18992-19001 (1998).
- Sakamoto K. *et al.* Identification of cytidine-5-triphosphate synthase1-selective inhibitory peptide from random peptide library displayed on T7 phage. *Peptides*. 2017; 94:56-63 (2017).
- 10 Salu *et al.* Drug-eluting stents: a new treatment in the prevention of restenosis Part I: experimental studies. *Acta Cardiol*, 59, 51-61 (2004).
- Sousa J. E. *et al.* Drug-eluting Stents. *Circulation*, 107 (2003) 2274 (Parte I), 2283 (Parte II).
- Tang R. *et al.* CTP synthase 1, a smooth muscle-sensitive therapeutic target for effective vascular repair. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33(10), 1-19, (2013).
- 15 van den Berg, A. A. *et al.* Cytidine triphosphate (CTP) synthetase activity during cell cycle progression in normal and malignant t-lymphocytic cells. *Eur. J. Cancer* 31, 108-112 (1995).
- van Kuilenburg, A.B.P. *et al.* Identification of a cDNA encoding an isoform of human CTP synthetase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1492548-552(2000).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

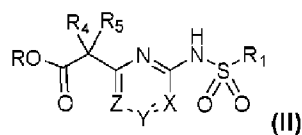


en donde

- 5 A es un conector amida que tiene la siguiente estructura: $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$;
 X es N o CH;
 Y es N o CR₂;
 Z es N o CR₃;
 con la condición de que cuando al menos uno de X o Z sea N, Y no puede ser N;
- 10 R₁ es alquilo C₁₋₅, CF₃, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ o alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅ cuyo cicloalquilo está sustituido con CH₃;
 R₂ es H, halo, alquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂ u Ohaloalquilo C₁₋₂;
 R₃ es H, halo, CH₃, OCH₃, CF₃ u OCF₃;
 en donde al menos uno de R₂ y R₃ es H;
- 15 R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ OH, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃, o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆; y
 cuando A es $-NHC(=O)-$:
- 20 R₄ y R₅ también se pueden seleccionar de halo, Ohaloalquilo C₁₋₆, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₀₋₂ heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y NR₂₁R₂₂;
 Ar₁ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros;
 Ar₂ es un arilo o heteroarilo de 6 miembros y está unido a Ar₁ en la posición para con respecto a la amida;
 R₁₀ es H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₂, Oalquilo C₁₋₂, Ohaloalquilo C₁₋₂ o CN;
 R₁₁ es H, F, Cl, alquilo C₁₋₂, CF₃, OCH₃ o CN;
- 25 R₁₂ está unido a Ar₂ en la posición orto o meta relativa a Ar₁ y R₁₂ es H, halo, alquilo C₁₋₄, alquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, Oalquilo C₁₋₄, Oalquilen C₀₋₂ cicloalquilo C₃₋₅, haloalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, hidroxí, alquil C₁₋₄ OH, SO₂alquilo C₁₋₂, C(O)N(alquilo C₁₋₂)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₃ o NR₂₃R₂₄; y
 cuando A es $-NHC(=O)-$:
- 30 R₁₂ adicionalmente se puede seleccionar de CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ y un heterocicloalquilo C₃₋₆ que comprende un nitrógeno ubicado en el punto de unión a Ar₂, o R₁₂ junto con un átomo de nitrógeno al que está unido forma un N-óxido (N⁺-O⁻);
 R₁₃ es H o halo;
 R₂₁ es H, alquilo C₁₋₅, C(O)alquilo C₁₋₅, C(O)Oalquilo C₁₋₅;
 R₂₂ es H o CH₃;
- 35 R₂₃ es H o alquilo C₁₋₂; y
 R₂₄ es H o alquilo C₁₋₂;
 o una sal y/o solvato del mismo.
2. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde A es $-NHC(=O)-$.

