

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 911**

51 Int. Cl.:

C07K 5/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2016** **PCT/EP2016/075499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17072062**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2016** **E 16785469 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3368544**

54 Título: **Macrociclos peptídicos frente a *Acinetobacter baumannii***

30 Prioridad:

27.10.2015 EP 15191743

26.09.2016 WO PCT/CN2016/100125

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2021

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

ALANINE, ALEXANDER;
BEIGNET, JULIEN;
BLEICHER, KONRAD;
FASCHING, BERNHARD;
HILPERT, HANS;
HU, TAISHAN;
MACDONALD, DWIGHT;
JACKSON, STEPHEN;
KOLCZEWSKI, SABINE;
KROLL, CARSTEN;
SCHAEUBLIN, ADRIAN;
SHEN, HONG;
STOLL, THEODOR;
THOMAS, HELMUT;
WAHHAB, AMAL y
ZAMPALONI, CLAUDIA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 811 911 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

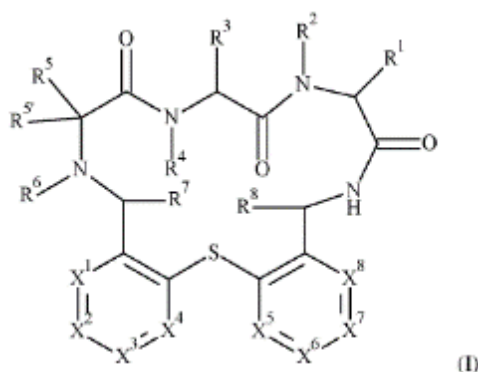
Macrociclos peptídicos frente a *Acinetobacter baumannii*

5 Introducción

La presente invención proporciona compuestos que presentan actividad frente a *Acinetobacter baumannii*, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como medicamentos para el tratamiento de enfermedades e infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii*.

10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

15 en la que X¹ a X⁸ y R¹ a R⁸ son como se describe en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antecedentes

20 *Acinetobacter baumannii* es una bacteria gramnegativa, aerobia, no fermentadora reconocida durante las últimas décadas como un patógeno emergente con opciones de tratamiento muy limitadas.

Se considera que *A. baumannii* es una grave amenaza por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. y pertenece a los denominados patógenos "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter species* y *E. coli*) que actualmente provocan la mayoría de las infecciones hospitalarias y "eluden" eficazmente la actividad de los agentes antimicrobianos.

30 *A. baumannii* se encuentra más a menudo en las unidades de cuidados intensivos y en las plantas de cirugía, donde el frecuente uso de antibióticos ha posibilitado la selección para la resistencia frente a todos los antimicrobianos conocidos y donde provoca infecciones que incluyen bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y heridas infectadas.

35 *A. baumannii* tiene una capacidad excepcional de regularse por incremento y adquirir determinantes de resistencia y muestra una persistencia ambiental que permite su supervivencia y propagación en el ámbito hospitalario, haciendo de este organismo una causa frecuente de brotes epidémicos de infección y un patógeno asociado a la asistencia sanitaria, endémico.

40 Debido al incremento de la resistencia a los antibióticos para la mayoría si no para todas las opciones terapéuticas disponibles, las infecciones por *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos (MDR), especialmente las provocadas por *A. baumannii* resistente a carbapenem son sumamente difíciles o incluso imposibles de tratar con altas tasas de mortalidad así como una morbilidad y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos incrementadas.

45 *Acinetobacter baumannii* se ha definido y todavía permanece como "un ejemplo máximo de una incompatibilidad entre las necesidades médicas no cubiertas y la fase de investigación y desarrollo antimicrobiana actual" de acuerdo con el Antimicrobial Availability Task Force (AATF) de la Infectious Diseases Society of America (IDSA). Por tanto, existe una alta demanda y necesidad de identificar compuestos adecuados para el tratamiento de enfermedades e infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii*.

50 El documento WO2005/118613 divulga macrociclos de amida antibacterianos.

La presente invención proporciona un quimiotipo novedoso (macrociclos peptídicos) que presenta actividad frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* sensibles a fármacos así como resistentes a fármacos. Las moléculas se han

sometido a prueba de forma rutinaria frente a cepas de *A. baumannii* sensibles a fármacos (ATCC19606 y ATCC 17978) y además en un panel de diez cepas clínicas. Algunas moléculas representativas se seleccionaron para perfilado *in vivo*. Ambos, el perfil farmacocinético así como la eficacia en un modelo de septicemia de ratón son indicativos de un gran potencial para el desarrollo adicional de la clase del compuesto.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados.

La nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

Se empleó AutoNom 2000 (nomenclatura automática) para ISIS/Draw para generar las denominaciones químicas de la IUPAC.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un hidrógeno, a menos que se indique de otro modo.

El término "resto" se refiere a un átomo o grupo de átomos químicamente enlazados que se une a otro átomo o molécula por uno o más enlaces químicos formando de este modo parte de una molécula. Por ejemplo, las variables R¹, R² y R³ de fórmula (I) se refieren a restos que se unen a la estructura central de fórmula (I) por un enlace covalente.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término "opcional" u "opcionalmente" indica que se puede producir, pero no necesariamente, un acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos donde se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no.

El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en una molécula original.

El término "sustituido" indica que un grupo especificado tiene uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene ningún sustituyente. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente del grupo de posibles sustituyentes. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención" se refiere a compuestos como se divulga en el presente documento y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

Cuando los compuestos de la invención son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que estos compuestos, y sus solvatos y sales, pueden existir en diferentes formas sólidas, en particular diferentes formas cristalinas, de las que todas están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

El término "sustancias relacionadas estructuralmente" indica sustancias que comparten una estructura común o central de la sustancia que tiene actividad biológica, tal como un farmacóforo u olfactóforo común. Sin embargo, dichas sustancias relacionadas estructuralmente pueden diferir entre sí en sus grupos sustituyentes.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" indica derivados de los compuestos de la presente invención, en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster, en el que el grupo carboxi significa -C(O)O-. Ésteres metil-, etil-, metoximetil-, metiltiometil- y pivaloiloximetilico son ejemplos de dichos ésteres adecuados. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además derivados de los compuestos de la presente invención en los que grupos hidroxilo se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluensulfónico, y que no son tóxicos para los organismos vivos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácido como de base.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido salicílico.

El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se ordenan de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *et al.* Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511). Los prefijos D y L o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, designando (-) o L que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o D es dextrógiro.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos particulares de halo son flúor y cloro.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, lo más en particular metilo y etilo.

El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi. Los ejemplos particulares de alcoxi es metoxi.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular, átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo o trifluorometilo. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos particulares de haloalquilo es trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular, átomos de flúor. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metoxi, -etoxi o -propoxi, por ejemplo 3,3,3-trifluoropropoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, fluorometoxi o trifluorometoxi. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxí-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo o 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

El término "sistema de anillo bicíclico" indica dos anillos que están fusionados entre sí por medio de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico anillado), por medio de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico puente) o por medio de un único átomo común (sistema de anillo bicíclico espiro). Los sistemas de anillo bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas

de anillo bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos para cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos para cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un cicloalquilo particular es ciclopropilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. En modos de realización particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son aciridinilo, oxiranilo, acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacinilo u oxacepanilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos para heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahydro-piridinilo o dihidropiranilo. Los ejemplos particulares de heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo y dihidropiranilo. Los ejemplos particulares de heterocicloalquilo saturado son pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo y 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo. Los ejemplos particulares de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidropiranilo y dihidroindolilo.

El término "aromático" indica la idea convencional de aromaticidad como se define en la literatura, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2.º, A.D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

El término "arilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende de 6 a 10 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo y naftilo, lo más en particular fenilo. Un arilo particular sustituido por arilo es bifenilo.

El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, pirimidinilo, triacinilo, acepinilo, diacepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo. Los ejemplos particulares de heteroarilo son imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo, indolilo y quinolilo. Los ejemplos más particulares de heteroarilo son piridinilo e indolilo.

El término "grupo protector" indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con él en química de síntesis. Los grupos protectores se pueden retirar en el punto apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo.

El término "grupo protector de amino" indica grupos destinados a proteger un grupo amino e incluye bencilo, benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo), *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y trifluoroacetilo. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. El término "grupo amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo protector de amino.

El término "grupo protector de carboxi" indica grupos destinados a proteger un grupo carboxi e incluye grupos éster y grupos heterocicloalquilo. Los ejemplos de dichos grupos éster incluyen ésteres arilalquílicos sustituidos, incluyendo ésteres con bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibenzhidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrilo, ésteres con alquilo o alquilo sustituido tales como metilo, etilo, *t*-butilalilo o *t*-amilo, trifenilmetilo (trilito), 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, tioésteres tales como tioéster *t*-butílico, ésteres silílicos tales como ésteres trimetilsilílico, *t*-butildimetilsilílico, fenacilo,

2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(*n*-butil)metilsilil)etilo, *p*-toluensulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo y 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo. Otro ejemplo de grupos protectores de carboxi son los grupos de heterocicloalquilo tales como 1,3-oxazolinilo. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, capítulo 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, capítulo 5. El término "grupo carboxi protegido" indica un grupo carboxi sustituido por un grupo protector de carboxi.

El término "grupo protector de hidroxilo" indica grupos destinados a proteger un grupo hidroxilo e incluyen grupos formadores de éster y éter, en particular los grupos tetrahidropiraniilo, benzoilo, acetoxi, carbamoilo, bencilo y éteres silílicos (por ejemplo, TBS, TBDPS). Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulos 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. El término "grupo hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido por un grupo protector de hidroxilo.

El término "desprotección" o "desproteger" indica el procedimiento por el que un grupo protector se retira después de que se completa la reacción selectiva. Los reactivos de desprotección incluyen ácidos, bases o hidrógeno, en particular carbonatos de potasio o sodio, hidróxido de litio en soluciones alcohólicas, cinc en metanol, ácido acético, ácido trifluoroacético, catalizadores de paladio o tribromuro de boro.

El término "ingrediente farmacéutico activo" (o "IFA") indica el compuesto o molécula en una composición farmacéutica que tiene una actividad biológica particular.

Los términos "composición farmacéutica" y "formulación farmacéutica" (o "formulación") se usan de manera intercambiable e indican una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables que se van a administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que necesita el mismo.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica un atributo de un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable y es aceptable para uso veterinario así como farmacéutico humano.

Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "excipiente terapéuticamente inerte" se pueden usar de manera intercambiable e indican cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica que no tenga actividad terapéutica y que no sea tóxico para el sujeto al que se le administra, tal como disgregantes, aglutinantes, rellenos, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos, vehículos, diluyentes o lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos.

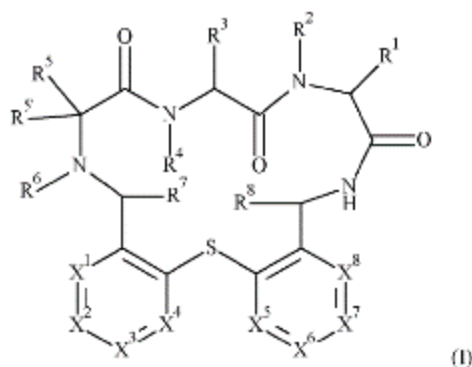
El término "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o evita la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico especialista o veterinario, y otros factores.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

El término "prevenir" o "prevención" de un estado de enfermedad indica provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta o presenta síntomas del estado de enfermedad.

El término "aminoácido" como se usa en el presente documento indica una molécula orgánica que tiene un resto amino localizado en la posición α con respecto a un grupo carboxílico. Los ejemplos de aminoácidos incluyen: arginina, glicina, ornitina, lisina, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, isoleucina, leucina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptófano, metionina, serina, prolina. El aminoácido empleado es opcionalmente en cada caso la forma L.

En detalle, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que:

- 5 X^1 es $C-L^1R^{11}$ o N,
 X^2 es $C-L^2-R^{12}$ o N,
 X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,
10 X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
 X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,
15 X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,
 X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,
 X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;
20 R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo o $-(CH_2)_m$ -heterocicloalquilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ;
 R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
25 R^3 es -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$,
 $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -
30 heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
35 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-7} ;
 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo ($-C\equiv C-CH_2-O$ -bencilo), cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,
40 en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;
 R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $B(OH)_2$, benciloxi-prop-1-ino, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,
45 en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-NR^{24}R^{25}$,
en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la
50 lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;
 R^{18} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi

C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquilo C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇ haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquilo C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-OH, -CO-NH-(CH₂)_r-heterocicloalquilo, -CO-OH, -O-hidroxi alquilo C₁₋₇, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ y -C(=NH)-NH₂;

R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C₁₋₇;

R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o bencilo;

L¹, L², L³, L⁴, L⁵, L⁶, L⁷ y L⁸ se seleccionan cada uno individualmente de un enlace sencillo, -C(O)-, -SO₂-, -(CH₂)_p-, -CH=CH- y -C≡C-;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

q es 1, 2, 3 o 4;

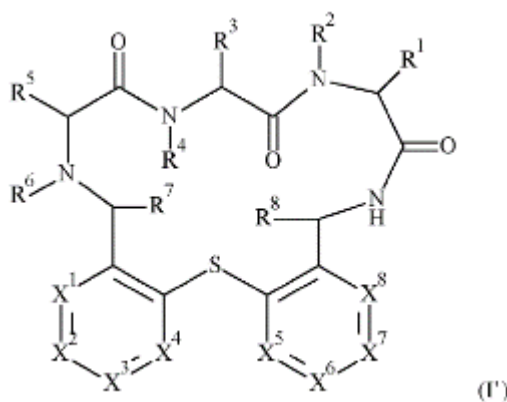
r es 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los modos de realización particulares de la presente invención son compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, se ha de entender que cada modo de realización relativo a un X¹ a X⁸, R¹ a R²³, m, n u o específico como se divulga en el presente documento se puede combinar con cualquier otro modo de realización relativo a otro X¹ a X⁸, R¹ a R²³, m, n u o como se divulga en el presente documento.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I')



en la que:

X¹ es C-L¹-R¹¹ o N,

X² es C-L²-R¹² o N,

X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,

X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

5 X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,

X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,

X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,

10 X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ;

15 R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$;

20 R^5 es alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

25 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

30 R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y $-C(=NH)-NH_2$;

35 R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

40 L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 se seleccionan cada uno individualmente de un enlace sencillo, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-$ y $-C\equiv C-$;

m, n, o y p se seleccionan cada uno individualmente de 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I') en la que:

X^1 es CR^{11} o N,

50 X^2 es CR^{12} o N,

X^3 es CR^{13} o N,

X^4 es CR^{14} o N, con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

55 X^5 es CR^{15} o N,

X^6 es CR^{16} o N,

60 X^7 es CR^{17} o N,

X^8 es CR^{18} o N, con la condición de que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

65 R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo o $-(CH_2)_m$ -heterocicloalquilo; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ; y en el que el heterocicloalquilo está parcialmente insaturado;

R², R⁴ y R⁶ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R³ es -alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-NR²⁰R²¹, -(CH₂)_n-C(O)NR²⁰R²¹ o -(CH₂)_n-O-(CH₂)_q-NR²⁰R²¹;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, -(CH₂)_o-NR²²R²³, -(CH₂)_o-C(O)-NR²²R²³, -(CH₂)_o-O-(CH₂)_q-NR²⁰R²¹, -(CH₂)_o-NH-C(NH)-NR²²R²³, -(CH₂)_o-NH-C(O)-NR²²R²³, -(CH₂)_o-NH-C(O)-OR²⁶, -(CH₂)_o-heterocicloalquilo, -(CH₂)_o-heteroarilo, -(CH₂)_o-arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o arilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ y alcoxi C₁₋₇;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, -B(OH)₂, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, -B(OH)₂, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un -NR²⁴R²⁵,

en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxil, alcoxi C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-OH, -CO-NH-(CH₂)_r-heterocicloalquilo, -CO-OH, -O-hidroxialquilo C₁₋₇, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C₁₋₇;

R²⁰ y R²² se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ y -C(=NH)-NH₂;

R²¹ y R²³ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C₁₋₇;

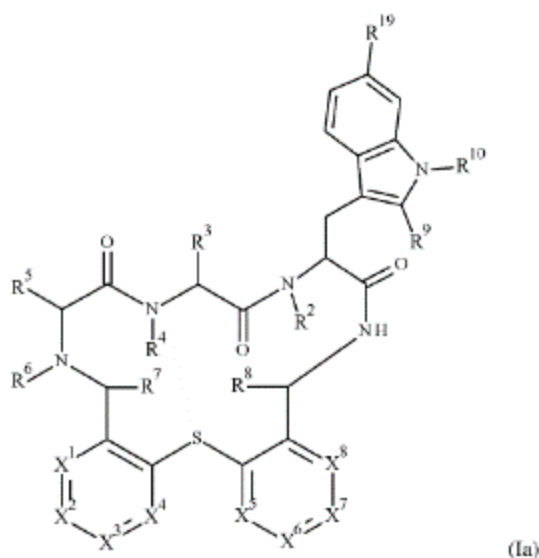
R²⁴ y R²⁵ se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇;

R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o bencilo;

m, n, o, p, q y r se seleccionan cada uno individualmente de 1, 2, 3 y 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia)



en la que

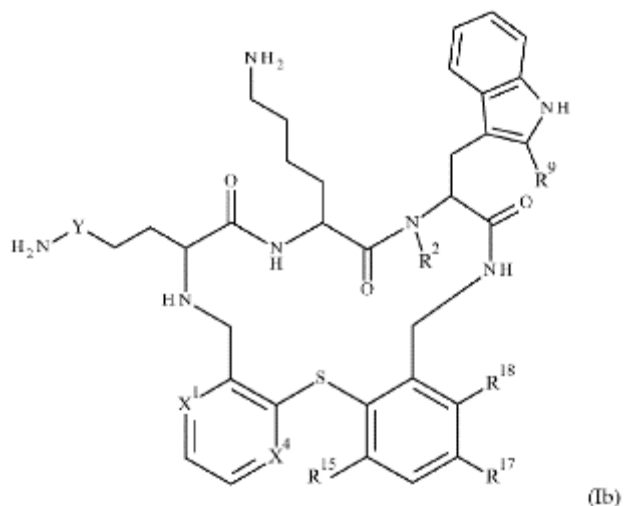
5 X^1 a X^8 , y R^2 a R^8 son como se define en el presente documento;

R^9 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ;

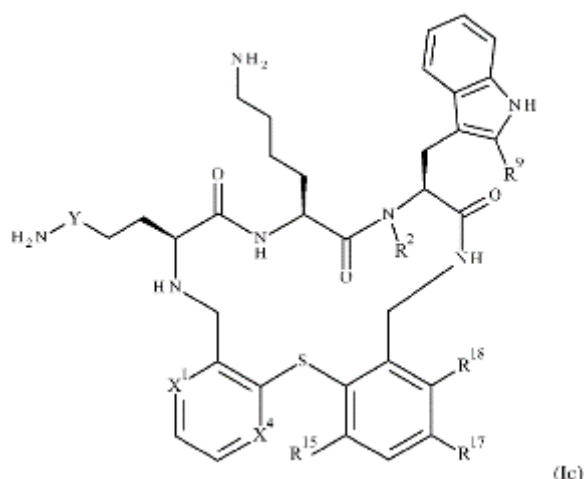
10 R^{19} es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib)



20 en la que X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se define en el presente documento e Y es $-CH_2-$ o $-CO-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ic)



en la que X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se define en el presente documento e Y es $-CH_2-$ o $-CO-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización particular de la presente invención X^1 es N o CR^{11} ; en particular N, CH o C-halo; más en particular N, CH o CF; lo más en particular CH.

En un modo de realización particular de la presente invención X^2 es N o CR^{12} ; en particular N, CH, C-halo, C- CH_2 - NH_2 , C-arilo o C-heteroarilo; en particular N, CH, CF, CBr, C- CH_2 - NH_2 , C-fenilo o C-piridinilo; más en particular CH o CF; lo más en particular CH.

En un modo de realización particular de la presente invención X^3 es N o CR^{13} ; en particular N, CH, C-halo o C-arilo; más en particular N, CH, CBr, C-fenilo; lo más en particular CH.

En un modo de realización particular de la presente invención X^4 es N o CR^{14} , en particular N o CH, lo más en particular CH.

En un modo de realización particular de la presente invención X^5 es N o CR^{15} ; en particular N, CH, C-halo, C-alquilo C_{1-7} , C-haloalquilo C_{1-7} , C-heterocicloalquilo, C-arilo, C-heteroarilo, C-heteroarilo sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o C-heteroarilo sustituido con un alcoxi C_{1-7} ; más en particular N, CH, CF, CCl, CCH_3 , CF_3 , C-morfolinilo, C-fenilo, C-piridinilo, C-piridinilo sustituido con CF_3 o C-piridinilo sustituido con metoxi; incluso más en particular CH, CCl, CCH_3 o CCF_3 ; lo más en particular CH o CCl.

En un modo de realización particular de la presente invención X^6 es N o CR^{16} ; en particular CH, C-halo, C-alquilo C_{1-7} , C-haloalquilo C_{1-7} , C-arilo o C-heterocicloalquilo; más en particular N, CH, CF, CCl, CCH_3 , CCF_3 , C-fenilo o C-morfolinilo; lo más en particular CH.

En un modo de realización particular de la presente invención X^6 es N.

En un modo de realización particular de la presente invención X^7 es N o CR^{17} .

En un modo de realización particular de la presente invención X^7 es N, CH, C-halo, C-ciano, C-alquilo C_{1-7} , C-haloalquilo C_{1-7} , C- NH_2 , C-alcoxi C_{1-7} , C-B(OH) $_2$, C-C $\equiv$ C- CH_2 -O- CH_2 -arilo, C-arilo, C-heteroarilo o C-heterocicloalquilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, ciano, SO_2 -alquilo C_{1-7} y SO_2 - NH_2 ; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo C_{1-7} , NH_2 , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , SO_2 -alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo y alquil C_{1-7} -heterocicloalquilo; y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un NH_2 .

En un modo de realización particular de la presente invención X^7 es N, CH, CF, Cl, CBr, C-ciano, C-metilo, C-etilo, C-isopropilo, C-*tert*-butilo, CCF_3 , CNH_2 , C-metoxi, C-B(OH) $_2$, C-C $\equiv$ C- CH_2 -O- CH_2 -fenilo, C-fenilo, C-heteroarilo o C-heterocicloalquilo;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, ciano, SO_2 -alquilo C_{1-7} y SO_2 - NH_2 ;

en el que el heteroarilo se selecciona de la lista de imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, piracinilo, piridacinilo y pirimidinilo y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, alquilo C_{1-7} , NH_2 , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , SO_2 -alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo y alquil

C₁₋₇-heterocicloalquilo; y

en el que el heterocicloalquilo es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un NH₂, morfolinil 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo y 3,6-dihidro-2H-pirano.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁷ es CH, C-halo, C-haloalquilo C₁₋₇ o C-alcoxi C₁₋₇.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁷ es CH, CCl, CCF₃ o C-metoxi.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁸ es N o CR¹⁸.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁸ es N, CH, C-halo, C-haloalquilo C₁₋₇, C-dialquilamino C₁₋₇, C-arilo, C-heteroarilo o C-heterocicloalquilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil C₁₋₇-NH₂, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -CO-NH-(CH₂)₂-OH, -CO-NH-(CH₂)₂-heterocicloalquilo, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxialquilo, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(CH₂CH₂OH), heterocicloalquilo, y -O-heterocicloalquilo; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₇, NH₂ e hidroxilo.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁸ es N, CH, CF, CCl, CBr, CCF₃, CN(CH₃)₂, C-fenilo, C-piridinilo o C-morfolinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH₂, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -CO-NH-(CH₂)₂-OH, -CO-NH-(CH₂)₂-morfolinilo, -CO-OH, -O-(2,3-dihidroxi-propoxi), -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(CH₂CH₂OH), piperidinilo, piperacino, y -O-piperidinilo; y en el que el piridinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de flúor, metilo, NH₂ e hidroxilo.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁸ es CH, C-halo, C-haloalquilo C₁₋₇, C-arilo o C-heteroarilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -CO-OH, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NH₂ y -SO₂-NH(CH₂CH₂OH); y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de NH₂ e hidroxilo.

En un modo de realización particular de la presente invención X⁸ es CH, CCl, CCF₃, C-fenilo o C-piridinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de -CO-OH, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-CH₃ y -SO₂-NH₂; y en el que el piridinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de NH₂ e hidroxilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R¹ es -(CH₂)_m-heteroarilo o -(CH₂)_m-heterocicloalquilo, en el que el heteroarilo es monocíclico o bicíclico, en particular bicíclico, y está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o alcoxi C₁₋₇; y en el que el heterocicloalquilo está parcialmente insaturado.

En un modo de realización particular de la presente invención R¹ es -(CH₂)_m-indolilo, -(CH₂)_m-quinolilo o -(CH₂)_m-dihidroindolilo, en el que el indolilo, quinolilo y dihidroindolilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo o alquilo C₁₋₇.

En un modo de realización particular de la presente invención R¹ es indolilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, cloro y metilo o R¹ es 2,3-dihidro-indolilmetilo o R¹ es quinolilmetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R¹ es 1H-indol-3-ilmetilo, 1-metil-1H-indol-3-ilmetilo, 2-metil-1H-indol-3-ilmetilo, 5-fluoro-1H-indol-3-ilmetilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilmetilo, 6-cloro-1H-indol-3-ilmetilo, 6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetilo, quinolin-2-ilmetilo o 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R¹ es 1H-indol-3-ilmetilo o 2-metil-1H-indol-3-ilmetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, más en particular hidrógeno, metilo o etilo; lo más en particular metilo o etilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R³ es butilo, amino-propilo, amino-butilo, metilamino-butilo, propionamida o amino-etoximetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R³ es butilo, 3-amino-propilo, 4-amino-butilo, 4-metilamino-butilo, propionamida o 2-amino-etoximetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R³ es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo; lo más en particular 4-amino-butilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R⁴ es hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R^5 es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, aminopropilo, aminobutilo, metilaminobutilo, acetamida, propionamida, N-metilpropionamida, aminoetoximetilo, ureilmetilo, guanidilmetilo, bencilcarboxi-amino-propilo, piperidinilo, piridinilmetilo, metilimidazolilmetilo, bifenilmetilo o naftalenilmetilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R^5 es $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$ o $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$.

En un modo de realización particular de la presente invención R^5 es 3-amino-propilo o propionamida.

En un modo de realización particular de la presente invención R^5 es hidrógeno o metilo, lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^6 es hidrógeno o metilo, lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^7 es hidrógeno o metilo, lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; más en particular hidrógeno o metilo; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; más en particular hidrógeno o metilo; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; más en particular hidrógeno o metilo; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{11} es hidrógeno o halo; más en particular hidrógeno o flúor; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{12} es hidrógeno, halo, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, arilo o heteroarilo; más en particular hidrógeno, flúor, bromo, aminometilo, fenilo o piridinilo; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{13} es hidrógeno, halo o arilo; más en particular hidrógeno, bromo o fenilo; lo más en particular hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{14} es hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{15} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} .

En un modo de realización particular de la presente invención R^{15} es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, CF_3 , morfolinilo, fenilo o piridinilo, en el que el piridinilo está opcionalmente sustituido con CF_3 o metoxi.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{15} es hidrógeno,

En un modo de realización particular de la presente invención R^{16} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo o arilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{16} es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CF_3 , morfolinilo o fenilo.

En un modo de realización particular de la presente invención R^{16} es hidrógeno,

En un modo de realización particular de la presente invención R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxí, alcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un amino, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un halo, ciano, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} o $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxí, alcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} .

- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, CF₃, amino, metoxi, B(OH)₂, benciloxi-propinilo, pirrolidinilo, amino-pirrolidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, dihidropiranilo, fenilo, cloro-fenilo, ciano-fenilo, metilsulfonil-fenilo, aminosulfonil-fenilo, imidazolilo, metil-imidazolilo, metil-pirazolilo, dimetil-pirazolilo, pirrolilo, dimetil-isoxazolilo, piridinilo, fluoro-piridinilo, difluoro-piridinilo, cloro-piridinilo, ciano-piridinilo, metil-piridinilo, amino-piridinilo, dimetilamino-piridinilo, hidroxipiridinilo, metoxipiridinilo, metilsulfonil-piridinilo, morfolinil-piridinilo, metilpiperacínil-piridinilo, piracínilo, piridacínilo o pirimidinilo.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁷ es hidrógeno, cloro, CF₃ o metoxi.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₇, -NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de la lista de alquil C₁₋₇-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-NR²⁴R²⁵, -CO-NH-(CH₂)_r-OH, -CO-NH-(CH₂)_r-heterocicloalquilo, -CO-OH, -O-C₁₋₇-hidroxialquilo, -O-(CH₂)_r-CO-OH, -SO₂-alquilo C₁₋₇, -SO₂-NR²⁴R²⁵, heterocicloalquilo y -O-heterocicloalquilo,
- y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₇, amino e hidroxilo.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CF₃, dimetilamino, morfolinilo, fenilo o piridinilo,
- en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de la lista de amino-metilo, amino-etilo, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -CO-NH-(CH₂)₂-OH, -CO-NH-(CH₂)₂-morfolinilo, -CO-OH, 2,3-dihidroxi-propoxi, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-metilo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(hidroxietilo), piperidinilo, piperacínilo y piperidinilo, y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de flúor, metilo, amino e hidroxilo.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁸ es hidrógeno, cloro, CF₃, fenilo o piridinilo,
- en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de la lista de -CO-OH, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-metilo, -SO₂-NH₂ y -SO₂-NH(hidroxietilo),
- y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de amino e hidroxilo.
- En un modo de realización particular de la presente invención R¹⁹ es hidrógeno o halo, más en particular hidrógeno o cloro; lo más en particular hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²⁰ es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²¹ es hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y -C(=NH)-NH₂; más en particular hidrógeno, metilo o -C(=NH)-NH₂; lo más en particular hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²³ es hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²⁴ es hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²⁵ es hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la presente invención R²⁶ es hidrógeno, metilo o bencilo.
- En un modo de realización particular de la presente invención m es 1.
- En un modo de realización particular de la presente invención n es 1, 3 o 4, en particular 4.
- En un modo de realización particular de la presente invención o es 0, 1, 3 o 4, en particular 3.
- En un modo de realización particular de la presente invención p es 1, 2, 3 o 4.

En un modo de realización particular de la presente invención q es 2.

En un modo de realización particular de la presente invención r es 1 o 2, en particular 2.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic), en la que:

X¹ es CR¹¹;

X² es CR¹²;

X³ es CR¹³;

X⁴ es N;

X⁵ es CR¹⁵;

X⁶ es CR¹⁶ o X⁶ es N;

R¹ es -(CH₂)_m-indolilo, en el que el indolilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es -(CH₂)_o-NR²²R²³ o piperidinilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R¹¹ es hidrógeno o halo;

R¹² es hidrógeno o halo;

R¹³ es hidrógeno;

R¹⁴ es hidrógeno;

R¹⁵ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇ o haloalquilo C₁₋₇;

R¹⁶ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇ o haloalquilo C₁₋₇;

R¹⁷ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o arilo;

R¹⁸ es hidrógeno, halo o haloalquilo C₁₋₇;

R¹⁹ es hidrógeno o halo;

R²⁰ es hidrógeno;

R²¹ es hidrógeno;

R²² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y -C(=NH)-NH₂;

R²³ es hidrógeno;

m es 1;

n es 3 o 4; y

5 o es 1, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que

10 X^1 es CH o C-halo;

X^2 es CH o C-halo;

15 X^3 es CH;

X^4 es CH o N;

20 X^5 es CH, C-halo, C-alquilo C_{1-7} o C-haloalquilo C_{1-7} ;

X^6 es N, CH, C-halo, C-alquilo C_{1-7} o C-haloalquilo C_{1-7} ;

X^7 es CH, C-halo, C-alquilo C_{1-7} , C-haloalquilo C_{1-7} , C-alcóxi C_{1-7} o C-arilo;

25 X^8 es CH, C-halo o C-haloalquilo C_{1-7} ;

R^1 es indolilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y metilo;

30 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;

R^4 es hidrógeno;

35 R^5 es 3-amino-propilo, 4-metilamino-butilo, guanidinil-metilo o piperidinilo;

R^6 es hidrógeno;

40 R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

45 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{19} es hidrógeno o halo;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:

55 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15,18-bis-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-piperidin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

65 N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-

- triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-guanidina;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-5,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 20 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 30 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 35 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-7-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 55 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-7-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-7-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-

- 10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-difluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-22-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,23-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-difluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 55 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-(4-metilamino-butil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-

- 10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16,25-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 20 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,13-dimetil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 30 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-metoxi-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-*terc*-butil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-metoxi-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-

- 10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-isopropil-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-25-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-piridin-3-ilmetil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23,25-bis-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-2-tia-

- 4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,16-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isopropil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-hidroximetil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isobutil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-((S)-1-hidroxi-etil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,11,16-trimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-2-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-1-ilmetil-2-tia-

- 4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-[2-(4-metil-piperacina-1-il)-piridin-4-il]-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 5 ácido {(7S, 10S, 13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-13-[(1H-indol-3-il)metil]-12-metil-8, 11, 14-trioxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16-dodecahidropirido[2,3-b][1,5,8, 11, 14]benzotiatetraazacicloheptadecina-18-il}borónico;
- 10 (12S, 15S, 18S)-15-(3-amino-propil)-18-bifenil-4-ilmetil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-19-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 15 (11S, 14S, 17S)-11, 14-bis-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(2-amino-etoximetil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 20 3-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12, 15, 18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11-il]-propionamida;
- 25 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-5, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-5, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 30 (11R, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 35 (11R, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-24-fenil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 40 2-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12, 15, 18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-hexaeno-11-il]-acetamida;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-4-trifluorometil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 45 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-fenil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirrolidin-1-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 50 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 55 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-quinolin-2-ilmetil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15, 18-bis-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 60 3-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-12, 15, 18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-hexaeno-11-il]-propionamida;
- 65 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-

triona;

- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- éster bencílico del ácido {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propiarbámico;
- 20 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 30 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piracin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridacin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 55 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1,4-dicloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 65 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-18-(trifluorometil)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 5 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobencopirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 10 3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 15 3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 20 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 35 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-triona;
- 40 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-amino-pirrolidin-1-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-triona;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(6-metilpiridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidroipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 5 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 10 [(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-urea;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 25 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitrilo;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-benciloxi-prop-1-inil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-fenil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 45 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-2-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-4-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 50 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-3-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 55 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 60 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidroipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-17-(2-metil-

- 1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-3-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-4-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidro-12-metil-13-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-18-[2-(4-metil-1-piperacil)-4-piridinil]pirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 20 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-N-metil-propionamida;
- 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-benzonitrilo;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirimidin-4-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;
- 50 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-23-(4-aminometil-fenil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 55 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-24-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-24-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

- 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(2-amino-piridin-4-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- 10 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-il]-bencenosulfonamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- 15 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-fluoro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-imidazol-1-il-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- 25 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-triona;
- 30 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-il]-propionamida;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(1H-pirrol-3-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitrilo;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 45 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 50 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-17-(dimetilamino)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 55 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-17-(piridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;
- 65 ácido {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-fenoxi}-

acético;

- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-(4-aminometil-fenil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-[3-(2-amino-etil)-fenil]-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperacin-1-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;
- 20 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- 25 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- 30 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperidin-4-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-14-(4-metilamino-butil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-(3-hidroxi-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-14-butil-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 Los compuestos más particulares de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65

- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-il]-bencenosulfonamida;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-(4-metanosulfonil-fenil)-16-

- metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico;
- ácido {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-fenoxi}-acético;
- 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los compuestos más particulares de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otros compuestos particulares de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

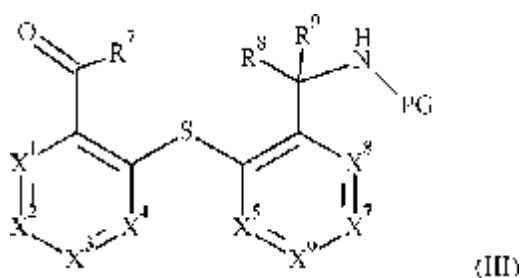
50 Procedimientos de fabricación

Los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente se pueden preparar siguiendo procedimientos estándar conocidos en la técnica.

55 **1. Síntesis general del anclaje**

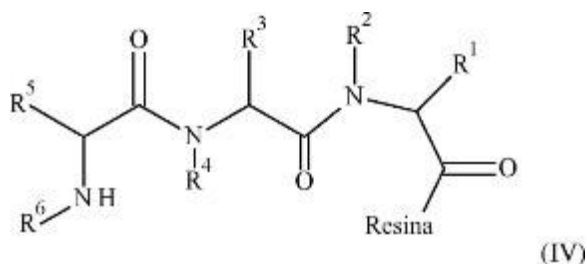
El intermedio de anclaje de fórmula (III) se puede preparar siguiendo procedimientos estándar conocidos en la técnica, en particular de acuerdo con los procedimientos como se describe en los ejemplos (por ejemplo, GP=Fmoc).

60



2. Síntesis general del tripéptido

- 5 El tripéptido de fórmula (IV) se puede preparar siguiendo los procedimientos estándar conocidos en la técnica.



- 10 La secuencia de tripéptido se puede sintetizar, por ejemplo, por medio de protocolos de síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) del estado de la técnica (por ejemplo, química de Fmoc) como sigue:

- a) Se carga una resina (por ejemplo, resina de 2-Cl-tritilo) como soporte sólido con el primer aminoácido N-prottegido y base de Hünig (N,N-diisopropiletilamina o DIPEA) seguido de escisión del grupo protector.
- 15 b) Se acopla un segundo aminoácido N-prottegido con un reactivo de acoplamiento y base de Hünig seguido de escisión del grupo protector (por ejemplo, Fmoc).
- c) Se acopla un tercer aminoácido N-prottegido con un reactivo de acoplamiento y base de Hünig seguido de escisión del grupo protector.

- 20 En caso de que estén presentes aminoácidos N-metilados en el compuesto de fórmula (IV), se puede realizar la alquilación en la fase sólida. Después de la etapa apropiada de la SPPS, se protege la amina terminal en una primera etapa, por ejemplo, hinchando la resina en tetrahidrofurano (THF) y adición de base de Hünig y cloruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (Nbs). En la segunda etapa, se puede añadir sulfonato de metil-4-nitrobenceno conjuntamente con 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno a la resina en dimetilfurano (DMF). Para retirar el grupo protector 2-nitrobenceno-1-sulfonamida, se puede añadir 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a la resina en DMF seguido de la adición de mercaptoetanol.

- 30 En un modo de realización particular, el soporte sólido es una resina de cloruro de 2-clor-tritilo.

- En un modo de realización particular, los aminoácidos N-prottegidos están protegidos con 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

- 35 En un modo de realización particular, se carga la resina en la etapa a) con 0,1-1,0 eq del primer aminoácido y exceso de base de Hünig en diclorometano (DCM).

En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la reacción de acoplamiento en la etapa a) con dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

- 40 En un modo de realización particular, se escinde el grupo protector Fmoc en la etapa a) con una mezcla de piperidina al 50 % en DCM/DMF (1:1).

- En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la desprotección en la etapa a) con DMF, DCM y metanol (MeOH) seguido de secado a vacío y pesado.

- 45 En un modo de realización particular, el reactivo de acoplamiento en la etapa b) es el reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio).

En un modo de realización particular, se acopla el segundo aminoácido en la etapa b) con 4 eq de reactivo de

Mukaiyama como reactivo de acoplamiento y 6 eq de base de Hünig en DMF/DCM (1:1).

En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la reacción de acoplamiento en la etapa b) con dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

En un modo de realización particular, se escinde el grupo protector Fmoc en la etapa b) con una mezcla de piperidina al 50 % en DCM/DMF (1:1).

En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la desprotección en la etapa b) con DMF y DCM seguido de secado a vacío y pesado.

En un modo de realización particular, el reactivo de acoplamiento en la etapa c) es HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio).

En un modo de realización particular, se acopla el tercer aminoácido en la etapa c) con 4 eq de HATU como reactivo de acoplamiento y 6 eq de base de Hünig en DMF/DCM (1:1).

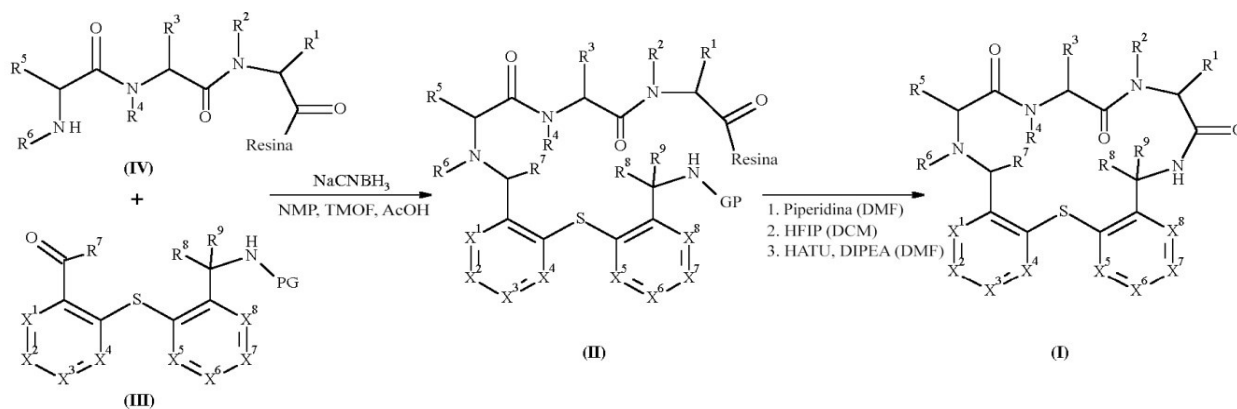
En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la reacción de acoplamiento en la etapa c) con dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

En un modo de realización particular, se escinde el grupo protector Fmoc en la etapa c) con una mezcla de piperidina al 20 % en DMF.

En un modo de realización particular, se lava la resina minuciosamente después de la desprotección en la etapa c) con DMF y DCM seguido de secado a vacío y pesado.

3. Síntesis general para el acoplamiento del tripéptido al anclaje

El compuesto de fórmula (I) se pueden obtener comenzando a partir de los compuestos de fórmula (III) y de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema 1.



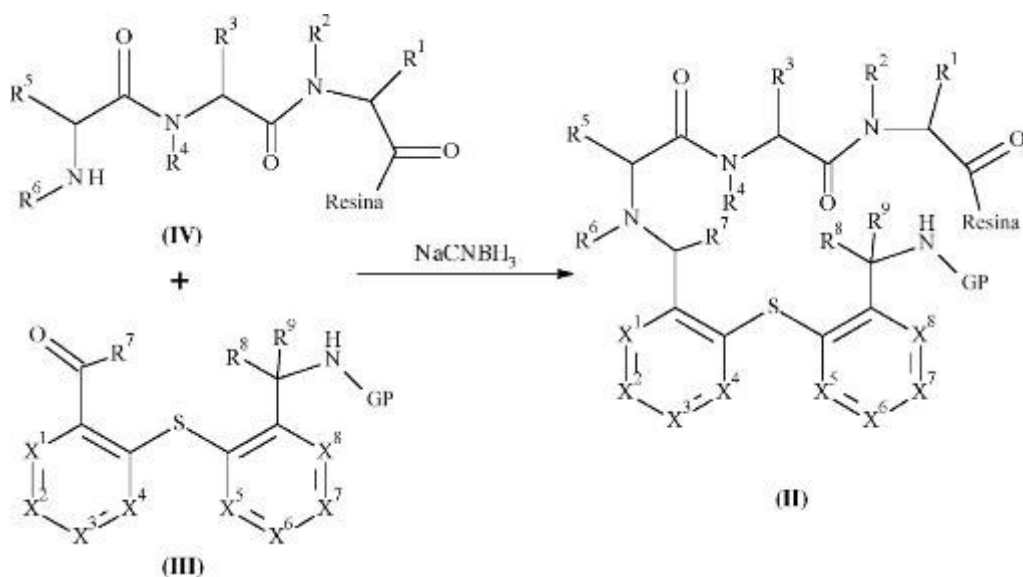
Esquema 1.

Se disuelve el aldehído o cetona de anclaje de fórmula (III) en una mezcla de N-metil-2-pirrolidona (NMP), ortoformiato de trimetilo (TMOF) y ácido acético (AcOH) y se añade la resina que comprende el tripéptido de fórmula (IV) a la solución. Después de la agitación de la mezcla, se añade cianoborohidruro de sodio (NaCNBH₃) para proporcionar un compuesto de fórmula (II).