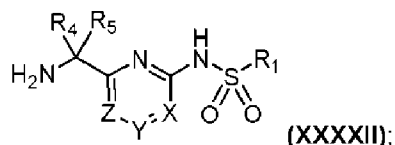
3. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde X es N, Y es CR₂ y Z es CR₃.
4. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ es alquilo C₁₋₅.
5. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ es cicloalquilo C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con CH₃.
6. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₂ es H y R₃ es H.
7. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₄ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₃ Oalquilo C₁₋₃ u Oalquilo C₁₋₆ y R₅ es H, flúor, metilo o etilo.
8. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o un anillo de ciclopentilo; o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de tetrahidropirano.
9. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Ar₁ es fenilo o 2-piridilo.
10. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R₁₀ es H, F, Cl, CH₃, OCH₃, OCF₃ o CN y R₁₁ es H o F.
11. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Ar₂ es 3-piridilo o 2,5-pirazinilo.
12. El compuesto, sal y/o solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, R₁₂ es H, F, Cl, CH₃, metoxi, etoxi, isopropoxi, Oalquilen C₀ cicloalquilo C₃, CN, CF₃, OCHF₂ u OCH₂CF₃ y R₁₃ es H.
13. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 13 para el uso como medicamento.
15. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso según la reivindicación 14, para uso en la reducción de la proliferación de células T y/o células B en un sujeto; o para el uso en el tratamiento o profilaxis de: enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis o liquen plano; GVHD aguda y/o crónica tal como GVHD aguda resistente a esteroides; síndrome linfoproliferativo agudo (ALPS); lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica o lupus cutáneo; o trasplante; o para uso en el tratamiento o profilaxis de miastenia gravis, esclerosis múltiple o esclerodermia/esclerosis sistémica; o para su uso para mejorar la recuperación de una lesión vascular o cirugía y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la neointima y la reestenosis en un sujeto.
16. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 14, para el uso en el tratamiento del cáncer.
17. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso según la reivindicación 16, en donde el cáncer es un cáncer hematológico.
18. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 17, en donde el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, linfoma angioinmunoblástico de células T, leucemia linfoblástica aguda de células B, síndrome de Sweet, linfoma no de Hodgkin de células T (incluido el linfoma de células T/asesinas naturales, leucemia/linfoma de células T del adulto, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico de células T y linfoma cutáneo de células T), leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma no de Hodgkin de células B (incluido el linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal), leucemia de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, mieloma de células plasmáticas, linfoma mediastínico primario de células B grandes, trastornos mieloproliferativos crónicos (como leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, policitemia vera) y leucemia linfocítica crónica.
19. El compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, para administración a un sujeto humano.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 13.
21. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II):



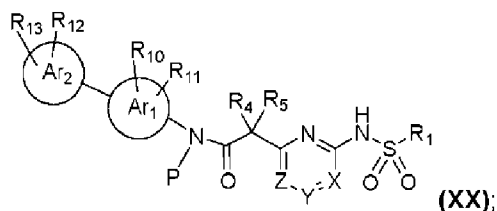
en donde R₁, X, Y, Z, R₄ y R₅ son como se definen en cualquier reivindicación anterior y R es H, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o

5 - un compuesto de fórmula (XXXXII):



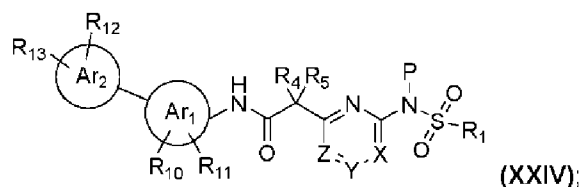
en donde R₁, X, Y, Z, R₄ y R₅ son como se definen en cualquier reivindicación anterior; o

- un compuesto de fórmula (XX):



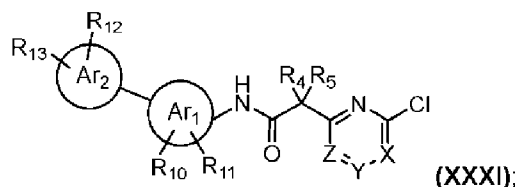
10 en donde Ar₁, Ar₂, R₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en cualquier reivindicación anterior y P es un grupo protector de nitrógeno; o

- un compuesto de fórmula (XXIV):



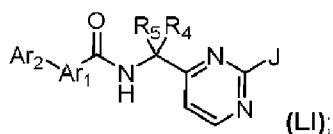
15 en donde Ar₂, Ar₁, R₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en cualquier reivindicación anterior y P es un grupo protector de nitrógeno; o

- un compuesto de fórmula (XXXI):



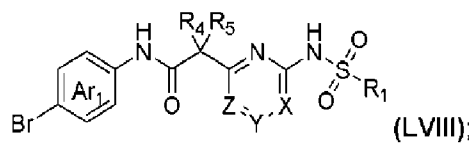
en donde Ar₂ es 3-piridilo o 2,5-pirazinilo y Ar₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en cualquier reivindicación anterior; o

20 - un compuesto de fórmula (LI):



en donde J es Cl o Br y Ar₁, Ar₂, R₄ y R₅ son como se definen en cualquier reivindicación anterior; y

- un compuesto de fórmula (LVIII):



en donde Ar_1 , R_1 , X , Y , Z , R_4 y R_5 son como se definen en cualquier reivindicación anterior;
o sales de cualquiera de los mismos.