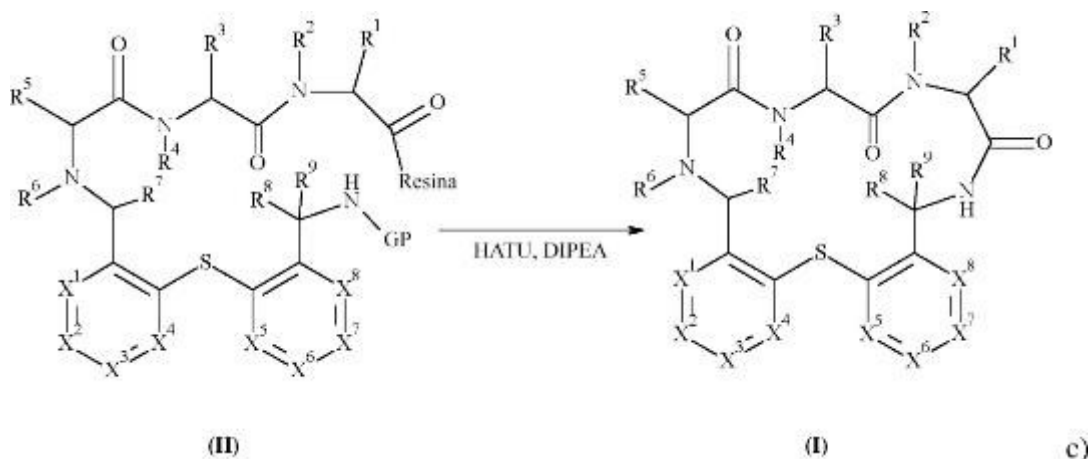
Después de la reacción de Borch, se escinde el grupo protector (GP) en el anclaje, por ejemplo, con una mezcla de piperidina al 20 % en DMF. Se puede escindir la resina en el tripéptido, por ejemplo, por la adición de hexafluoroisopropanol (HFIP) al 20 % en DCM y se separa por filtración. El compuesto de fórmula (I) se obtiene finalmente a través de ciclación del compuesto de fórmula (II) escindido usando HATU y base de Hünig seguido de la desprotección global de los restantes grupos amina protegidos.

Un modo de realización particular de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) usando cianoborohidruro de sodio (NaCNBH₃) para proporcionar un compuesto de fórmula (II);



b) escindir el grupo protector (GP) y la resina del compuesto de fórmula (II);



seguido de ciclación del compuesto escindido de fórmula (II) usando HATU y base de Hünig.

En un modo de realización particular, se lava el tripéptido de fórmula (IV) con DCM antes de añadirlo al aldehído o cetona de anclaje de fórmula (III).

En un modo de realización particular, el disolvente del aldehído de anclaje de fórmula (III) consiste en una mezcla de N-metil-2-pirrolidona (NMP), ortoformiato de trimetilo (TMOF) y ácido acético (AcOH).

En un modo de realización particular, se lava la mezcla de reacción después de la reacción de Borch con DMF, DCM, MeOH/DCM y/o DMF.

En un modo de realización particular, tiene lugar la ciclación del compuesto desprotegido y escindido de fórmula (II) usando HATU y DIPEA en DMF.

En un modo de realización particular, se logra la desprotección de BOC global por tratamiento con TFA en un disolvente, en particular DCM, a t.a.

Composiciones farmacéuticas

Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden los compuestos de la invención y un vehículo terapéuticamente inerte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de forma consecuente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero

particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por los médicos de cabecera.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden comprender componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento, antioxidantes y otros agentes activos. También pueden comprender todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Son bien conocidos los vehículos y excipientes adecuados por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel H.C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004)*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000)*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; y Rowe R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005)*, Pharmaceutical Press, Chicago. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

30 La dosificación a la que se pueden administrar los compuestos de la invención puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general (I), aunque el límite superior anterior también se puede exceder cuando sea necesario.

35 Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada es un comprimido que comprende de aproximadamente 100 mg a 500 mg del compuesto de la invención compuesto con de aproximadamente 30 a 90 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, se mezclan conjuntamente los ingredientes en polvo y, a continuación, se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir en una forma de comprimido usando un equipo convencional.

45 Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo de 10 a 100 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 µm, para retirar impurezas y contaminantes.

Usos

50 Como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividad como antibióticos, en particular como antibióticos frente a la especie *Acinetobacter*, más en particular como antibióticos frente a *Acinetobacter baumannii*, lo más en particular como antibióticos específicos de patógenos frente a *Acinetobacter baumannii*.

65 Los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como antibióticos, es decir, como ingredientes farmacéuticos antibacterianos adecuados en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas, en particular en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas provocadas por la especie *Acinetobacter*, más en particular en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas provocadas por *Acinetobacter baumannii*.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o bien en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) como se define anteriormente o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, especialmente para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para el uso en el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*, procedimiento que comprende administrar compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente a un sujeto.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes, en particular bacteriemia, neumonía, meningitis, infección de las vías urinarias y herida infectada, provocadas por patógenos, en particular por bacterias, más en particular provocadas por la especie *Acinetobacter*, lo más en particular por *Acinetobacter baumannii*. Dichos medicamentos comprenden compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib) o (Ic) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente.

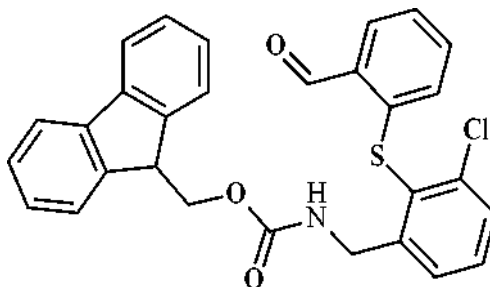
Ejemplos

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Abreviaturas usadas

Agp:	ácido 2-amino-3-guanidino-propiónico
Boc:	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DCM:	diclorometano
DIPEA:	N,N-diisopropilamina

	DMF:	N,N-dimetilformamida
	EA:	acetato de etilo
5	EtOAc:	acetato de etilo
	EtOH:	etanol
	Fmoc:	9-fluorenilmetoxycarbonilo
10	Fmoc-OSu:	N-(9-fluorenilmetoxycarbonilo)succinimida
	HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	HFIP:	hexafluoroisopropanol
	HOBt:	hidroxi-benzotriazol
	LAH:	hidruro de litio y aluminio
20	Lys:	lisina
	MeCN:	acetonitrilo
25	Reactivo de Mukaiyama:	yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio
	MTBD:	7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
	NMP:	N-metilprolidona
30	Orn:	ornitina
	Pd ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
35	THF:	tetrahidrofurano
	TLC:	cromatografía en capa fina
	TMOF:	ortoformiato de trimetilo
40	Trp:	triptófano
	p-TSA:	ácido <i>p</i> -toluensulfónico o ácido tosílico
45	HMPA:	hexametilfosforamida

Intermedio 1**N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**

55 A una suspensión de 3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (2,8 g, 16,64 mmol) y K₂CO₃ (4,5 g, 33,29 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (7,9 g, 49,93 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por

cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 20 % y hexano) para dar 2-(2-cloro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (4,4 g, 86,17 %) como un sólido blanco. CL-EM: 307,2 [M+H]⁺.

A una solución de 2-(2-cloro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (4,4 g, 14,37 mmol) y *tert*-butilsulfinamida (2,61 g, 21,56 mmol) en THF (50 ml) se le añadió tetraetóxido de titanio (4,92 g, 21,56 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 20 % y hexano) para dar 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,2 g, 71,25 %) como un sólido marrón. CL-EM: = 409,8 [M+H]⁺.

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,2 g, 10,26 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LAH (1,1 g, 37,95 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a la misma temperatura.

Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó triturando con hexano seguido de pentano para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 94,06 %) como un sólido marrón. CL-EM: 383,8 [M+H].

A una solución de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 9,64 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona) (12,26 g, 28,90 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,7 g, 19,02 %) como un sólido blanco. CL-EM: 381,8 [M+H]⁺.

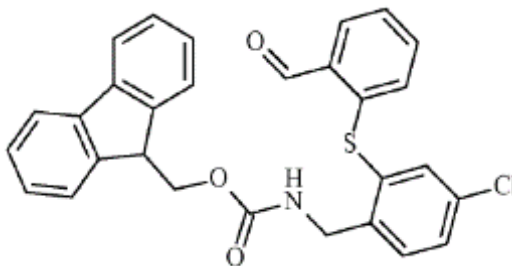
A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,800 g, 2,09 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-cloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,660 g, cuantitativo) como un sólido blanquecino. CL-EM: 278,0 [M+H]⁺.

A una solución de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,660 g, 2,09 mmol) en NaHCO₃ acuoso al 5 % (6 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,754 g, 2,24 mmol) en CH₃CN (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la mezcla de reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-7 % en hexano) para dar N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,460 g, 44 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 500,3 [M+H]

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,22-4,19 (1H, m), 4,33-4,29 (4H, m), 6,47 (1H, d, J = 8,00 Hz), 7,37-7,28 (4H, m), 7,47-7,40 (3H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,81 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,20 (1H, s).

Intermedio 2

N-[[4-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



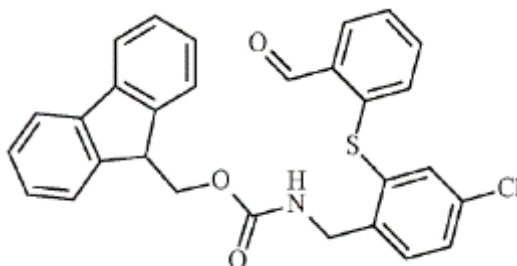
Se generó el intermedio 2 de forma análoga al intermedio 1 comenzando a partir del benzaldehído sustituido en

consecuencia.

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,20-4,22 (m; 3H); 4,32 (2H; d; J = 6,8 Hz); 7,6 (1H; d; J = 7,6 Hz); 7,31-7,36 (m; 4H); 7,40 (3H; t; J = 7,4 Hz); 7,46 (1H; s. a.); 7,54 (2H; t; J = 8,4 Hz); 7,69 (2H; d; J = 7,6 Hz); 7,82-7,84 (m; 1H); 7,90 (2H; d; J = 7,2 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,2 Hz); 10,21 (1H; s).

Intermedio 3

N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

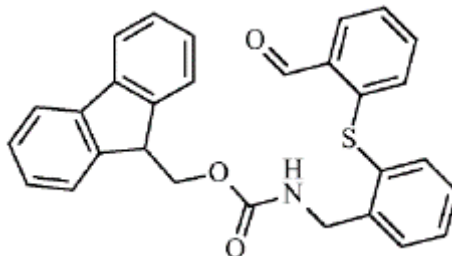


Se generó el intermedio 3 de forma análoga al intermedio 1 comenzando a partir del benzaldehído sustituido en consecuencia.

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,23-4,25 (m; 3H); 4,32 (2H; d; J = 6,8 Hz); 6,7 (1H; d; J = 8,0 Hz); 7,31 (2H; t; J = 7,4 Hz); 7,39-7,43 (4H; m); 7,44-7,54 (2H; m); 7,70 (2H; d; J = 7,6 Hz); 7,82-7,84 (m; 2H); 7,98 (2H; d; J = 7,2 Hz); 10,20 (1H; s).

Intermedio 4

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

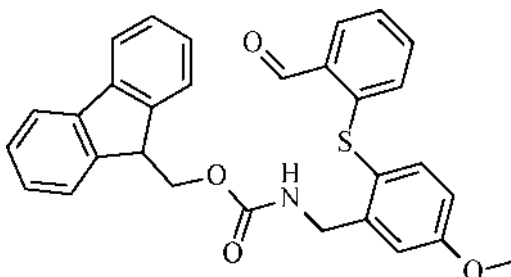


Se generó el intermedio 4 en consecuencia a partir de [2-[2-(aminometil)fenil]sulfanilfenil]metanol disponible comercialmente.

RMN de ^1H (600 MHz, CHCl_3 - d_6) δ ppm 4,15-4,22 (m, 1 H) 4,38 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,48 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,12-5,20 (m, 1 H) 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,17-7,25 (m, 1 H) 7,27-7,58 (m, 12 H) 7,76 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 10,13-10,40 (m, 1 H).

Intermedio 5

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxifenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se calentó una suspensión de $\text{Na}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,43 g, 31,16 mmol) y MgSO_4 (7,79 g, 64,93 mmol) en NMP (80 ml) hasta 80 °C durante 30 min en atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción resultante se le añadió 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (4,0 g, 25,97 mmol) gota a gota a la misma temperatura y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió gota a gota anhídrido acético (3,42 ml, 36,36 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar etanotioato de S-(2-formil-4-metoxi-fenilo) (2,5 g, 45 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 210,9 (M+H).

A una solución agitada de etanotioato de S-(2-formil-4-metoxi-fenilo) (2,5 g, 11,90 mmol) en THF anhidro (70 ml) se le añadió *tert*-butilisulfonamida (1,44 g, 11,90 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (2,49 ml, 11,90 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para obtener etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilisulfonil-iminometil]-4-metoxi-fenilo] (1,56 g, 42 %) como un aceite rojizo. CL-EM: 313,7 (M+H).

Se desgasificó con argón una solución de etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilisulfonil-iminometil]-4-metoxi-fenilo] (1,9 g, 6,07 mmol) en THF/EtOH (4:1; 50 ml) durante 10 min y se añadió NaBH_4 (1,61 g, 42,5 mmol) en porciones a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetona/etanol (1:1; desgasificados con argón) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se liberaron en argón para dar N-[(5-metoxi-2-sulfanil-fenil)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,65 g, bruta) como un sólido amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 273,9 (M+H).

A una solución de N-[(5-metoxi-2-sulfanil-fenil)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 2,05 mmol) en DMF (40 ml, desgasificada con argón antes de la adición durante aproximadamente 10 min) se le añadieron K_2CO_3 (1,61 g, 11,72 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (0,93 ml, 8,79 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,64 g, 24,3 % en dos etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 378,1 (M+H).

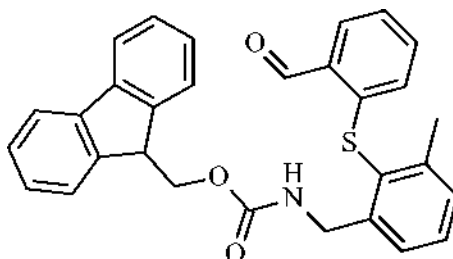
A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,64 g, 1,69 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-4-metoxi-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,52 g, 99 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 274,1 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-4-metoxi-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,52 g, 1,68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y solución de NaHCO_3 acuosa al 5 % (2 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,57 g, 1,68 mmol) en CH_3CN (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,50 g, 60 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 496,4 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (3H, s), 4,15 (1H, t, J = 7,00 Hz), 4,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,31-7,17 (4H, m), 7,39-7,36 (2H, m), 7,53-7,47 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,27 (1H, s).

Intermedio 6

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se agitó una suspensión de $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (4,79 g, 61,41 mmol) y MgSO_4 (10,87 g, 90,31 mmol) en NMP (100 ml) a 80 °C durante un periodo de 30 min en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de 2-fluoro-3-metil benzaldehído (5 g, 36,12 mmol) en NMP (25 ml) gota a gota a 80 °C y se continuó agitando durante 30 min a 80 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo. A la mezcla de reacción resultante se le añadió anhídrido acético (6 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se dividió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo; se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar etanotioato de S-(2-formil-6-metil-fenilo) (3,2 g, 45,64 %) como un sólido de color marrón. CL-EM: 194,25 (M+H).

A una solución de etanotioato de S-(2-formil-6-metil-fenilo) (3,2 g, 16,47 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (1,99 g, 16,47 mmol) y tetraetóxido de titanio (3,76 g, 16,474 mmol) secuencialmente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante un periodo de 2 h en atmósfera de argón a 60 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar etanotioato de S-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenilo] (2,9 g, 59,30 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 297,44 (M+H).

Se desgasificó una solución de etanotioato de S-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenilo] (2,7 g, 9,091 mmol) en THF-etanol (4:1; 75 ml) con argón durante 15 min y a continuación, se añadió borohidruro de sodio (2,75 g, 72,727 mmol) en porciones a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min a 0 °C y 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetona/etanol (1:1; 30 ml) (desgasificados con argón) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se liberaron en argón para dar 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (bruta) como un sólido amarillo.

Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 257,41(M+H).

A una solución de 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (2,31 g, 8,98 mmol) en DMF (80 ml) (desgasificada con argón antes de la adición durante 10 min) se le añadieron carbonato de potasio (2,48 g, 17,947 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (3,34 g, 26,92 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 5 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) seguido de salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (metanol al 3 % en DCM) para obtener N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,0 g, 25 % en dos etapas) como un aceite viscoso de color marrón. CL-EM: 361,53 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,950 g, 2,63 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,95 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,670 g, 87,10 %) como un sólido blanco. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 257,36 (M+H).

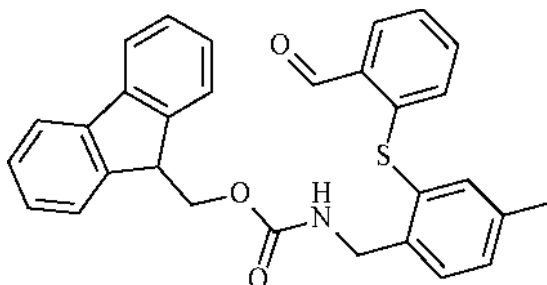
A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,670 g, 2,607 mmol) en bicarbonato de sodio 5 % (5 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (0,879 g, 2,607 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,48 g, 44,12 %) como un sólido blanco. CL-EM: 479,60 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,29 (3H, s), 4,20 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,26 (2H, d, $J = 6,00$ Hz), 4,30 (2H, t, $J =$

6,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,00 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,56 Hz), 7,35-7,29 (4H, m), 7,48-7,38 (4H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,52 Hz), 7,78 (1H, t, J = 6,00 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,2 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 7

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se agitó una suspensión de sulfuro de sodio (4,8 g, 78,04 mmol) y MgSO_4 (10,8 g, 90,48 mmol) en NMP (100 ml) a 80 °C durante un periodo de 30 min en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de 2-fluoro-4-metil benzaldehído (5 g, 36,19 mmol) en NMP (25 ml) gota a gota a 80 °C y se continuó agitando durante 30 min a 80 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo. A la mezcla de reacción resultante se le añadió anhídrido acético (5,1 ml, 54,29 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se dividió la mezcla de reacción entre agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml), se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar etanotioato de S-(2-formil-5-metil-fenilo) (4,8 g, 68 %) como un sólido de color cereza. CL-EM: 195,0 (M+H).

A una solución de etanotioato de S-(2-formil-5-metil-fenilo) (4,8 g, 24,71 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (2,9 g, 24,71 mmol) seguido de tetraetóxido de titanio (5,6 g, 24,71 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante un periodo de 30 min en atmósfera de argón a 60 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-5-metil-fenilo] (4,5 g, 61 %) como un sólido de color naranja pálido. CL-EM: 313,6 (M+H).

Se desgasificó una solución de etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-5-metil-fenilo] (1,5 g, 4,78 mmol) en THF-etanol (4:1; 40 ml) con argón durante 15 min y a continuación, se añadió borohidruro de sodio (1,4 g, 38,28 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C y 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetona/etanol (1:1; 30 ml) (desgasificados con argón) y se continuó agitando durante 1 h a 0 °C. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se liberaron en argón para dar 2-metil-N-[(4-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida como un sólido amarillo. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 258 (M+H).

A una solución de 2-metil-N-[(4-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (3 g, bruta) en DMF (60 ml) (desgasificada con argón antes de la adición durante aproximadamente 10 min) se le añadieron carbonato de potasio (1,2 g, 9,32 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (1,7 g, 13,98 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 5 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) seguido de salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (metanol al 5 % en DCM) para obtener N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,6 g, 16 % en dos etapas) como un líquido incoloro. CL-EM: 362,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,8 g, 2,216 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,8 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 2-(2-etil-5-metil-fenil)sulfanilbenzaldehído (0,56 g, 98 %) como un sólido amarillo pálido. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 258,0 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-(2-etil-5-metil-fenil)sulfanilbenzaldehído (0,56 g, 2,17 mmol) en bicarbonato de sodio al 5 % (5 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (0,73 g, 2,18 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo

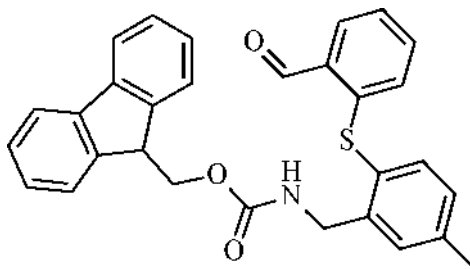
presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,51 g, 56 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 480,5 (M+H).

- 5 RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (3H, s), 4,16 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,12 (1H, t, a., J = 5,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,33-7,23 (5H, m), 7,42-7,35 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,29 (1H, s).

Intermedio 8

10

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



- 15 Se agitó una suspensión de $\text{Na}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,79 g, 61,41 mmol) y MgSO_4 (10,87 g, 90,31 mmol) en NMP (100 ml) a 80 °C durante un periodo de 30 min en atmósfera de argón. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de 2-fluoro-5-metil benzaldehído (5 g, 36,12 mmol) en NMP (25 ml) gota a gota a 80 °C y se continuó agitando durante 30 min a 80 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo gradualmente. A la mezcla de reacción resultante se le añadió anhídrido acético (6 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min.
- 20 Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se dividió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar etanotioato de S-(2-formil-4-metil-fenilo) (3,3 g, 47 %) como un sólido de color marrón. CL-EM: 194,25 (M+H).

- 25 A una solución agitada de etanotioato de S-(2-formil-4-metil-fenilo) (3,3 g, 17,01 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadieron *tert*-butilsulfonamida (2,06 g, 17,01 mmol) seguido de tetraetóxido de titanio (3,88 g, 17,01 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante un periodo de 2 h en atmósfera de argón a 60 °C. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4-metil-fenilo] (3,0 g, 59,40 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 297,44 (M+H).

- 35 Se desgasificó una solución de etanotioato de S-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4-metil-fenilo] del ácido tioacético (2,0 g, 6,73 mmol) en THF-etanol (4:1; 75 ml) con argón durante 15 min y a continuación, se añadió borohidruro de sodio (2,03 g, 53,87 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C y 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetona/etanol (1:1; 30 ml) (desgasificados con argón) y se agitó durante 1 h a 0 °C. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se liberaron en argón para dar 2-metil-N-[(5-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (bruta) como un sólido amarillo. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 257,41(M+H).

- 40 A una solución de 2-metil-N-[(5-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (1,73 g, 6,7 mmol) en DMF (80 ml) (desgasificada con argón antes de la adición durante aproximadamente 10 min) se le añadieron carbonato de potasio (1,86 g, 13,463 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (2,50 g, 20,194 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 5 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) seguido de salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) (metanol al 3 % en DCM) para obtener N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,840 g, 21 % en dos etapas) como un aceite viscoso marrón. CL-EM: 361,5 (M+H).

- 55 A una solución de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,840 g, 3,26 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,87 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 2-(2-etil-4-metil-fenil)sulfanilbenzaldehído (0,600 g, 88,10 %) como un sólido blanco. Se usó este compuesto como tal en la siguiente

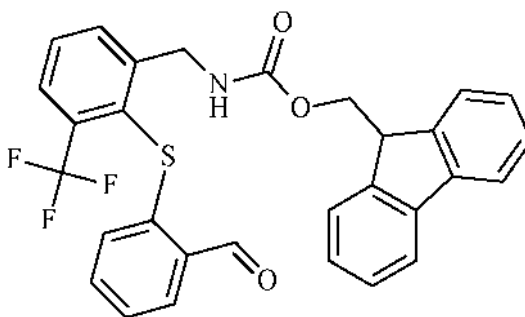
etapa sin purificación adicional. CL-EM: 257,36 (M+H).

A una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2-etil-4-metil-fenil)sulfanilbenzaldehído (0,600 g, 2,33 mmol) en bicarbonato de sodio al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,787 g, 2,334 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) seguido de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,5 g, 51 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 480,1 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,36 (3H, s), 4,23-4,21 (3H, m. a.), 4,30-4,28 (2H, m. a.), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 7,37-7,30 (3H, m), 7,47-7,38 (4H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,81 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,20 (1H, s).

Intermedio 9

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (2,0 g, 10,41 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,8 g, 20,82 mmol) seguido de éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (2,62 g, 15,61 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,0 g, 84,67 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 341,0 (M+H).

A una solución de 2-[2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 8,81 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió *tert*-butilsulfonamida (1,6 g, 13,22 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (3,49 ml, 16,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 97,19 %) como un aceite viscoso amarillo pálido. CL-EM: 443,8 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,977 g, 25,73 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 8,57 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (3 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (80 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,6 g, 72,6 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 418,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,6 g, 6,235 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (7,931 g, 18,70 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto usando CombiFlash (acetato de etilo) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,2 g, 46 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 415,9 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,2 g, 2,88 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,88 g,

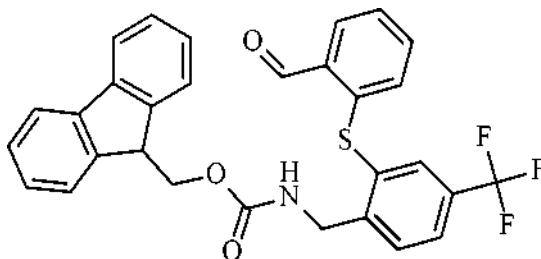
97,87 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 311,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,88 g, 2,82 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (8 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (0,953 g, 2,82 mmol) en CH₃CN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-7 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 82 %) como un sólido blanco. CL-EM: 533,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,20 (3H, a.), 4,33 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44-7,31 (6H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86-7,76 (2H, m), 7,92-7,88 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,17 (1H, s).

Intermedio 10

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2-fluoro-4-trifluorometil-benzaldehído (2,0 g, 10,41 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,8 g, 20,82 mmol) seguido de éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (2,62 g, 15,61 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-formil-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,0 g, 84,67 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 341,1 (M+H).

A una solución de 2-[2-formil-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 8,81 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió *tert*-butilisulfonamida (1,6 g, 13,22 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (2,77 g, 13,22 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 97,19 %) como un aceite viscoso amarillo pálido. CL-EM: 443,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,977 g, 25,73 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 8,57 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (3 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (80 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,5 g, 99 %) como un aceite amarillo. CL-EM: 418,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,5 g, 8,39 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (10,67 g, 25,18 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto usando CombiFlash (acetato de etilo) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 48,75 %) como un aceite viscoso amarillo. CL-EM: 415,9 (M+H).

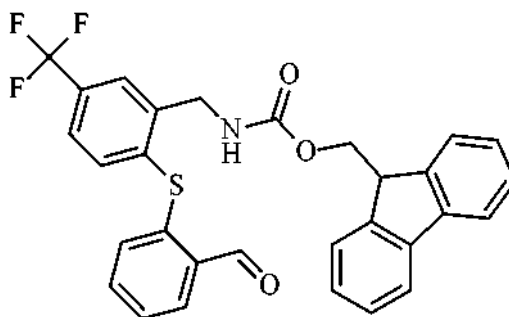
A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 4,091 mmol) en dioxano (17 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (1,1 g, 86 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 311,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-5-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (1,1 g, 3,53 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (8 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (1,19 g, 3,53 mmol) en CH₃CN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-7 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-4-metilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,530 g, 31 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 534,2 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,22 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,31 (2H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,91-7,85 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,94 (1H, t, J = 8,00 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 11

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (2,0 g, 10,41 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,8 g, 20,82 mmol) seguido de éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (2,67 g, 15,61 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,5 g, 98,78 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 340,7 (M+H).

A una solución de 2-[2-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,5 g, 16,6 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió *tert*-butilisulfonamida (2,01 g, 16,6 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (3,49 ml, 16,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,0 g, 54,11 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 444,0 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (1,02 g, 27,0 mmol) en THF (60 ml) se le añadió 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,0 g, 9,02 mmol) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,0 g, 79,58 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 418 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,0 g, 7,1 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (9,1 g, 21,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 56,87 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 415,7 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 4,09 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-4-

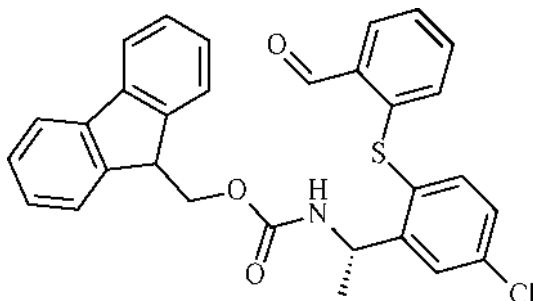
(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (1,1 g, 86,36 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 312,1 (M+H).

A una suspensión de 2-[2-(aminometil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (1,0 g, 3,53 mmol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (8 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,19 g, 3,53 mmol) en CH₃CN (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,410 g, 26,79 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 533,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 4,19 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, a.), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,27 (1H, m), 7,47-7,33 (6H, m), 7,56-7,51 (3H, m), 7,76-7,74 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,29 (1H, s).

Intermedio 12

N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se calentó una solución de 1-(5-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona (2,0 g, 11,588 mmol), (2-sulfanilfenil)metanol (1,625 g, 11,588 mmol), NaOH ac. al 63 % (0,7 ml) y HMPA (5 ml) hasta 100 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando EtOAc al 20 % en hexano para obtener 1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etanona (2,67 g, 78 %) como un líquido pegajoso incoloro.

A la solución agitada de 1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etanona (1,0 g, 3,425 mmol) en THF (7 ml) se le añadieron (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (415 mg, 3,425 mmol) y Ti(OEt)₄ (3,59 ml, 17,123 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 48 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar N-[(1S)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,0 g, bruta) como un líquido pegajoso.

A una solución agitada de N-[(1S)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,5 g, 6,925 mmol) en THF (30 ml) se le añadió L-Selectride (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio) (10 ml) a -78 °C y se agitó a la misma condición durante 2 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto bruto que se purificó por columna en sílice normal (EtOAc al 30 %-hexano) para obtener N-[(1S)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,9 g, 68 %) como un sólido pegajoso blanquecino. EM hallada: 398,2 (M+H).

A una solución agitada de N-[(1S)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,0 g, 2,513 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-[(1S)-1-aminoetil]-4-cloro-fenil]sulfanilfenil]metanol (900 mg, bruto) como un líquido incoloro. EM hallada: 294,1 (M+H).

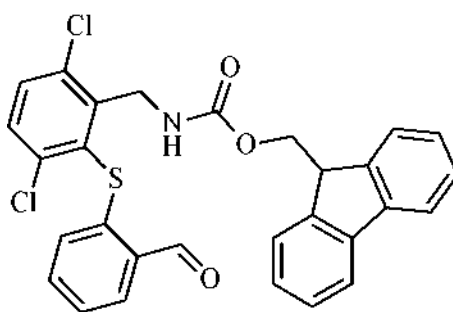
A una suspensión agitada de [2-[2-[(1S)-1-aminoetil]-4-cloro-fenil]sulfanilfenil]metanol (900 mg, 2,727 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (919,636 mg, 2,727 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. A continuación, se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal (acetato de etilo al 20 %-hexano) para dar N-[(1R)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un sólido pegajoso (800 mg, 56 %). EM hallada: 516,3 (M+H).

A una solución agitada de N-[(1R)-1-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (540 mg, 1,046 mmol) en DCM/THF (1:1, 24 ml) se le añadió MnO₂ (1,819 g, 20,928 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando EA al 5-20 %/hexano para obtener N-[(1S)-1-[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (300 mg, 55 %) como un sólido amarillo claro.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H; d; J = 6,92 Hz); 4,21-4,23 (2H; m); 5,08-5,12 (1H; m); 6,83 (1H; d; J = 7,8 Hz); 7,31-7,33 (2H; m); 7,39-7,40 (4H; m); 7,45-7,46 (m; 2H); 7,66-7,69 (3H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96 (1H; d; J = 7,4 Hz); 8,03 (1H; d; J = 7,36 Hz); 10,21 (1H; s).

Intermedio 13

N-[[3,6-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión enfriada en hielo de 3,6-dicloro-2-fluoro-benzaldehído (3 g, 15,54 mmol) y K₂CO₃ en DMF (10 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (4,5 g, 85 %) como un sólido blanquecino.

A una solución agitada de 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato (4,5 g, 13,19 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió *terc*-butilisulfonamida (2,39 g, 19,79 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (4,51 ml, 19,79 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua (200 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener 2-[2-[(*E*)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-3,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (5,6 g, 96 %) como un sólido blanco.

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (1,43 g, 37,95 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-[2-[(*E*)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-3,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (5,6 g, 12,61 mmol) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (15 ml) y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado para obtener compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener N-[[3,6-dicloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 96 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 418,0 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3,6-dicloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (4,2 g, 10,76 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (6,84 g, 16,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para obtener N-[[3,6-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 36 %) como un sólido pegajoso que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM calculada: 415 EM hallada 416,0 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3,6-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 3,84 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-3,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,1 g, 92 %) como un sólido amarillo pálido. CL-EM: 311,9(M+H).

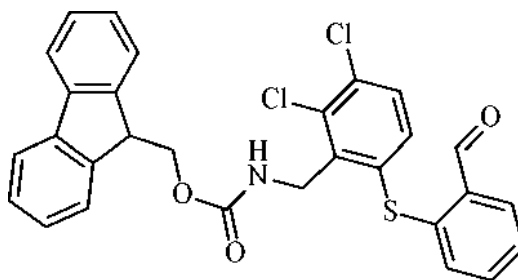
A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-3,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,1 g, 3,52 mmol) en

acetonitrilo (25 ml) se le añadió solución de NaHCO_3 acuosa al 5 % (10 ml) seguido de una solución de Fmoc-OSu (1,18 g, 3,52 mmol) en CH_3CN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano) para obtener N-[[3,6-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,83 g, 44 %) como un sólido blanco. CL-EM: 534,2 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 4,10 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,10 (1H, a.), 6,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,27 (4H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,52-7,46 (4H, m), 7,73 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 6,2 Hz), 10,28 (1H, s).

Intermedio 14

N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión enfriada en hielo de 2,3-dicloro-6-fluoro-benzaldehído (3 g, 15,54 mmol) y K_2CO_3 (4,29 g, 31,08 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (2,12 ml, 15,54 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para obtener 2-(3,4-dicloro-2-formilfenil)sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 57 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de 2-(3,4-dicloro-2-formilfenil)sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 8,79 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadieron *tert*-butilsulfonamida (1,60 g, 13,19 mmol) y etóxido de titanio (IV) (3 ml, 13,19 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml), se filtró a través de celite y se lavó el lecho de celite con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-3,4-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 92 %) como un sólido blanquecino.

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,97 g, 25,67 mmol) en THF (40 ml) se le añadió 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-3,4-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 8,56 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml), se filtró a través de celite y se lavó el lecho de celite con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se concentró el filtrado y se trituró el compuesto bruto así obtenido con hexano para obtener N-[[2,3-dicloro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,5 g, 70 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 417,8 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2,3-dicloro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,5 g, 5,98 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (3,80 g, 8,97 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para obtener N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 69 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 416,0 (M+H).

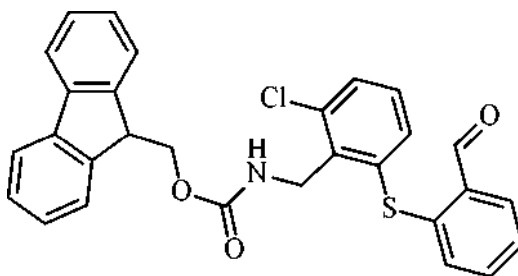
A una solución enfriada en hielo de N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 4,08 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,27 g, 99 %) como un sólido blanco. CL-EM: 311,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,3 g, 4,16 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (10 ml) seguido de una solución de Fmoc-OSu (1,40 g, 4,16 mmol) en CH₃CN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano) para dar N-[[2,3-dicloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,610 g, 28 %) como un sólido blanco. CL-EM: 534,1 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 4,17-4,15 (1H, m), 4,22-4,21 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,38 (4H, m), 7,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,64 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 15

N-[[2-cloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión enfriada en hielo de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (3 g, 18,92 mmol) y K₂CO₃ en DMF (10 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (2,6 ml, 18,92 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para obtener 2-(3-cloro-2-formilfenil)sulfanilbenzoato de metilo (3,4 g, 59 %) como un sólido blanco.

A una solución agitada de 2-(3-cloro-2-formilfenil)sulfanilbenzoato de metilo (3,4 g, 11,11 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió *tert*-butilsulfinamida (2,01 g, 16,66 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (3,8 ml, 16,66 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en agua (150 ml) y se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (150 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituro usando hexano para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-3-cloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,4 g, 97 %) como un sólido blanquecino.

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (1,05 g, 27,87 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-3-cloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,8 g, 9,29 mmol) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con sulfato de sodio saturado (10 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 75 ml). Se concentró el filtrado para obtener compuesto bruto que se trituro con hexano para obtener N-[[2-cloro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,2 g, 90 %) como un sólido blanco. CL-EM: 384,0 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-cloro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,2 g, 8,35 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (5,31 g, 12,53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 10 % en hexano) para obtener N-[[2-cloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,1 g, 66 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 382,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-cloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,1 g, 5,51 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-3-cloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,5 g, 98 %) como un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente

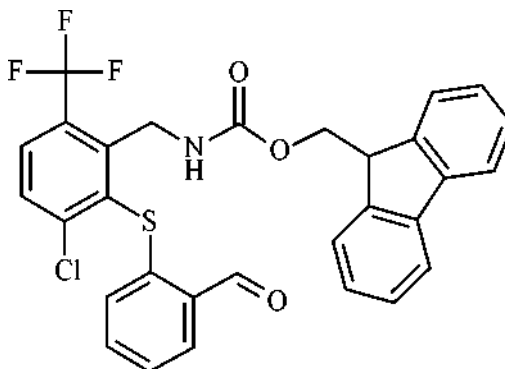
etapa sin purificación adicional. CL-EM: 277,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-3-cloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,5 g, 4,90 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió NaHCO₃ acuoso al 5 % (15 ml) seguido de una solución de Fmoc-OSu (1,65 g, 4,90 mmol) en CH₃CN (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía CombiFlash (EtOAc al 20 % en hexano) para dar N-[[2-cloro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,93 g, 39 %) como un sólido blanco. CL-EM: 499,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,20-4,14 (3H, m), 4,47 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 7,43-7,36 (5H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,62-7,59 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 10,20 (1H, s).

Intermedio 16

N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-6-(trifluorometil)-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de éster metílico del ácido metil 2-mercapto-benzoico (2 g, 11,89 mmol) y 2,3-dicloro-6-(trifluorometil)benzaldehído (2,89 g, 11,889 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,64 g, 11,89 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-5 % en hexano para obtener 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,3 g, 51 %) como un sólido blanco. EM hallada: 375 (M+H).

A una solución agitada de 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanil-benzoato de metilo (4,5 g, 12,007 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,45 g, 12,0 mmol), Ti(OEt)₄ (12,68 ml, 60,04 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 16 h.

Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de etilo (5,8 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 491,8 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de etilo (5,8 g, 15,185 mmol) en THF (60 ml) se le añadió LiBH₄ (3,2 g, 151,85 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 50 °C durante 4 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 69 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 452,2 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,7 g, 8,18 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilfenil]metanol (3,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 347,8 (M+H).

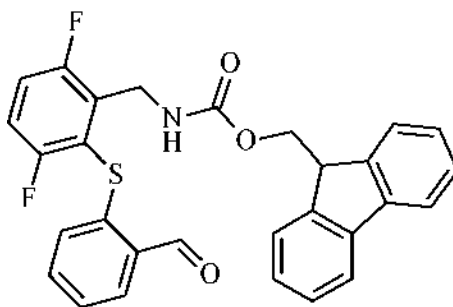
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilfenil]metanol (3,6 g, 9,368 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (35 ml) se le añadió Fmoc-OSu (3,1 g, 9,368 mmol) en CH₃CN (35 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-6-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,96 g, 63 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 569,9 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-6-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo obtenido (2,9 g, 5,087 mmol) en DCM/THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (8,84 g, 101,749 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-6-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g, 69 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 567,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,01-4,03 (1H; m); 4,22-4,28 (2H; m); 4,41 (2H; d; J = 5,6 Hz); 6,53 (1H; d; J = 7,76 Hz); 7,30 (2H; t; J = 7,4 Hz); 7,42 (3H; t; J = 7,4 Hz); 7,49-7,51 (1H; m); 7,67 (2H; d; J = 7,36 Hz); 7,74 (1H; s. a.); 7,89 (2H; d; J = 7,8 Hz); 7,99-8,03 (2H; m); 8,07 (1H; s); 10,20 (1H; s).

Intermedio 17

N-[[3,6-difluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de éster metílico del ácido metil 2-mercapto-benzoico (1,37 g, 8,153 mmol) y 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (1,43 g, 8,153 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,12 g, 8,153 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-2 % en hexano para obtener 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1 g, 40 %) como un sólido amarillo. EM hallada: 309,3 (M+H).

A una solución agitada de 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,7 g, 5,519 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,669 g, 5,519 mmol), Ti(OEt)₄ (5,786 ml, 27,597 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,6-difluoro-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (2,4 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 425,7 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,6-difluoro-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (2,4 g, 5,647 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LiBH₄ (1,23 g, 56,471 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-50 % en hexano para obtener N-[[3,6-difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g, 75 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 385,9 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3,6-difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g, 3,855 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-3,6-difluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 281,9 (M+H).

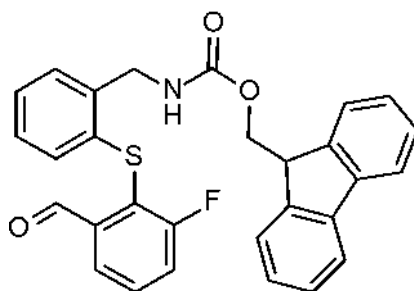
A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-3,6-difluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,6 g, 5,112 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,724 g, 5,112 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 30 % en hexano para obtener N-[[3,6-difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g, 95 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 503,9 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3,6-difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g, 3,976 mmol) en DCM/THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (6,913 g, 79,523 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-12 % en hexano para obtener N-[[3,6-difluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1 g, 50 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 502,1 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,12-4,14 (3H; m); 4,40 (2H; d; J = 3,68 Hz); 6,70 (1H; d; J = 7,76 Hz); 7,20-7,31 (2H; m); 7,33-7,45 (4H; m); 7,49-7,53 (1H; m); 7,64 (2H; d; J = 7,44 Hz); 7,69 (1H; m); 7,82 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,19 (1H; s).

Intermedio 18

N-[[2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión enfriada en hielo de 2,3-difluoro-benzaldehído (4,0 g, 28,16 mmol) y K₂CO₃ (7,77 g, 56,33 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (4,7 g, 28,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener 2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (5,5 g, 67 %) como un sólido blanquecino. CLEM: 290,9 (M+H).

A una solución de 2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (es decir, 3d) (3 g, 10,34 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron etilenglicol (1,2 ml, 20,68 mmol) y p-TSA (0,19 g, 1,03 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 140 °C usando un condensador de Dean-Stark durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para obtener 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 86 %) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: 334,7(M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (1,19 g, 31,43 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una solución de 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo obtenido (3,5 g, 10,47 mmol) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (20 ml), se agitó durante 30 min y se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se concentró el filtrado para obtener 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (3 g, 93 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 324 (M+NH₄).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (3 g, 9,80 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron Et₃N (4,08 ml, 29,41 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,13 g, 14,70 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar metanosulfonato de 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metilo (3,5 g, 93 %) como un líquido amarillo pálido que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 384,9(M+H).

A una solución de metanosulfonato de 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metilo (3,5 g, 9,11 mmol) en

THF (40 ml) se le añadió amoníaco líquido (15 ml) a -78°C . A continuación, se calentó la mezcla de reacción gradualmente hasta 55°C durante 4 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanamina (2,5 g, 94 %) como un aceite viscoso. CLEM: 305,8(M+H).

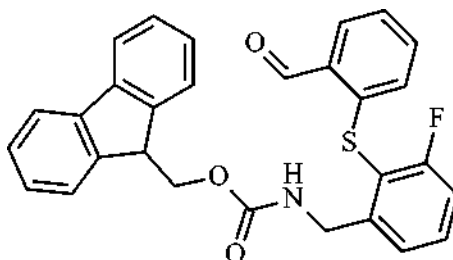
A una suspensión enfriada en hielo de [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanamina (2,5 g, 8,19 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió NaHCO_3 acuoso al 5 % (5 ml) seguido de una solución de Fmoc-OSu (2,76 g, 8,19 mmol) en CH_3CN (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano) para obtener N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 39 %) como un sólido blanco. CL-EM: 527,6 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,84 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió solución de HCl conc. (8 ml) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se disolvió la mezcla de reacción bruta en solución de bicarbonato de sodio. Se extrajo la capa ac. con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para obtener compuesto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20 % en hexano) para obtener N-[[2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 72 %) como un sólido blanco. CL-EM: 483,9 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,26-4,23 (1H, m), 4,38-4,35 (4H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,19-7,14 (1H, m), 7,23-7,22 (2H, m), 7,33 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,79-7,64 (5H, m), 7,93-7,88 (3H, m), 10,44 (1H, s).

Intermedio 19

N-[[3-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión enfriada en hielo de 2,3-difluoro-benzaldehído (4,7 g, 28,16 mmol) y K_2CO_3 (7,77 g, 56,33 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (4 g, 28,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0°C . Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener 2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (5,5 g, 67 %) como un sólido blanquecino. CLEM: 290,9(M+H).

A una solución de 2-(2-fluoro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 10,34 mmol) en THF seco (50 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente se le añadió *tert*-butilsulfínimida (1,87 g, 15,51 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (3,53 g, 15,51 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 3 h. Después de la finalización, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (10 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfíniminometil]-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,5 g, 61 %) como un sólido amarillo. CLEM: 393,8 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,72 g, 19,04 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfíniminometil]-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,5 g, 6,36 mmol) en THF (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (15 ml) y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado para obtener N-[[3-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfínimida (2,2 g, 94 %) como un sólido blanquecino. CLEM: 367,8(M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfínimida (2,2 g, 5,99 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (3,81 g, 8,99 mmol) y se agitó

la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexano) para obtener N-[[3-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 82 %) como un sólido blanco. CLEM: 365,8 (M+H).

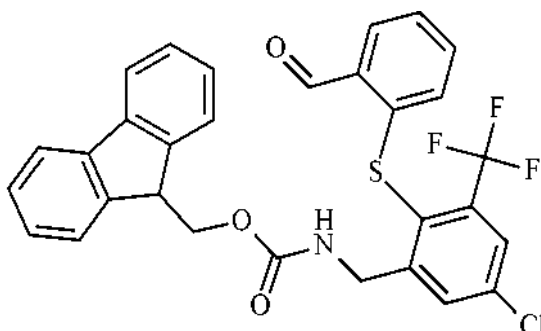
A una solución enfriada en hielo de N-[[3-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 2,88 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió HCl en dioxano (20 ml, 4 M) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se trituró el compuesto bruto con éter dietílico seguido de secado bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1 g, 88 %) como un sólido blanco. CLEM: 261,7(M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-6-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,0 g, 3,83 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y acuosa al 5 % se le añadió una solución de Fmoc-OSu (1,29 g, 3,83 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar N-[[3-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,65 g, 22 % en dos etapas) como un sólido blanco. CLEM: 484,0 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,33-4,28 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,0), 7,23 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,48-7,30 (7H, m), 7,64-7,58 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,85 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 20

N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión de 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (1,5 g, 6,62 mmol) y K₂CO₃ (1,8 g, 13,24 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (1,1 g, 6,62 mmol) añadido y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con (3 x 250 ml) acetato de etilo. Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (acetato de etilo al 20 % y hexano) para obtener 2-[4-cloro-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,3 g, 93 %) como un sólido marrón.

A una solución de 2-[4-cloro-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,6 g, 6,95 mmol) y *tert*-butilsulfinamida (1,8 g, 15,29 mmol) en THF (50 ml) se le añadió tetraetóxido de titanio (3,48 g, 15,29 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (acetato de etilo al 30 % y hexano) para obtener 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,9 g, 57 %) como un sólido marrón. CL-EM: 477,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,45 g, 11,95 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,9 g, 3,98 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se lavó con hexano seguido de pentano para obtener N-[[5-cloro-2-[2-

(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 89 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 452,0(M+H).

A una suspensión de N-[[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 3,54 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (3,7 g, 8,86 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se vigiló el avance de la masa de reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (acetato de etilo) y se concentró bajo presión reducida para obtener N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,900 g, 56 %) como un sólido blanco. CL-EM: 449,7(M+H).

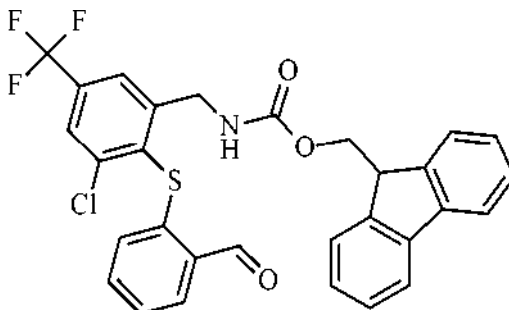
A una solución enfriada en hielo de N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,9 g, 0,0020 mol) en 1,4 dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (0,65 g, 94 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 346,0(M+H).

A una solución de N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,9 g, 0,0020 mol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (12 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,558 g, 0,0020 mol) en CH₃CN (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo (0,435 g, 32 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 568,0 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,23-4,20 (3H, m), 4,32-4,30 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34-7,30 (2H, m), 7,44-7,37 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,70 (1H, s. a.), 7,89 (3H, d, J = 7,5 Hz), 8,03-8,00 (2H, m), 10,15 (1H, s).

Intermedio 21

N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo



A una suspensión de 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (2,5 g, 11,06 mmol) y K₂CO₃ (3,0 g, 22,12 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (1,8 g, 11,06 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 20 % y hexano como eluyente para obtener 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,5 g, 85 %) como un sólido marrón.

A una suspensión de 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,5 g, 9,36 mmol) y *tert*-butilisulfonamida (1,6 g, 14,03 mmol) en THF (50 ml) se le añadió tetraetóxido de titanio (3,2 g, 14,03 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC.

Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (acetato de etilo al 30 % y hexano) para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4 g, 89 %) como un sólido marrón. CL-EM: 477,9 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,955 g, 25,15 mmol) en THF (25 ml) se le añadió una solución de 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzoato (4 g, 8,38 mmol) en THF (25 ml) y se agitó

la mezcla de reacción durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio ac. (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó lavando con hexano seguido de pentano para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,9 g, 95 %) como un sólido marrón. CL-EM: 452,1 (M+H).

A una solución de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,9 g, 8,64 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (9,17 g, 21,62 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con solución de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 100-200) (acetato de etilo) para obtener N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2 g, 51 %) como un sólido blanco. CL-EM: 449,7(M+H).

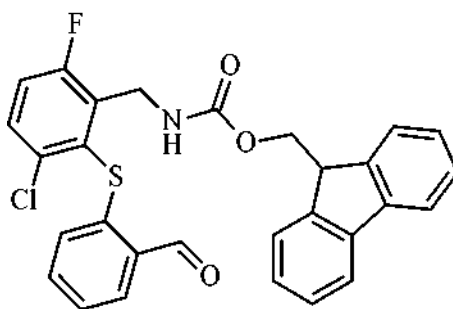
A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2 g, 4,45 mmol) en 1,4 dioxano (50 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (1,5 g, 98 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 346,1(M+H).

A una solución de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilbenzaldehído (2 g, 5,24 mmol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (12 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,42 g, 4,19 mmol) en CH₃CN (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,700 g, 34 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 568,1(M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 4,15 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,29-5,26 (1H, a.), 6,52 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,29-7,27 (2H, m), 7,34-7,30 (2H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,76-7,73 (4H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 10,25 (1H, s).

Intermedio 22

N-[[3-cloro-6-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2,3 dicloro 6-fluoro benzaldehído (1,0 g, 5,208 mmol) en DMF (7,0 ml) se le añadieron K₂CO₃ (720 mg, 5,208 mmol) y 2-sulfanilbenzoato de metilo (876 mg, 5,208 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener el compuesto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-2 % en hexano para obtener 2-(6-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (354 mg, 21 %) como un sólido amarillo.

A la solución agitada de 2-(6-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,7 g, 5,247 mmol) en THF (25 ml) se le añadieron 2-metil 2-propanosulfinamida (0,636 g, 5,247 mmol) y Ti(OEt)₄ (5,5 ml, 26,235 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 2-((6-cloro-3-fluoro-2-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]fenil)sulfanil)benzoato de etilo (2,2 g, bruto) como un líquido amarillo. PM hallado: 442,3 (M+H).

A una solución agitada de 2-((6-cloro-3-fluoro-2-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]fenil)sulfanil)benzoato de etilo (2,4 g, 5,442 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiBH₄ (1,185 g, 54,422 mmol) a 0 °C y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se desactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl y se extrajo

con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-50 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 64 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 402,2 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 3,373 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,4 g, bruto) como un sólido blanco. EM hallada: 298,2 (M+H).

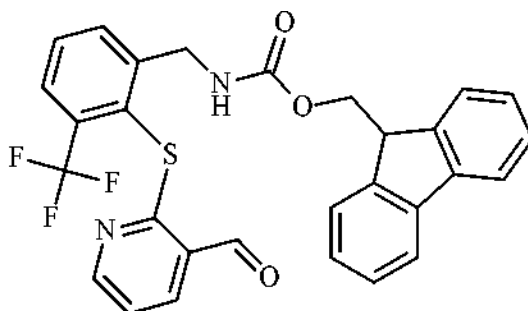
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,4 g, 4,714 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,589 g, 4,714 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-50 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g, 88 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 520 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g, 3,083 mmol) en DCM/THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (5,36 g, 61,657 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-13 % en hexano para dar N-[[3-cloro-6-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 63 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 517,8 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,12-4,14 (3H; m); 4,40 (2H; s. a.); 6,55 (1H; d; J = 7,92 Hz); 7,28-7,31 (2H; m); 7,33-7,45 (4H; m); 7,51 (1H; t; J = 8,96 Hz); 7,62 (2H; d; J = 7,44 Hz); 7,70-7,72 (1H; m); 7,82 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,19 (1H; s)

Intermedio 23

N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (3,2 g, 20,87 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió hidruro de sodio en porciones (1,663 g, 9,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de éster metílico del ácido 2-mercapto-nicotínico (2,2 g, 13,87 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 9 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadieron carbonato de potasio (3,83 g, 27,742 mmol) seguido de yoduro de metilo (5,90 g, 27,74 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar 2-[2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 33 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 341,7 (M+H).

A una solución de 2-[2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 3,81 mmol) dado en THF anhidro (50 ml) se le añadió *tert* butilsulfonamida (2,31 g, 19,06 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (4,34 g, 19,06 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar 2-[2-[(*Z*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 77 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 444,9

(M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,277 g, 7,32 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato (1,3 g, 2,93 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C.

Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con sulfato de sodio saturado (5 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metileno]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,1 g, 90 %) como una masa pegajosa. CL-EM: 418,7 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metileno]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,1 g, 2,63 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,45 g, 3,421 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,750 g, 69 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 416,9 (M+H).

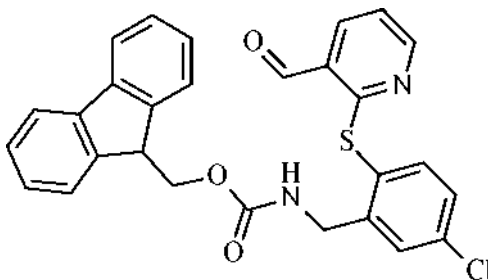
A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,750 g, 1,80 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,620 g, 100 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 313,0 (M+H).

A una suspensión de 2-[2-(aminometil)-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,620 g, 1,9808 mmol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,534 g, 1,5846 mmol) en CH₃CN (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil] carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,635 g, 60 %) como un sólido blanco. CL-EM: 534,8 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 (3H, m), 4,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,29 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,72-7,67 (3H, m), 7,83-7,81 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40-8,36 (2H, m), 10,18 (1H, s).

Intermedio 24

N-[[5-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 5-cloro-2-fluoro-benzaldehído (5,14 g, 33,10 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió hidruro de sodio en porciones (1,52 g, 66,20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió éster metílico del ácido 2-mercapto-nicotínico (3,5 g, 22,06 mmol) en DMF (20 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 9 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadieron carbonato de potasio (6,1 g, 44,14 mmol) y yoduro de metilo (9,39 g, 66,20 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar 2-(4-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 37 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 308,0 (M+H).

A una solución de 2-(4-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 8,14 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió *tert*-butilsulfonamida (4,93 g, 40,72 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (9,28 g, 40,72 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar 2-[4-cloro-2-[(Z)-trifluorometilsulfoniliminometil]fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 45 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 411,1 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,277 g, 7,32 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-[4-cloro-2-[(Z)-trifluorometilsulfoniliminometil]fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo bruto (1,5 g, 4,39 mmol) en THF (70 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[5-cloro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (1,1 g, 65 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 385,0 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[5-cloro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (1,1 g, 2,86 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,57 g, 3,72 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-[[5-cloro-2-[(3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida bruta (0,750 g, 68 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 382,7 (M+H).

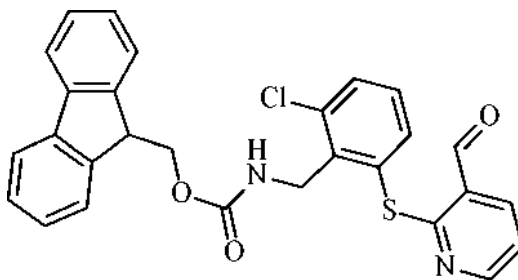
A una solución enfriada en hielo de N-[[5-cloro-2-[(3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-1,1,1-trifluoro-metanosulfonamida (0,750 g, 1,96 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener sal clorhidrato de 2-[2-(aminometil)-4-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,650 g, 66 %) como una masa pegajosa. CL-EM: 279,1(M+H).

A una suspensión de 2-[2-(aminometil)-4-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,650 g, 2,34 mmol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,788 g, 2,34 mmol) en CH₃CN (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30 % en hexano) para dar N-[[5-cloro-2-[(3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,390 g, 36 %) como un sólido blanco. CL-EM: 501,0 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,24-4,18 (3H, m), 4,30 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,43-7,31 (7H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,84 (3H, m), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 25

N-[[2-cloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído (2,0 g, 12,89 mmol) en etanol (80 ml, purgado con argón) se le añadió etóxido de sodio (2,19 g, 32,22 mmol) y ácido 2-mercapto-nicotínico (2,04 g, 12,89 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar ácido 2-(3-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (6 g, bruto) como un sólido marrón que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 294,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de ácido 2-(3-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (6,0 g, bruto) en DMF (25 ml) en atmósfera de argón se le añadió K_2CO_3 (2,827 g, 20,46 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió MeI (1,27 ml, 20,46 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar 2-(3-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 40 % en dos etapas) como un sólido amarillo. CL-EM: 307,7(M+H).

A una solución agitada de 2-(3-cloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,20 mmol) en THF seco (100 ml) en atmósfera de argón se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,96 g, 13,00 mmol) seguido de *tert*-butilisulfonamida (1,57 g, 13,00 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-3-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 84 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 410,6 (M+H). Según RMN de ^1H , este compuesto es una mezcla de éster etílico y metílico. EM hallada: 424,9(M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-3-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 4,38 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,416 g, 10,95 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución de sulfato de sodio saturada. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado para obtener N-[2-cloro-6-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 95 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 384,9 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[2-cloro-6-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 4,15 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (2,227 g, 5,40 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener N-[2-fluoro-6-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g) como un aceite viscoso. CL-EM: 382,9 (M+H).

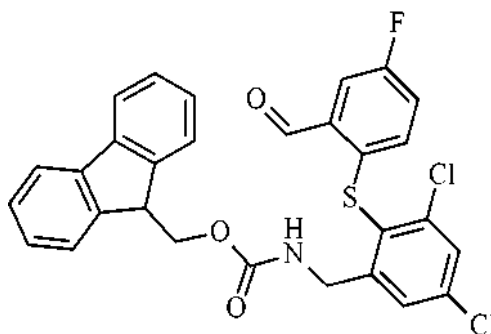
A una solución enfriada en hielo de N-[2-fluoro-6-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, bruta) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por CLEM. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (30 ml x 2) y se secó bien para obtener 2-[2-(aminometil)-3-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (2,0 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 279,1 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-3-cloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído bruto (2,0 g, bruto) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % y acetonitrilo (30 ml, 1:1) se le añadió Fmoc-OSu (1,08 g, 3,21 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto deseado que se lavó adicionalmente con acetato de etilo (5 ml) y se secó para obtener N-[2-cloro-6-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,515 g, 20 % en dos etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 500,9 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,19-4,15 (3H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 7,47 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (2H, s, J = 7,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 26

N-[[3,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 5-fluoro-2-mercapto-benzoico (1 g, 5,808 mmol) en THF (20 ml), se le añadió éster *tert*-butilico del ácido 2,2,2-tricloro-acetimídico (3,6 ml, 20,328 mmol) seguido de adición lenta de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,615 ml, 5,808 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 2 % en hexano para dar 5-fluoro-2-sulfanil-benzoato de *tert*-butilo (620 mg, 47 %) como un líquido incoloro.

A una solución agitada de 5-fluoro-2-sulfanil-benzoato de *tert*-butilo (600 mg, 2,628 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 2,3,5-tricloro-benzaldehído (660 mg, 3,154 mmol), Cs_2CO_3 (2,13 g, 6,571 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 2 % en hexano para dar 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanil-5-fluoro-benzoato de *tert*-butilo (660 mg, 62 %) como un líquido incoloro.

A una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanil-5-fluoro-benzoato (900 mg, 2,243 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metil 2-propano sulfonamida (271 mg, 2,243 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2,3 ml, 11,214 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *tert*-butilo (1 g, bruto) como un líquido amarillo. EM hallada: 504,1 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *tert*-butilo (1 g, 1,982 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiBH_4 (215 mg, 9,911 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 50 °C durante 4 h. Se desactivó la masa de reacción con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,2 g, bruta) como un sólido blanquecino. EM hallada: 435,7 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,2 g, 2,75 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (1 g, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 332 (M+H).

A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (1 g, 2,712 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (914 mg, 2,712 mmol) en CH_3CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 64 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 554 (M+H).

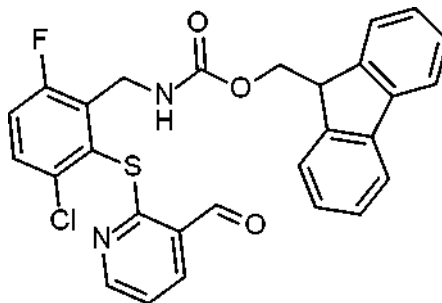
A una solución agitada de N-[[3,5-dicloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,661 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO_2 (2,88 g, 33,221 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[[3,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 76 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 552,3 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,17-4,12 (3H, m), 4,35 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,45-7,28 (6H, m), 7,67-7,60 (4H, m),

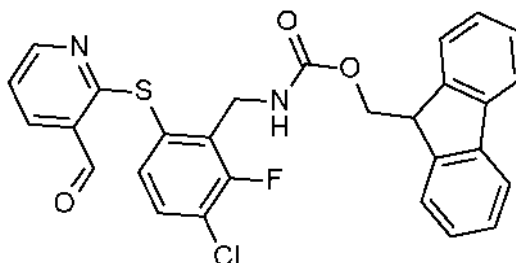
7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 27 e intermedio 28N-[[3-cloro-6-fluoro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5



y N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



10

A una solución de 3-cloro-2,6-difluoro-benzaldehído (2,0 g, 12,88 mmol) en etanol (80 ml, purgado con argón) se le añadió etóxido de sodio (2,192 g, 32,21 mmol) y ácido 2-mercapto-nicotínico (2,26 g, 12,88 mmol) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar una mezcla de ácido 2-(6-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico y ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (6 g, bruta) como un sólido marrón que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 312,1 (M+H).

15

A una solución enfriada en hielo de la mezcla mencionada anteriormente (6,0 g, bruta) en DMF (25 ml) en atmósfera de argón se le añadió K_2CO_3 (2,66 g, 19,24 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió MeI (1,198 ml, 19,248 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo y 2-(4-cloro-3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 57 % en dos etapas) como un sólido amarillo. CL-EM: 325,7(M+H).

25

A una solución agitada de la mezcla mencionada anteriormente (2,3 g, 7,06 mmol) en THF seco (100 ml) en atmósfera de argón se le añadió etóxido de titanio(IV) (4,027 g, 17,65 mmol) seguido de *tert*-butilisulfonamida (2,139 g, 17,65 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó hasta 60 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar una mezcla de 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-4-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo y 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-4-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 63 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 428,6 (M+H).

30

35

40

A una solución enfriada en hielo de la mezcla mencionada anteriormente (1,9 g, 4,43 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,42 g, 11,07 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución de sulfato de sodio saturada. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado para obtener una mezcla de N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida y N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,6 g, 90 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 402,9

45

(M+H).

A una solución enfriada en hielo de la mezcla mencionada anteriormente (1,6 g, 3,97 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (2,128 g, 5,162 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener una mezcla de N-[[2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida y N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,6 g, cuant.) como un aceite viscoso. CL-EM: 400,8 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de la mezcla mencionada anteriormente (2,0 g, bruta) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por CLEM. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (30 ml x 2) y se secó para obtener una mezcla de 2-[2-(aminometil)-4-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído y 2-[2-(aminometil)-4-cloro-3-fluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (2,0 g, bruta) como un sólido amarillo. CL-EM: 297,1 (M+H).

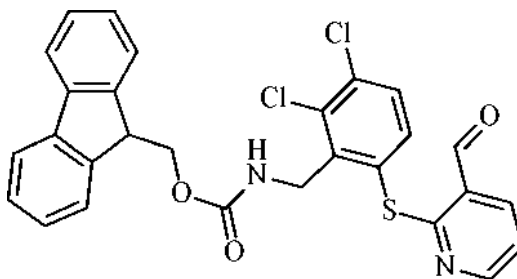
A una suspensión agitada de la mezcla mencionada anteriormente (2,0 g, bruta) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % y acetonitrilo (30 ml, 1:1) se le añadió Fmoc-OSu (1,422 g, 4,21 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar una mezcla de 1,6 g de dos isómeros. Se purificó la mezcla de isómeros por HPLC prep. para obtener N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,910 g, 35 % en dos etapas) como un sólido blanco y N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,210 g, 8 % en dos etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 518,9 (M+H) y CL-EM: 519,0 (M+H).

RMN de ^1H de N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,17-4,12 (3H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,45-7,28 (6H, m), 7,67-7,60 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

RMN de ^1H de N-[[3-cloro-2-fluoro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,18-4,13 (3H, m), 4,27 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 7,66-7,60 (4H, m), 7,9 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 29

N-[[2,3-dicloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 2,3-dicloro-6-fluoro-benzaldehído (2 g, 12,88 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron etóxido de sodio (2,1 g, 32,22 mmol) y ácido 2-mercapto-nicotínico (2,7 g, 14,17 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 5 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener ácido 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (6,8 g, bruto) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución enfriada en hielo de ácido 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (4,2 g, bruto) en DMF (30 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,4 g, 32,10 mmol) y yoduro de metilo (2,3 ml, 38,52 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida para obtener el compuesto

bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 56 % en dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

A una solución agitada de 2-(3,4-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 7,30 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,7 g, 14,61 mmol) y tetraetóxido de titanio (3,33 g, 14,61 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante un periodo de 1 h en atmósfera de argón. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto
bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 10-20 % de acetato de etilo en hexano) para dar 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,4-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,9 g, 58 %) como un sólido naranja pálido. CL-EM: 444,6 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,4-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,93 mmol) en THF (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,375 g, 9,879 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 min. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada (~5 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó el lecho con acetato de etilo. Se concentró el filtrado para obtener N-[2,3-dicloro-6-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 96 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 418,6 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[2,3-dicloro-6-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,1 g, 5,01 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,7 g, 6,51 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción resultante con éter dietílico (25 ml) y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) que contenía tiosulfato de sodio (4 g) y se agitó hasta que se observaron dos capas distintas. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml x 2) seguido de salmuera (25 ml x 2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener N-[2,3-dicloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 95 %) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 416,7 (M+H).

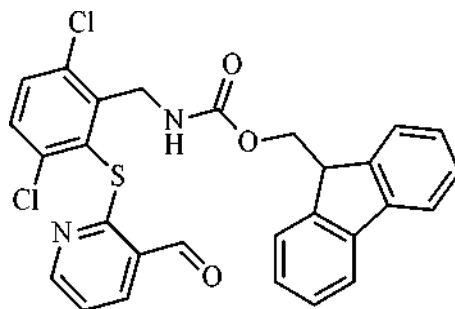
A una solución de N-[2,3-dicloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 4,79 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,0 ml) lentamente y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,6 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 313,1 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-3,4-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,6 g, bruto) en bicarbonato de sodio al 5 % (15 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,8 g, 5,62 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar N-[2,3-dicloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 40 % en dos etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 534,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,33-4,13 (3H, m), 4,39 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,55-7,53 (2H, m), 7,69-7,66 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,8, 1,7 Hz), 10,17 (1H, s).

Intermedio 30

N-[2,3-dicloro-6-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 3,6-dicloro-2-fluoro-benzaldehído (2 g, 12,88 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió etóxido de sodio (2,1 g, 32,22 mmol) y ácido 2-mercapto-nicotínico (2,7 g, 14,17 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 5 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener ácido 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (6,8 g, bruto) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (4,2 g, bruto) en DMF (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (4,42 g, 31,99 mmol) y yoduro de metilo (2,3 ml, 38,39 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,6 g, 60 % en dos etapas) como un aceite amarillo pálido.

A una solución agitada de 2-(3,6-dicloro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,6 g, 7,598 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,8 g, 15,19 mmol) y tetraetóxido de titanio (3,4 g, 15,19 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción, a continuación, hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 10-20 % de acetato de etilo en hexano) para dar 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2 g, 59 %) como un sólido naranja pálido. CL-EM: 444,9 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-3,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 4,93 mmol) en THF (40 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,37 g, 9,87 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada (~5 ml), se filtró a través de lecho de celite y se lavó el lecho con EtOAc. Se concentró el filtrado para obtener N-[[3,6-dicloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 96 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 418,9 (M+H).

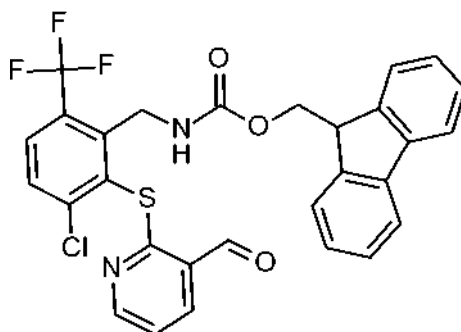
A una solución enfriada en hielo de N-[[3,6-dicloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,1 g, 5,01 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,7 g, 6,50 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción resultante con éter dietílico (25 ml) y se vertió en una solución de solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) que contenía tiosulfato de sodio (4 g) y se agitó hasta que se observaron dos capas distintas. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml x 2) seguido de salmuera (25 ml x 2). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener N-[[3,6-dicloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 95 %) como un aceite marrón pálido que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 416,7 (M+H).

A una solución de N-[[3,6-dicloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, bruta) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,0 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 2-[2-(aminometil)-3,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,8 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. Se usó este compuesto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 313,0 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-3,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,8 g, bruto) en bicarbonato de sodio al 5 % (15 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,1 g, 6,322 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar N-[[3,6-dicloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,98 g, 38 % en dos etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 534,8 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21-4,14 (3H, m), 4,45 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,32 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,68-7,62 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,52 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 7,52, 1,48 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,8, 1,76 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 31

N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5 A una solución enfriada en hielo de NaH (1,13 g, 27,80 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ácido 2-tionicotínico (2,15 g, 13,90 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de 3-cloro-2-fluoro-6-metil-benzaldehído (2,1 g, 9,26 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 9 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió K₂CO₃ (3,84 g, 27,80 mmol) seguido de yoduro de metilo (3,10 ml, 27,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción
10 resultante a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) seguido de salmuera (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida para dar 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 37 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 375,7(M+H).

A una solución desgasificada de 2-[6-cloro-2-formil-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 3,72 mmol) en THF (30 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (8,49 g, 37,25 mmol) seguido de *terc*-butilisulfonamida (4,50 g, 37,25 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (70 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[2-[(E)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,25 g, 70 %) como un sólido blanquecino. Es una mezcla de éster etílico y metílico. EM hallada: 478,7 (M+H).

25 A una solución enfriada en hielo de LAH (0,297 g, 7,83 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2-[2-[(E)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,25 g, 2,61 mmol) en THF (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h a la misma temperatura. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (2 ml) y EtOAc (80 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,1 g, 93 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 452,8 (M+H).

35 A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,1 g, 2,42 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,06 g, 4,85 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,0 g, 91 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 450,8 (M+H).

40 A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,2 g, 2,66 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC mostró un consumo del material de partida. Se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,91 g, 99 %) como un sólido blanquecino.

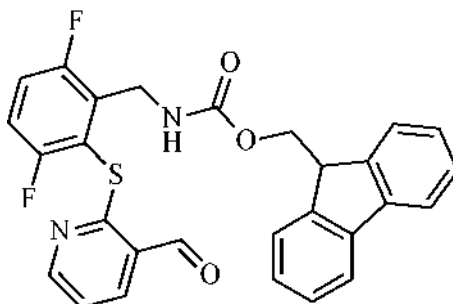
45 A una suspensión enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (0,91 g, 2,62 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (12 ml) y Fmoc-OSu (0,708 g, 2,09 mmol) en CH₃CN (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,590 g, 40 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 569,0 (M+H).

55

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 4,21-4,16 (3H, m), 4,43 (2H, s. a.), 7,33-7,29 (2H, m), 7,43-7,36 (3H, m), 7,56 (1H, s. a.), 7,66 (2H, m), 7,94-7,84 (4H, m), 8,38 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 32

N-[[3,6-difluoro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de ácido 2-tionicotínico (4,0 g, 25,77 mmol) en etanol (80 ml, purgado con argón) se le añadieron etóxido de sodio (4,385 g, 64,437 mmol) y 2,3,6-trifluoro-benzaldehído (4,95 g, 30,93 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar ácido 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (12 g, bruto) como un sólido marrón que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 296,1 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de ácido 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxílico (12,0 g, bruto) en DMF (25 ml) en atmósfera de argón se le añadió K_2CO_3 (5,617 g, 40,64 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió MeI (2,53 ml, 40,64 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 29 % en dos etapas) como un sólido amarillo. CL-EM: 311,1 (M+2H), EM hallada: 310,1 (M+H).

A una solución agitada de 2-(3,6-difluoro-2-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 7,43 mmol) en THF seco (100 ml) en atmósfera de argón se le añadió etóxido de titanio(IV) (4,24 g, 18,59 mmol) seguido de *tert*-butilsulfonamida (2,25 g, 18,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó hasta 60 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-3,6-difluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 52 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 412,6 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(*E*)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-3,6-difluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 3,88 mmol) en THF (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,368 g, 9,70 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución de sulfato de sodio saturada. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado para obtener N-[[3,6-difluoro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 94 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 387,0 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3,6-difluoro-2-[(3-(hidroximetil)-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 3,62 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (2,239 g, 5,43 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener N-[[3,6-difluoro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, cuant.) como un aceite viscoso. CL-EM: 384,9 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3,6-difluoro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 4,14 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de

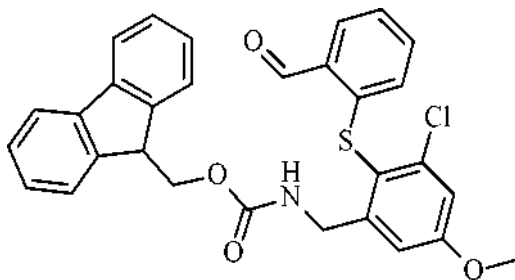
reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por CL-EM. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (30 ml x 2) y se secó bien para obtener 2-[2-(aminometil)-3,6-difluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,6 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 281,0 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-3,6-difluoro-fenil]sulfanilpiridina-3-carbaldehído (1,6 g, bruto) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % y acetonitrilo (30 ml, 1:1) se le añadió Fmoc-OSu (1,08 g, 3,21 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto deseado que se lavó adicionalmente con n-pentano (5 ml) y se secó para obtener N-[[3,6-difluoro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,85 g, 47 % en dos etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 502,9 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,20-4,11 (3H, m), 4,32 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,30 (2H, m), 7,47-7,35 (5H, m), 7,66-7,64 (3H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 33

N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 3-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (2,4 g, 12,903 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió Et_3N (2,72 ml, 19,355 mmol), anhídrido trifílico (3,27 ml, 19,355 mmol) a -5°C y se agitó la masa de reacción a -5°C durante 30 min. Se diluyó la masa de reacción con DCM y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-8 % en hexano para obtener trifluorometanosulfonato de (2-cloro-6-formil-4-metoxi-fenilo) (2,4 g, 58 %) como un líquido incoloro.

A una solución agitada y desgasificada de trifluorometanosulfonato de (2-cloro-6-formil-4-metoxi-fenilo) (2,915 g, 9,167 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadieron DIPEA (3,159 ml, 18,333 mmol), Xantphos (165,205 mg, 0,458 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (209,848 mg, 0,229 mmol), 2-sulfanilbenzoato de metilo (770 mg, 4,583 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 110°C durante 2,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-3 % y hexano para obtener 2-(2-cloro-6-formil-4-metoxi-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,2 g, 78 %) como un sólido amarillo claro.

A una solución agitada de 2-(2-cloro-6-formil-4-metoxi-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,2 g, 3,571 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfonamida (433 mg, 3,571 mmol), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,74 ml, 17,857 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70°C durante 4 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-4-metoxi-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (1,8 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 453,8 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-4-metoxi-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (1,8 g, 3,974 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiBH_4 (0,865 g, 39,735 mmol) a 0°C y se calentó la masa de reacción hasta 50°C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se desactivó la masa de reacción con NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 413,9 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, 3,39 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-metoxi-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,4 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 310,0 (M+H).

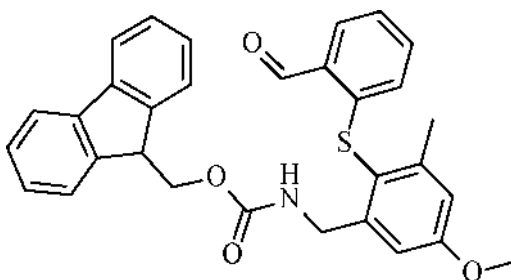
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-metoxi-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,4 g, 4,531 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,528 g, 4,531 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 531,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]carbamato (1,4 g, 2,637 mmol) en DCM/THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (4,584 g, 52,731 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-13 % en hexano para dar N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg, 32 %, 5 etapas) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (3H; s); 4,20-4,29 (5H; m); 6,51 (1H; d; J = 8,0 Hz); 6,97 (1H; s. a.); 7,26 (1H; s. a.); 7,33-7,36 (3H; m); 7,399-7,44 (2H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,40 Hz); 7,80 (1H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,18 (1H; s)

Intermedio 34

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada y desgasificada de trifluorometanosulfonato de 2-formil-4-metoxi-6-metilfenilo (3,01 g, 10,106 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron DIPEA (3,53 ml, 20,212 mmol), Xantphos (292 mg, 0,505 mmol), Pd₂(dba)₃ (231 mg, 0,253 mmol), 2-sulfanilbenzoato de metilo (850 mg, 5,053 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 110 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-5 % y hexano para obtener 2-(2-formil-4-metoxi-6-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,3 g, 81 %) como un sólido blanquecino.

A una solución agitada de 2-(2-formil-4-metoxi-6-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,3 g, 4,109 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfonamida (498 mg, 4,109 mmol), Ti(OEt)₄ (4,33 ml, 20,545 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-4-metoxi-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (1,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 434 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-4-metoxi-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (1,5 g, 3,459 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiBH₄ (751 mg, 34,595 mmol) a 0 °C y se calentó la masa de reacción hasta 50 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se desactivó la masa de reacción con NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,3 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 394 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,3 g, 3,303 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo

presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,1 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 290 (M+H).

A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-4-metoxi-6-metil-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,1 g, 3,375 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,1 g, 3,375 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 57 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 511,9 (M+H).

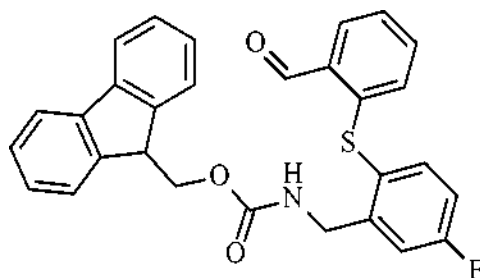
A una solución agitada de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 2,345 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (4,07 g, 46,907 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida.

Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metoxi-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 67 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,13 (3H; s); 3,79 (3H; s); 4,20-4,29 (5H; m); 6,42 (1H; d; J = 8,0 Hz); 6,87 (1H; s. a.); 6,99 (1H; s. a.); 6,29-6,33 (3H; m); 6,42 (3H; t; J = 5,4 Hz); 7,69 (2H; d; J = 7,40 Hz); 7,77-7,82 (1H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,96 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,21 (1H; s)

Intermedio 35

N-[[5-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 2,5-difluoro-benzaldehído (5,21 g, 30,98 mmol) y éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (4,0 g, 28,17 mmol) en DMF (20 ml, purgada con argón durante 10 min) se le añadió carbonato de potasio (7,78 g, 56,33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 % en hexano) para dar 2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (2,4 g, 27 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 291,1(M+H).

A una solución agitada de 2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (2,9 g, 10 mmol) en THF seco (50 ml) en atmósfera de argón se le añadió etóxido de titanio(IV) (4,56 g, 20 mmol) seguido de *tert*-butilisulfinamida (2,42 g, 20 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml), se filtró la masa blanca gelatinosa a través de celite. Se lavó el lecho de celite minuciosamente con acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfiniliminometil]-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,9 g, 99 %) como un sólido blanco. EM hallada: 394,1(M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (1,15 g, 30,53 mmol) se le añadió una solución de 2-[2-[(E)-*tert*-butilisulfiniliminometil]-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (4,0 g, 10,17 mmol) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución saturada de sulfato de sodio. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó minuciosamente con EtOAc (50 ml). Se concentró el filtrado para obtener N-[[5-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,6 g, 96 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 367,8(M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[5-fluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-

sulfinamida (3,0 g, 8,17 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (5,2 g, 12,26 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el compuesto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexano) para obtener N-[[5-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 67 %) como un sólido blanco. EM hallada: 365,9(M+H).

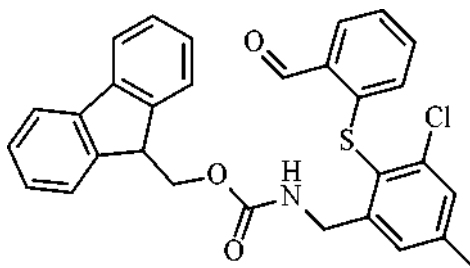
A una solución enfriada en hielo de N-[[5-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, bruta) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por CLEM. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (2 x 30 ml) y se secó para obtener 2-[2-(aminometil)-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,37 g, bruto) como un sólido amarillo.

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,37 g, bruto) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % y acetonitrilo (30 ml, 1:1) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (1,047 g, 3,05 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto deseado que se lavó adicionalmente con n-pentano (5 ml) y se secó para obtener N-[[5-fluoro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,6 g, 23 % en dos etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 484,2 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,23-4,21 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 7,35-7,24 (4H, m), 7,45-7,36 (3H, m), 7,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 7,5, 1,3 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 36

N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 3-cloro-2-fluoro-5-metil-benzaldehído (4 g, 23,25 mmol) y éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (3,91 g, 23,25 mmol) en DMF (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió carbonato de potasio (6,4 g, 46,51 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (15 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener 2-(2-cloro-6-formil-4-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (4,5 g, 61 %) como un sólido amarillo pálido. CL-EM: 321,0 (M+H).

A una solución de 2-(2-cloro-6-formil-4-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 9,375 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió *tert* butilsulfinamida (1,7 g, 14,062 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (3,2 g, 14,062 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml), se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-4-metil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 76 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 424,0(M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,807 g, 21,27 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-4-metil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 7,092 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con sulfato de sodio saturado (5 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo

con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró el filtrado para obtener N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,5 g, 90 %) como un sólido blanco. CL-EM: 397,8 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 5,04 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,34 g, 5,54 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por CombiFlash (EtOAc al 30 % en hexano) para dar N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5 g, 76 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 396,1 (M+H).

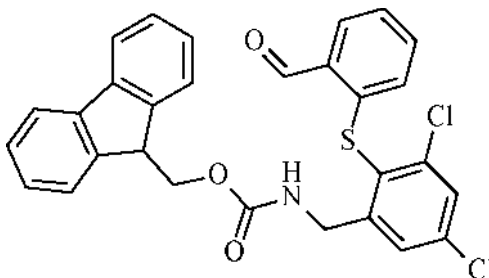
A una solución enfriada en hielo de N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,79 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se evaporaron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,2 g, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 292,1 (M+H).

A una suspensión de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-metil-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,2 g, 4,12 mmol) en solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % (5 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (0,973 g, 2,88 mmol) en CH₃CN (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (17 % EtOAc en hexano) para dar N-[[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-5-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 53 %) como un sólido blanco. CL-EM: 513,9 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,37 (3H, s), 4,22-4,18 (1H, m), 4,32-4,28 (4H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,38-7,31 (3H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 7,52, 1,16 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 37

N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 3,5-dicloro-2-fluoro-benzaldehído (2,78 g, 16,57 mmol) en DMF (20 ml, purgada con argón durante 10 min) en atmósfera de argón se le añadieron éster metílico del ácido 2-mercapto-benzoico (4,0 g, 20,72 mmol) y carbonato de potasio (8,59 g, 62,17 mmol) lentamente y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 % en hexano) para dar 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,6 g, 23 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 339,8 (M+H).

A una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,6 g, 4,69 mmol) en THF seco (50 ml) en atmósfera de argón se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,14 g, 9,38 mmol) seguido de *tert*-butilsulfinamida (1,137 g, 9,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó hasta 60 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 25 % en hexano) para dar 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,0 g, 95 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 443,9(M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,0 g, 4,5 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se le añadió LAH (0,512 g, 13,50 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución de sulfato de sodio saturada. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con EtOAc. se concentró el filtrado para obtener N-[[3,5-dicloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 95 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 417,7 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[3,5-dicloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 4,30 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,24 g, 6,45 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, bruta) como un aceite viscoso que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 416,0 (M+H).

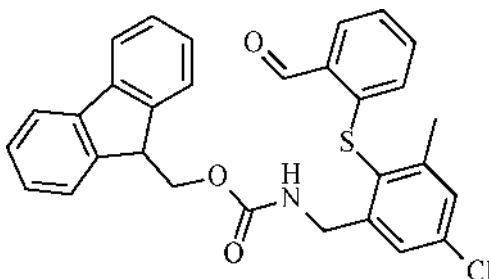
A una solución enfriada en hielo de N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, bruta) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por CLEM. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (30 ml x 2) y se secó bien para obtener 2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,2 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 312,1(M+H)

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanilbenzaldehído (1,2 g, bruto) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % y acetonitrilo (30 ml, 1:1) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (1,047 g, 3,10 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto deseado que se lavó adicionalmente con n-pentano (5 ml) y se secó para obtener N-[[3,5-dicloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,75 g, 33 % en tres etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 533,7 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,22-4,19 (2H, m), 4,31-4,29 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,31 (3H, m), 7,47-7,38 (4H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 38

N-[[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 5-cloro-2-fluoro-3-metilbenzoico (2,0 g, 10,605 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH₄ (21,0 ml, 21,0 mmol) gota a gota en condición helada y se agitó a 25 °C durante 30 min. A continuación, se desactivó con solución de Na₂SO₄ saturada y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener (5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)metanol (1,8 g, bruto) como un líquido amarillo claro. A una solución agitada de (5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)metanol (1,8 g, 10,345 mmol) en DCM/THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (8,993 g, 103,448 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 2 % en hexano para dar 5-cloro-2-fluoro-3-metil-benzaldehído (1,2 g, 64,86 %, 2 etapas) como un líquido amarillo.

A una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-metil-benzaldehído (1,0 g, 5,814 mmol) en DMF (15,0 ml) se le añadieron Cs₂CO₃

(4,727 g, 14,535 mmol) y 2-sulfanilbenzoato de metilo (0,978 g, 5,814 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener el compuesto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-2 % en hexano para dar 2-(4-cloro-2-formil-6-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,5 g, 80,43 %) como un sólido amarillo. EM hallada: 321,2 (M+H).

A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-formil-6-metil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,5 g, 4,688 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (568 mg, 4,688 mmol), Ti(OEt)₄ (4,914 ml, 23,438 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-cloro-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (2,0 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 438,2 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-cloro-6-metil-fenil]sulfanilbenzoato de etilo (2,0 g, 4,577 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiBH₄ (0,997 g, 45,767 mmol) a 0 °C y se calentó la masa de reacción hasta 50 °C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se desactivó la masa de reacción con NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 398,1 (M+H).

A una solución agitada de N-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,8 g, 4,534 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-metil-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 293,8 (M+H).

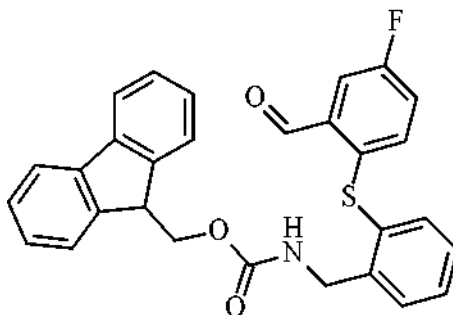
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-4-cloro-6-metil-fenil]sulfanilfenil]metanol (1,6 g, 5,461 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,841 g, 5,461 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para dar N-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g, 72 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 516,2 (M+H).

A una solución agitada de N-[5-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g, 3,107 mmol) en DCM/THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (5,401 g, 62,136 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para dar N-[5-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 68 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 514,4 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (3H; s); 4,19-4,29 (5H; m); 6,47 (1H; d; J = 7,8 Hz); 6,29-6,37 (4H; m); 7,37-7,44 (3H; m); 7,51 (1H; s. a.); 7,69 (2H; d; J = 7,36 Hz); 7,87 (1H; m); 7,96 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,6 Hz); 10,20 (1H; s)

Intermedio 39

N-[2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de 2,5-difluoro-benzaldehído (5,21 g, 30,98 mmol) y 2-sulfanilbenzoato de metilo (4,0 g, 28,17 mmol) en DMF (20 ml, purgada con argón durante 10 min) se le añadió carbonato de potasio (7,78 g,

56,33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 % en hexano) para dar 2-

5 (4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (2,4 g, 27 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 291,1(M+H).

Se calentó una solución de 2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (es decir, 3a) (2,0 g, 6,89 mmol), etilenglicol (1,28 g, 20,69 mmol), p-TSA (0,131 g, 0,69 mmol) en tolueno (100,0 ml) hasta 140 °C durante 6 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se

10 separó la capa orgánica. Se extrajo además la capa ac. con acetato de etilo (50 ml x 2). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida para obtener 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,70 g, 74 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 335,0(M+NH₄)

15 A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,454 g, 11,97 mmol) en THF (50 ml) se le añadió 2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,6 g, 4,79 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y se filtró a través de celite. Se lavó el residuo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-

20 fenil]sulfanilfenil]metanol (1,4 g, 96 %) como un sólido blanco. EM hallada: 324,1(M+18)

Se calentó una suspensión de [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanol (2,56 g, 9,80 mmol), acida de sodio (0,486 g, 7,84 mmol) en tetracloruro de carbono (5,0 ml) y DMF (15,0 ml) hasta 80 °C durante 5 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) se extrajo el compuesto con acetato de etilo (30 ml x 2). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener 2-[2-[2-(acidometil)fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]-1,3-dioxolano (0,9 g, 70 %) como un aceite viscoso. EM hallada: 349,1(M+NH₄)

25 de etilo (30 ml x 2). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener 2-[2-[2-(acidometil)fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]-1,3-dioxolano (0,9 g, 70 %) como un aceite viscoso. EM hallada: 349,1(M+NH₄)

30 A una solución de 2-[2-[2-(acidometil)fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]-1,3-dioxolano (0,9 g, 2,71 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd-C (0,3 g) y se agitó la mezcla de reacción bajo presión de globo de hidrógeno durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanamina (0,800 g, 96 %) como un aceite viscoso. EM hallada: 305,9(M+H).

35 hallada: 305,9(M+H).

A una suspensión de [2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metanamina (0,800 g, 2,62 mmol) en bicarbonato de sodio al 5 % (3 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,619 g, 1,84 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (50 ml). Se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 19 % en hexano) seguido de lavado con éter dietílico: pentano (5 ml, 1:1) que dio N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,750 g, 54 %) como un sólido blanco. EM hallada: 528,1(M+H).

45 sólido blanco. EM hallada: 528,1(M+H).

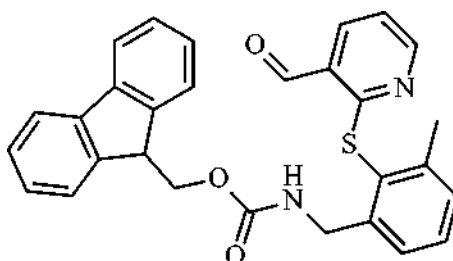
A una solución de N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-fluoro-fenil]sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,750 g, 1,42 mmol) en acetona (40 ml) se le añadió HCl 5 N (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de NaHCO₃ al 5 % (50 ml) seguido de agua (50 ml). Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 17 % en hexano) seguido de lavado con éter dietílico-pentano (5 ml, 1:1) que dio N-[[2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,550 g, 80 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 483,8 (M+H).

50 N-[[2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,550 g, 80 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 483,8 (M+H).

55 RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,26-4,19 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,48-7,31 (9H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86-7,79 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 40

60 **N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



Se agitó una suspensión de $\text{Na}_2\text{S} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1,35 g, 17,374 mmol) y MgSO_4 (4 g) en N,N-dimetilacetamida (40 ml) a 80 °C durante un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 2-fluoro-3-metil-benzaldehído (2 g, 14,478 mmol) a la misma temperatura. Se continuó agitando durante otros 30 min a 80 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió anhídrido acético (1,9 ml, 20,269 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a 0 °C durante otros 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-5 % en hexano para obtener etanotioato de S-(2-formil-6-metil-fenilo) (830 mg, 29 %) como un sólido blanquecino.

A la solución agitada de etanotioato de S-(2-formil-6-metil-fenilo) obtenido (800 mg, 4,118 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (499 mg, 4,118 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (4,349 ml, 20,592 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-10 % en hexano para obtener etanotioato de S-[2-[(Z)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-6-metil-fenilo] (800 mg, 65 %) como un líquido pegajoso incoloro. EM hallada: 298,2 (M+H).

Se desgasificó una solución de etanotioato de S-[2-[(Z)-*terc*-butilsulfiniliminometil]-6-metil-fenilo] (800 mg, 2,69 mmol) en THF (30 ml) con argón durante aproximadamente 10 minutos y a continuación, se añadió NaBH_4 (1017 mg, 26,896 mmol) en porciones bajo condición de enfriamiento y se agitó durante 30 min. A continuación, se desactivó la reacción con acetona (10 ml) (desgasificada con argón) y se agitó bajo la condición de enfriamiento durante 1 h. Se concentró la masa de reacción bajo presión reducida y se liberó en argón para obtener 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (650 mg, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 258,0 (M+H).

A una solución agitada de 2-metil-N-[(3-metil-2-sulfanil-fenil)metil]propano-2-sulfonamida (1,4 g, 5,439 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido 2-cloro-nicotínico (1,16 g, 5,439 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,5 g, 10,877 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía de sílice usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener 2-[2-[(*terc*-butilsulfinilamino)metil]-6-metil-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 30 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 435 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(*terc*-butilsulfinilamino)metil]-6-metil-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,665 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiBH_4 (795 mg, 36,654 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-60 % en hexano para obtener N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (800 mg, 57 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 364,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (800 mg, 2,195 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (30 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (650 mg, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 260,9 (M+H).

A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (650 mg, 2,19 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (738 mg, 2,19 mmol) en CH_3CN (30 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 66 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 482,9 (M+H).

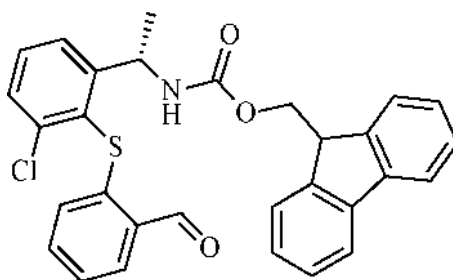
A una solución agitada de N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-metil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 1,45 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,52 g, 29,009 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h.

5 Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[2-[[3-(formil-2-piridil)sulfanil]-3-metil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (490 mg, 70 %) como un sólido blanquecino. La RMN está acorde.

10 RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,32 (3H; s); 4,18-4,29 (5H; m); 7,16 (1H; d; J = 7,48 Hz); 7,28-7,37 (5H; m); 7,40-7,44 (3H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,20 Hz); 7,87 (1H; m); 7,96 (2H; d; J = 7,48 Hz); 8,31 (1H; d; J = 7,32 Hz); 8,40 (1H; d. a.; J = 4,04 Hz); 10,23 (1H; s)

Intermedio 41

15 **N-[(1S)-1-[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



20 Se calentó una solución de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)etan-1-ona (4 g, 23,176 mmol), (2-sulfanilfenil)metanol (3,25 g, 23,176 mmol), NaOH ac. al 63 % (1,2 ml) y HMPA (40 ml) hasta 100 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía con sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 0-20 % en hexano para obtener 1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etanona (4 g, 59 %) como un líquido pegajoso incoloro.

A la solución agitada de 1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etanona (4 g, 13,662 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron (S)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,65 g, 13,662 mmol) y Ti(OEt)₄ (14,4 ml, 68,308 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas separadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para dar N-[1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etilideno]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,2 g, 59 %) como un sólido amarillo. EM hallada: 395,9 (M+H).

35 A una solución agitada de N-[1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etilideno]-2-metil-propano-2-sulfonamida (600 mg, 1,515 mmol) en THF (20 ml) se le añadió L-Selectride (7,5 ml, 7,5 mmol) a 25 °C y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener N-[(1S)-1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (600 mg, bruta) como un sólido pegajoso blanquecino. EM hallada: 398,0 (M+H).

A una solución agitada de N-[(1S)-1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (500 mg, 1,256 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-[(1S)-1-aminoetil]-6-cloro-fenil]sulfanilfenil]metanol (400 mg, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 294,0 (M+H).

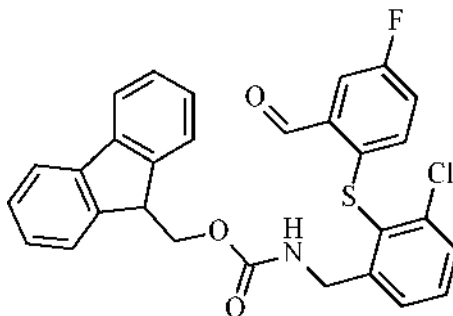
A una suspensión agitada de [2-[2-[(1S)-1-aminoetil]-6-cloro-fenil]sulfanilfenil]metanol (480 mg, 1,453 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (489 mg, 1,453 mmol) en CH₃CN (10 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas separadas con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[(1S)-1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (420 mg, 54 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 516,2 (M+H).

55 A una solución agitada de N-[(1S)-1-[3-cloro-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

(420 mg, 0.814 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (1,414 g, 16,277 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[(1S)-1-[3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (350 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H; d; J = 6,76 Hz); 4,18-4,23 (3H; m); 5,23 (1H; m); 6,59 (1H; d; J = 8,04 Hz); 7,31-7,43 (5H; m); 7,58 (2H; m); 7,68 (2H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96 (1H; d; J = 7,4 Hz); 8,03 (1H; d; J = 7,36 Hz); 10,21 (1H; s)

Intermedio 42

N-[[3-cloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 4-fluoro-3-formil-benzoico (2,5 g, 14,535 mmol) en THF (20 ml), se le añadió 2,2,2-tricloroetanocarboximidato de *terc*-butilo (9,112 ml, 50,872 mmol) seguido de adición lenta de BF₃.OEt₂ (1,54 ml, 14,535 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener material bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 1 % en hexano para obtener 5-fluoro-2-sulfanilbenzoato de *terc*-butilo (1,7 g, 51 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de 5-fluoro-2-sulfanilbenzoato de *terc*-butilo (2 g, 8,761 mmol) y 3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (1,38 g, 8,761 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,4 g, 17,522 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-2 % en hexano para obtener 2-(2-cloro-6-formil-fenil)sulfanil-5-fluoro-benzoato de *terc*-butilo (1,8 g, 56 %) como un sólido amarillo.

A la solución agitada de 2-(2-cloro-6-formil-fenil)sulfanil-5-fluoro-benzoato de *terc*-butilo (1,8 g, 4,907 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (595 mg, 4,907 mmol) y Ti(OEt)₄ (5,18 ml, 24,534 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas separadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 2-[2-[(Z)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *terc*-butilo (2 g, bruto) como un sólido amarillo. EM hallada: 470,2 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(Z)-*terc*-butilisulfoniliminometil]-6-cloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *terc*-butilo (2 g, 4,255 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LiBH₄ (923 mg, 42,55 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 8 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. EM hallada: 401,7 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,7 g, 4,2229 mmol) en MeOH (24 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 20 min. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-6-cloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (1,4 g, bruto) como un líquido pegajoso. EM hallada: 298,1(M+H).

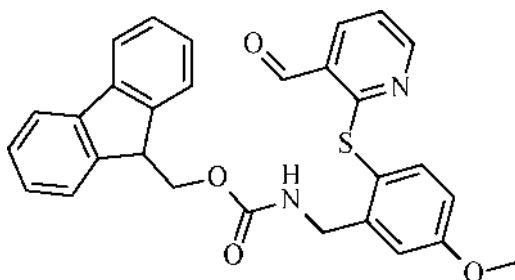
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (1,4 g, 4,188 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,41 g, 4,188 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas separadas con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 520,1

(M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1 g, 1,923 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (3,3 g, 38,459 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (420 mg, 42 %, 5 etapas) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,12-4,33 (5H; m); 6,55-6,59 (1H; m); 7,30-7,41 (5H; m); 7,56 (1H; t; J = 7,72 Hz); 7,61-7,66 (3H; m); 7,84-7,90 (4H; m); 10,19 (1H; s)

Intermedio 43

N-[[2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se agitó una suspensión de Na₂S.xH₂O (1,2 g, 15,57 mmol) y MgSO₄ (4 g) en N,N-dimetil acetamida (40 ml) a 90 °C durante un periodo de 90 minutos en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 2-fluoro-5-metoxi-benzaldehído (2 g, 12,975 mmol) a la misma temperatura. Se continuó agitando durante otras 5 h a 90 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió anhídrido acético (12,2 ml, 129,752 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener etanotioato de S-(2-formil-4-metoxi-fenilo) (2 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 211,0 (M+H).

A la solución agitada de S-(2-formil-4-metoxi-fenilo) (2,8 g, 13,333 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (1,616 g, 13,333 mmol) y Ti(OEt)₄ (2,795 ml, 13,333 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-10 % en hexano para obtener etanotioato de S-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4-metoxi-fenilo] (980 mg, 17 %, 2 etapas) como un líquido pegajoso incoloro. EM hallada: 313,8 (M+H).

Se desgasificó una solución de etanotioato de S-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-4-metoxi-fenilo] (980 mg, 3,131 mmol) en THF (15 ml) con argón durante aproximadamente 10 minutos y a continuación, se añadió NaBH₄ (1,184 g, 31,31 mmol) en porciones bajo condición de enfriamiento y se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se desactivó la reacción con acetona (10 ml) (desgasificada con argón) y se agitó bajo la condición de enfriamiento durante 1 h. Se concentró la masa de reacción bajo presión reducida y se liberó en argón para obtener N-[(5-metoxi-2-sulfanil-fenil)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (855 mg, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de N-[(5-metoxi-2-sulfanil-fenil)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (854 mg, 3,128 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 2-cloro-nicotínico (668,497 mg, 3,128 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,08 g, 7,821 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se diluyó la masa de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-60 % en hexano para obtener 2-[2-[(*tert*-butilsulfonilamino)metil]-4-metoxi-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 30 %, 2 etapas) como un sólido pegajoso blanco. EM hallada: 450,8 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(*tert*-butilsulfonilamino)metil]-4-metoxi-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo (470 mg, 1,044 mmol) en THF (12 ml) se le añadió LiBH₄ (227,48 mg, 10,44 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 4 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[2-[(3-hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (370 mg, bruta) como un sólido pegajoso blanquecino. EM hallada: 380,9 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (370,0 mg, 0,974 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[[2-(aminometil)-4-metoxi-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (300 mg, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 276,9 (M+H).

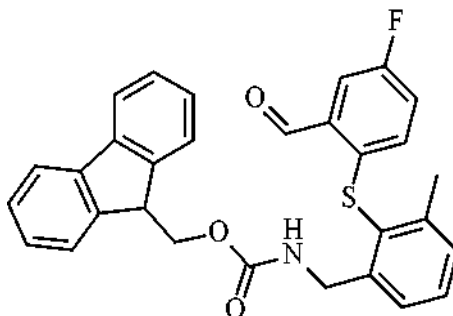
A una suspensión agitada [2-[[2-(aminometil)-4-metoxi-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (300 mg, 1,087 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (366,522 mg, 1,087 mmol) en CH₃CN (5 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (350 mg, bruto) como un sólido blanquecino. EM hallada: 498,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (350 mg, 0,703 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (610,954 mg, 7,028 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[2-[[3-(formil-2-piridil]sulfanil]-5-metoxi-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (250 mg, 48 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H; s); 4,17-4,21 (3H; m); 4,26-4,28 (2H; m); 6,90-6,92 (1H; m); 6,96 (1H; m); 7,30-7,36 (3H; m); 7,39-7,44 (3H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,48 Hz); 7,84 (1H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 8,30 (1H; d; J = 7,4 Hz); 8,4 (1H; d; J = 3,56 Hz); 10,19 (1H; s)

Intermedio 44

N-[[2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 5-fluoro-2-sulfanilbenzoato de *tert*-butilo (1,2 g, 5,256 mmol) y 2-fluoro-3-metil-benzaldehído (726 mg, 5,256 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (3,4 g, 10,513 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 0-2 % en hexano para obtener 5-fluoro-2-(2-formil-6-metil-fenil)sulfanil-benzoato de *tert*-butilo (600 mg, 33 %) como un líquido pegajoso incoloro.

A la solución agitada de 5-fluoro-2-(2-formil-6-metil-fenil)sulfanil-benzoato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,464 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (420 mg, 3,464 mmol) y Ti(OEt)₄ (3,65 ml, 17,32 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *tert*-butilo (1,3 g, bruto) como un sólido amarillo. EM hallada: 449,7 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfoniliminometil]-6-metil-fenil]sulfanil-5-fluoro-benzoato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,891 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiBH₄ (627 mg, 28,914 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 8 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando EA al 5-50 %/Hex para obtener N-[[2-[[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1 g, 75 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 382,0 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1 g, 2,62 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C

durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (800 mg, bruto) como un líquido pegajoso. EM hallada: 277,9(M+H).

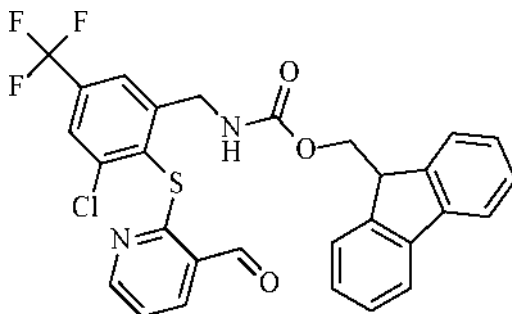
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-metil-fenil]sulfanil-5-fluoro-fenil]metanol (800 mg, 2,549 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (859 mg, 2,549 mmol) en CH₃CN (10 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-[[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 61 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 500,1 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,661 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,88 g, 33,221 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[[2-(4-fluoro-2-formil-fenil)sulfanil-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (510 mg, 61 %) como un sólido blanquecino. EM hallada: 498,1 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,2 (3H; s); 4,19-4,21 (1H; m); 4,23-4,30 (4H; m); 6,45 (1H; m); 7,23 (1H; s. a.; J = 6,88 Hz); 7,32-7,45 (7H; m); 7,67 (1H; d; J = 7,04 Hz); 7,78-7,90 (4H; m); 10,20 (1H; s).

Intermedio 45

N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-mercapto-nicotínico (1,23 g, 7,283 mmol), en DMF (15 ml) se le añadió KOtBu (817 mg, 7,283 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (1,5 g, 6,621 mmol) a la masa de reacción y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 375,5 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 6,121 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (742 mg, 6,121 mmol) y Ti(OEt)₄ (6,4 ml, 30,605 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de etilo (2,8 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 492,6 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(Z)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de etilo (2,8 g, 5,68 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LAH (1 M en THF, 11,36 ml, 11,36 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas separadas con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 10-60 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,4 g, 47 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 452,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,4 g, 3,091 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1 g, bruto) como un

sólido blanquecino que se usó directamente para la siguiente etapa. EM hallada: 348,7 (M+H).

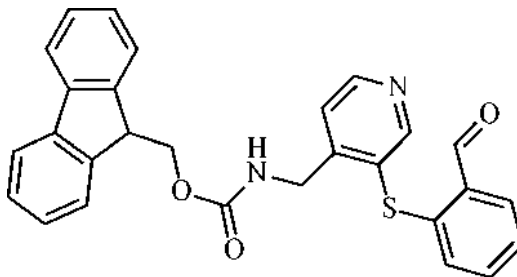
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1 g, 2,596 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (875 mg, 2,596 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para dar N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil] carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 62 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 570,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato (1,1 g, 1,926 mmol) en DCM/THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,34 g, 38,528 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para dar N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un sólido blanquecino (650 mg, 59 %).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,20-4,21 (1H; m); 4,22-4,28 (2H; m); 4,34-4,35 (2H; m); 7,28-7,32 (2H; m); 7,39-7,43 (3H; m); 7,66-7,68 (3H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96-7,97 (1H; m); 7,99 (1H; s. a.); 8,39-8,43 (2H; m); 10,19 (1H; s).

Intermedio 46

N-[[3-(2-formilfenil)sulfanil-4-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 2-cloro-piridina-3-carbaldehído (2,0 g, 14,124 mmol) y tiosalicilato de metilo (2,376 g, 14,124 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (9,181 g, 28,249 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavaron las capas orgánicas separadas con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener 2-[[3-(formil-2-piridil)sulfanil]benzoato de metilo (3 g, 77 %) como un sólido amarillo.

A la solución agitada de 2-[[3-(formil-2-piridil)sulfanil]benzoato de metilo (3,02 g, 11,062 mmol) en THF (25 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (1,341 g, 11,062 mmol) y Ti(OEt)₄ (11,597 ml, 55,311 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 90 min. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas separadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 2-[[3-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-2-piridil]sulfanil]benzoato de etilo (3,5 g, bruto) como un sólido amarillo. EM hallada: 390,7 (M+H).

A una solución agitada de 2-[[3-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-2-piridil]sulfanil]benzoato de etilo (3,5 g, 8,974 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiBH₄ (1,955 g, 89,744 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 3 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas separadas con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-piridil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3 g, bruta) como un sólido blanquecino. EM hallada: 350,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-piridil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (3,0 g, 8,571 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M/dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida para obtener [2-[[3-(aminometil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanol (2,5 g, bruto) como un líquido pegajoso. EM hallada: 247,1 (M+H).

A una suspensión agitada de [2-[[3-(aminometil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanol (2,5 g, 10,163 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (3,427 g, 10,163 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las

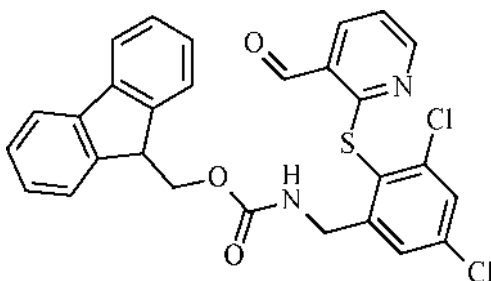
capas orgánicas separadas con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-50 % en hexano para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g, 31 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 468,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,0 g, 4,274 mmol) en DCM/THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (7,43 g, 85,47 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-70 % en hexano para obtener N-[[3-(2-formilfenil)sulfanil-4-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg, 28 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,11-4,24 (3H; m); 4,37-4,38 (2H; m); 6,62 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,25 (1H; m); 7,32-7,35 (3H; m); 7,42-7,47 (3H; m); 7,47-7,49 (1H; m); 7,70 (2H; d; J = 7,16 Hz); 7,92 (2H; d, a.; J = 6,88 Hz); 8,01 (1H; d, a.; J = 6,92 Hz); 8,5 (1H; s, a.); 8,66 (1H; d; J = 4,76 Hz); 10,21 (1H; s)

Intermedio 47

N-[[3,5-dicloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 2-mercapto-nicotínico (2,44 g, 15,755 mmol), en DMF (30 ml) se le añadió KOtBu (3,2 g, 28,645 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 2,3,5-triclorobenzaldehído (3 g, 14,323 mmol) a la masa de reacción y se calentó hasta 80 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (5,93 g, 42,968 mmol) seguido de adición de MeI (2,67 ml, 42,968 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-15 % en hexano para obtener 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 46 %) como un sólido amarillo. EM hallada: 341,8 (M+H).

A una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-6-formil-fenil)sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,3 g, 6,721 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (815 mg, 6,721 mmol) y Ti(OEt)₄ (7,09 ml, 33,606 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de etilo (2,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 458,7 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-4,6-dicloro-fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,6 g, 5,659 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LAH (1 M en THF, 11,31 ml, 11,31 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-60 % en hexano para obtener N-[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,5 g, 53 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 418,8 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,9 g, 11,429 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,9 g, bruto) como un sólido blanquecino que se usó directamente para la siguiente etapa. EM hallada: 315,1 (M+H).

A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-4,6-dicloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,9 g, 6,051 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (25 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,04 g, 6,051 mmol) en CH₃CN (25 ml) a 25 °C y se agitó la masa de

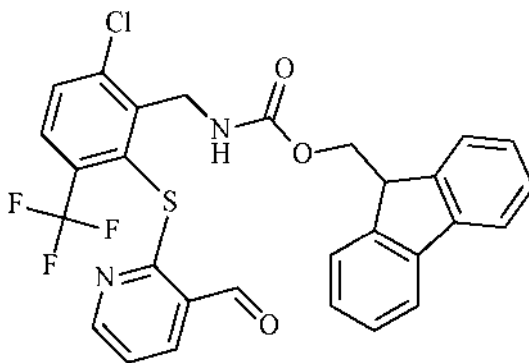
reacción a 25 °C durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. EM hallada: 537,0 (M+H).

A una solución agitada de N-[[3,5-dicloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,5 g, 4,664 mmol) en DCM/THF (1:1, 70 ml) se le añadió MnO₂ (4,055 g, 46,642 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 3 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para dar N-[[3,5-dicloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un sólido blanquecino (1,7 g, 69 %, 3 etapas).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,21-4,30 (5H; m); 7,25-7,43 (6H; m); 7,67 (2H; d; J = 7,26 Hz); 7,79 (1H; s); 7,90 (2H; d. a.; J = 7,16 Hz); 8,36 (1; d. a.; J = 7,36 Hz); 8,40 (1H; s. a.); 10,18 (1H; s)

Intermedio 48

N-[[6-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido etil 2-mercapto-nicotínico (2,116 g, 13,636 mmol), en DMF (30 ml) se le añadió KOtBu (2,782 g, 24,793 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 2,6-dicloro-3-trifluorometil-benzaldehído (3,0 g, 12,397 mmol) a la masa de reacción y se calentó hasta 80 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (5,14 g, 37,19 mmol) seguido de adición de MeI (2,325 ml, 39,19 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía con sílice usando acetato de metilo al 0-10 % en hexano para obtener 2-[3-cloro-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (3,3 g, 71 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de acetato de metilo en hexano para obtener 2-[3-cloro-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (3,5 g, 9,314 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,12 g, 9,314 mmol) y Ti(OEt)₄ (9,837 ml, 46,572 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-3-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (4,2 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM hallada: 492,5 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-3-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (4,2 g, 8,52 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LAH (1 M en THF, 17,04 ml, 17,04 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-60 % en hexano para obtener N-[[6-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,7 g, 52 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. EM hallada: 452,9 (M+H).

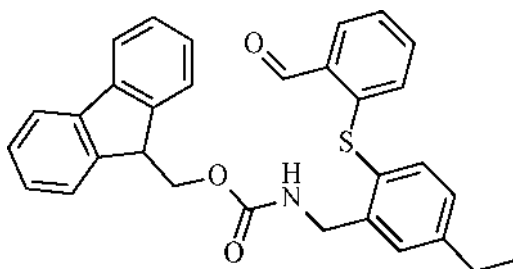
A una solución agitada de N-[[6-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,319 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener [2-[2-(aminometil)-3-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,5 g, bruto) como un sólido pegajoso amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa. EM hallada: 348,7 (M+H).

A una solución agitada de [2-[2-(aminometil)-3-cloro-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (2,0 g, 3,509 mmol) en DCM/THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (3,05 g, 35,088 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 3 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía con sílice usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para dar N-[[6-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-3-metil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un sólido blanquecino (1,1 g, 58 %, 3 etapas).

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,16-4,22 (3H; m); 4,32-4,45 (2H; m); 7,32 (2H; t. a.; J = 7,28 Hz); 7,40 (3H; t. a.; J = 7,28 Hz); 7,60 (1H; m); 7,67 (2H; d. a.; J = 7,24 Hz); 7,73 (2H; d. a.; J = 7,96 Hz); 7,86 (3H; m); 8,32 (1H; d. a.; J = 6,56 Hz); 8,46 (1H; m); 10,18 (1H; s).

Intermedio 49

N-[[5-etil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 2-fluoro-5-yodo-benzaldehído (2,0 g, 8 mmol) en dioxano:agua (30 ml) se le añadieron éster pinacólico del ácido vinilborónico (1,6 ml, 9,6 mmol) y Cs₂CO₃ (3,9 g, 12 mmol) secuencialmente. A continuación, se desgasificó la mezcla de reacción con argón y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,184 g, 0,16 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (hexano) para obtener 2-fluoro-5-vinil-benzaldehído (0,83 g, 69 %) como un aceite incoloro.

A una solución desgasificada de 2-fluoro-5-vinil-benzaldehído (0,83 g, 5,5 mmol) en DMF seca (4 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,2 g, 13,8 mmol) y tiosalicilato de metilo (0,91 ml, 0,66 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua seguido de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar 2-(2-formil-4-vinil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 85 %) como un aceite amarillo. EM hallada: 299,2(M+H).

A una solución desgasificada de 2-(2-formil-4-vinil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 4,6 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se le añadió PtO₂ (0,05 g) y se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener 2-(4-etil-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 99 %) como un sólido blanco. EM hallada: 301,0(M+H).

A una solución de 2-(4-etil-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 4,6 mmol) en THF (30 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,4 g, 11,66 mmol) seguido de etóxido de titanio (2,4 ml, 11,66 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 55 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se filtró a través de celite. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(Z)-*tert*-butilisulfiniliminometil]-4-etil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,6 g, 85 %) como un aceite incoloro. EM hallada: 404,3 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de LAH (0,471 g, 12,40 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió una solución de 2-[2-[(Z)-*tert*-butilisulfiniliminometil]-4-etil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (2,5 g, 6,20 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 0,5 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y acetato de etilo. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[5-etil-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 93 %) que se usó como tal en la siguiente etapa. EM hallada: 378,1 (M+H).

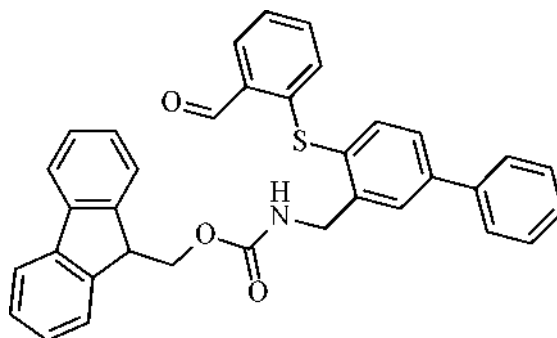
A una solución helada de N-[[5-etil-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,2 g, 4,23 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió solución de bicarbonato de sodio al 5 % (12 ml) seguido de una solución

de Fmoc-Osu (1,4 g, 4,29 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y acetato de etilo (80 ml). Se separó la capa orgánica de la que se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que a continuación, se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar N-[[5-etil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,670 g, 35 %) como un sólido blanco. CL-EM: 494,0 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,30-4,23 (5H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36-7,23 (5H, m), 7,48-7,38 (4H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,83 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 50

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-fenil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se enfrió una solución de 4-fluoro-bifenilo (2 g, 11,61 mmol) y PMDTA (3 ml) en THF (50 ml) hasta -78°C y se añadió n-BuLi 1,6 M (10,88 ml, 17,42 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 40 min a -60°C . Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C de nuevo y se añadió DMF (2,12 ml, 29,03 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min antes de dejar que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se desactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso y se extrajo toda la mezcla con éter dietílico (30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 ml) y se concentró bajo presión reducida para dar compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para obtener 2-fluoro-5-fenil-benzaldehído (1,8 g, 77 %) como un aceite viscoso.

A una solución de 2-fluoro-5-fenil-benzaldehído (2,5 g, 10 mmol) en dioxano-agua (1:1) (30 ml) se le añadió éster fenil borónico (1,45 g, 12 mmol) y Cs_2CO_3 (4,87 g, 15 mmol) secuencialmente. A continuación, se desgasificó la solución con argón durante 30 min. A esta solución se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) y se calentó hasta 70°C durante 2 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la capa ac. con acetato de etilo (100 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar 2-fluoro-5-fenil-benzaldehído (1,7 g, 85 %) como un aceite viscoso.

A una solución de 2-fluoro-5-fenil-benzaldehído (1,7 g, 8,5 mmol) y tiosalicilato de metilo (1,43 g, 8,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,35 g, 17 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 16 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto bruto que se purificó adicionalmente por CombiFlash (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar 2-(2-formil-4-fenil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,8 g, 60 %) como un sólido blanquecino. CLEM: 349,1(M+H).

A una solución agitada de 2-(2-formil-4-fenil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,7 g, 4,88 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (1,18 g, 9,77 mmol) y tetraetóxido de titanio (2,23 g, 9,77 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante 5 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por columna con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-4-fenil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,8 g, bruto) como una masa pegajosa. EM hallada: 452,1(M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,279 g, 7,54 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de 2-[2-[(Z)-terc-butilsulfoniliminometil]-4-fenil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,7 g, bruto) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se filtró

la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado para obtener N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-fenil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,4 g, bruta) como un sólido blanco. EM hallada: 426,1(M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-fenil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2 g, bruta) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (2,59 g, 6,12 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-fenil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,8 g, 40 % en cuatro etapas) como un aceite viscoso. EM hallada: 423,9 (M+H).

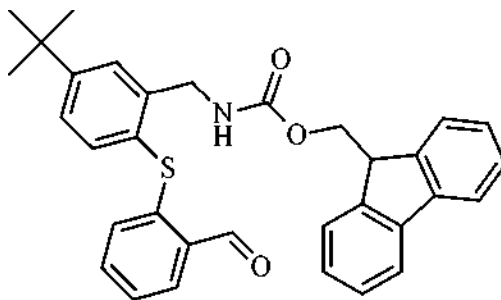
A una solución enfriada en hielo de N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-fenil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,5 g, 3,5 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener 2-[2-(aminometil)-4-fenil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,9 g, 79 %) como un sólido blanco. EM hallada: 320,0 (M+H).

A una suspensión agitada de 2-[2-(aminometil)-4-fenil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,7 g, 1,88 mmol) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % (12 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (0,443 g, 1,314 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (10 ml). A continuación, se extrajo la fase ac. con acetato de etilo (50 ml x 3) y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-fenil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,45 g, 44 %) como un sólido blanco. CL-EM: 542,2 (M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,22-4,19 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,44-7,36 (4H, m), 7,55-7,47 (4H, m), 7,69-7,67 (5H, m), 7,76 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,99-7,96 (2H, m), 10,24 (1H, s).

Intermedio 51

N-[[5-*terc*-butil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 1-*terc*-butil-4-fluorobenceno (2,0 g, 13,15 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió PMDTA (3,4 ml, 19,73 mmol) y n-BuLi (1,6 M en THF, 12,3 ml, 26,31 mmol) a -78 °C y se agitó la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió DMF (2,6 ml, 32,89 mmol) a -78 °C y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción por la adición de NH_4Cl saturado (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 1 % en hexano) para dar 5-*terc*-butil-2-fluoro-benzaldehído (2,1 g, 88 %) como un aceite amarillo pálido.

A una solución agitada de 5-*terc*-butil-2-fluoro-benzaldehído (1,3 g, 7,22 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadieron tiosalicilato de metilo (2,0 ml, 14,44 mmol) y KOtBu (1,6 g, 14,44 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 50 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 1,8 % en hexano) para dar 2-(4-*terc*-butil-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (0,7 g, 30 %) como un aceite amarillo pálido. EM hallada: 329,3(M+H).

A una solución agitada de 2-(4-*terc*-butil-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (0,7 g, 2,13 mmol) en THF seco

(20 ml) se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,6 g, 5,33 mmol) seguido de etóxido de titanio (IV) (1,1 ml, 5,33 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se filtró a través de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (10 ml) seguido de salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 18 % en hexano) para dar 2-[4-*terc*-butil-2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]fenil]sulfanilbenzoato de metilo (0,9 g, 97 %) como un aceite amarillo pálido.

A una solución enfriada en hielo de LAH (0,2 g, 6,26 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió una solución de 2-[4-*terc*-butil-2-[(E)-*terc*-butilsulfiniliminometil]fenil]sulfanilbenzoato de metilo (0,9 g, 2,08 mmol) en THF seco (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml), se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida para dar N-[[5-*terc*-butil-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,7 g, 82 %) como un sólido blanco.

A una solución enfriada en hielo de N-[[5-*terc*-butil-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,7 g, 1,72 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (0,8 g, 1,90 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de NaHCO₃ saturada (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % en hexano) para dar N-[[5-*terc*-butil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,55 g, 78 %) como un sólido blanquecino.

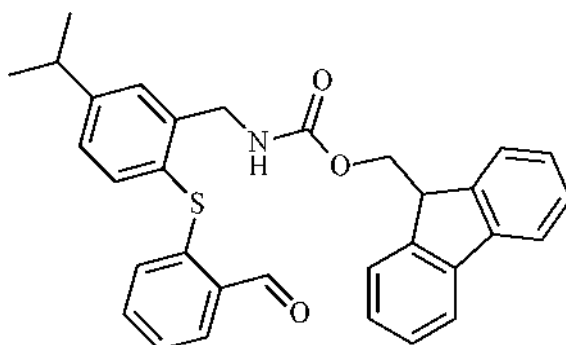
A una solución enfriada en hielo de N-[[5-*terc*-butil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (0,55 g, 1,36 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió dioxano en HCl 4 M (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se redujeron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar 2-[2-(aminometil)-4-*terc*-butil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,45 g, 100 %) como un sólido amarillo. Se usó el producto bruto como tal para la siguiente etapa.

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-(aminometil)-4-*terc*-butil-fenil]sulfanilbenzaldehído (0,45 g, 1,34 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió solución de NaHCO₃ al 5 % (3 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,3 g, 0,94 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (10 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15 % en hexano) para dar N-[[5-*terc*-butil-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,45 g, 64 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 522,4 (M+H).

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (9H, s), 4,17 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,14 (1H, a.), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,30-7,27 (3H, m), 7,42-7,32 (5H, m), 7,55-7,51 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,30 (1H, s).

Intermedio 52

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-isopropil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído (2 g, 9,85 mmol) en dioxano:agua (1:1) (40 ml, 1:1) se le añadió éster isoprenilborónico (1,98 g, 11,82 mmol) y Cs₂CO₃ (8 g, 24,63 mmol) secuencialmente. A continuación, se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante 0,5 h y se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,22 g, 0,19 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la capa orgánica con agua seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar 2-fluoro-5-isopropenil-benzaldehído (1,2 g, 74 %) como un aceite viscoso.

A una solución enfriada en hielo de 2-fluoro-5-isopropenil-benzaldehído (1,3 g, 7,92 mmol) y tiosalicilato de metilo (1,59 g, 9,51 mmol) en DMF (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió carbonato de potasio (2,73 g, 19,81 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con salmuera (40 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar 2-(2-formil-4-isopropenil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (2,2 g, 89 %) como un sólido amarillo pálido. EM hallada: 313,1(M+H).

A una solución desgasificada de 2-(2-formil-4-isopropenil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,6 g, 5,12 mmol) en THF (50 ml) se le añadió Ni Raney (0,2 g) y, a continuación, se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó con THF y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 60 % en hexano) para dar 2-[2-(hidroximetil)-4-isopropil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 87 %) como un aceite viscoso. EM hallada: 317,1(M+H).

A una solución enfriada en hielo de 2-[2-(hidroximetil)-4-isopropil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,4 g, 4,43 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (2,25 g, 5,31 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml x 2). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar 2-(2-formil-4-isopropil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,2 g, 86 %) como un aceite viscoso. EM hallada: 314,9(M+H).

A una solución agitada de 2-(2-formil-4-isopropil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (1,2 g, 3,82 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,15 g, 9,55 mmol) y tetraetóxido de titanio (2,17 g, 9,77 mmol) secuencialmente. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60 °C durante 5 h en atmósfera de argón. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se filtró a través de celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (100 ml x 2), se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-20 % en hexano) para dar 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-isopropil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (1,45 g, 91 %) como un sólido marrón. EM hallada: 418,2 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,25 g, 6,95 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 2-[2-[(E)-*tert*-butilsulfiniliminometil]-4-isopropil-fenil]sulfanilbenzoato de metilo dado (1,45 g, 3,47 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de celite. Se concentró el filtrado para dar N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-isopropil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1,1 g, 81 %) como un sólido blanco. EM hallada: 392,0(M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-5-isopropil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1 g, 2,55 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con éter dietílico y se secó para obtener [2-[2-(aminometil)-4-isopropil-fenil]sulfanilfenil]metanol (0,735 g, 87 %) como un sólido blanco. EM hallada: 287,9(M+H).

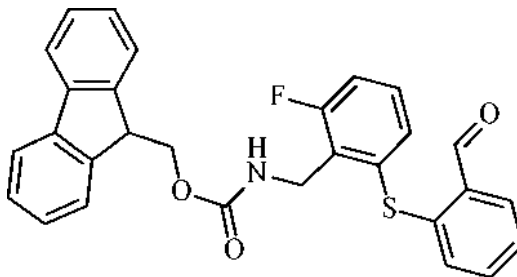
A una suspensión agitada de [2-[2-(aminometil)-4-isopropil-fenil]sulfanilfenil]metanol (0,7 g, 2,16 mmol) en solución de bicarbonato de sodio al 5 % (12 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,51 g, 1,51 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentraron los compuestos volátiles a vacío, a continuación, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar [2-(2-etil-4-isopropil-fenil)sulfanilfenil]metanol (0,7 g, 63 %) como un sólido blanco. EM hallada: 510,2(M+H).

A una solución enfriada en hielo de [2-(2-etil-4-isopropil-fenil)sulfanilfenil]metanol (0,7 g, 1,38 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (0,75 g, 1,78 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de argón. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml x 2). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de tiosulfato de sodio seguido de salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-isopropil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,530 g, 76 %) como un sólido blanco. CL-EM: 508,1(M+H).

RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,21 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,92 (1H, sep, $J = 6,9$ Hz), 4,28-4,19 (5H, m), 6,67 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,49-7,25 (9H, m), 7,70 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,85 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 53

N-[[2-fluoro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión de 2-sulfanilbenzoato de metilo (3 g, 21,11 mmol) y K_2CO_3 (5,8 g, 42,22 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 2,6-difluorobenzaldehído (3,5 g, 21,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener el compuesto 2-(3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (4,1 g, 67 %) como un sólido marrón.

A una solución de 2-(3-fluoro-2-formil-fenil)sulfanilbenzoato de metilo (2,5 g, 8,62 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (2,60 g, 21,55 mmol) en THF (100 ml) se le añadió tetraetóxido de titanio (4,9 g, 21,52 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-3-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo bruto (3,2 g, 94 %) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: 393,8 (M+H).

A una suspensión enfriada en hielo de LAH (0,9 g, 25,95 mmol) se le añadió una solución de 2-[2-[(E)-*terc*-butilsulfoniliminometil]-3-fluoro-fenil]sulfanilbenzoato de metilo (3,4 g, 8,65 mmol) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a la misma temperatura. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se lavó con hexano y pentano para obtener N-[[2-fluoro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,8 g, 88 %) como un sólido marrón. CL-EM: 367,7(M+H).

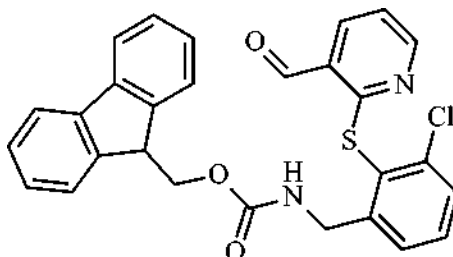
A una solución de N-[[2-fluoro-6-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,8 g, 7,62 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodanano Dess-Martin (8,07 g, 19,04 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener N-[[2-fluoro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida sólida (2 g, 72 %) como un sólido blanco. CL-EM: 365,7(M+H).

A una solución enfriada en hielo de N-[[2-fluoro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,8 g, 2,88 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se trituró el compuesto bruto con éter dietílico para obtener 2-[2-(aminometil)-3-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (2 g, bruto) como un sólido blanco. CL-EM: 361,7(M+H).

A una suspensión de 2-[2-(aminometil)-3-fluoro-fenil]sulfanilbenzaldehído (2 g, 4,96 mmol) en NaHCO_3 acuoso al 5 % (15 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (1,1 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener N-[[2-fluoro-6-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,550 g, 16 % en dos etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 483,9 (M+H).

Intermedio 54

N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución enfriada en hielo de clorito de sodio (6,81 g, 75,68 mmol) en agua (30 ml) se le añadió una solución de 3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (3 g, 18,92 mmol) en acetona (75 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió ácido sulfámico (5,50 g, 56,761 mmol) en un lote a 0 °C y se continuó agitando durante 30 min. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se filtró. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-cloro-2-fluoro-benzoico (3,2 g, 97 %) como un sólido blanco. CL-EM: 172,9(M-H).

A una solución de ácido 3-cloro-2-fluoro-benzoico (0,55 g, 3,151 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió ácido sulfúrico conc. (1 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 16 h. Se concentraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con acetato de etilo. A continuación, se lavó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada seguido de salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 3-cloro-2-fluoro-benzoato de metilo (0,5 g, 84 %) como un líquido incoloro.

A una solución agitada de 3-cloro-2-fluoro-benzoato de metilo (0,05 g, 0,265 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Na₂S (0,05 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 5 h. A continuación, se acidificó la mezcla de reacción con HCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-cloro-2-sulfanil-benzoato de metilo (0,035 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 201,1(M-H).

A una solución agitada de 3-cloro-2-sulfanil-benzoato de metilo (0,05 g, 0,247 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (136 mg, 0,987 mmol) y 2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (61 mg, 0,493 mmol) secuencialmente y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 16 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 % en hexano) para obtener 3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]benzoato de metilo (0,015 g, 12 % en dos etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 308,0 (M+H).

Se calentó una mezcla de 3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]benzoato de metilo (1,3 g, 4,23 mmol), etilenglicol (0,789 g, 12,70 mmol), p-TSA (0,081 g, 0,423 mmol) en tolueno (30,0 ml) hasta 140 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida para obtener 3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]benzoato de metilo bruto (1,4 g, 94 %) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM: 351,9 (M+H).

A una solución enfriada en hielo de 3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]benzoato de metilo (1,4 g, bruto) en THF (25 ml) se le añadió LAH en polvo en lotes (0,302 g, 7,96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a t.a. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con acetato de etilo y solución de sulfato de sodio saturada. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener [3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanol (1,2 g, 93 %) como un sólido blanco. CL-EM: 324,1(M+H).

Se calentó una solución de [3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanol (1 g, bruto), trifenilfosfina (2,5 g, 0,040 mmol), acida de sodio (2 g, 0,007 mmol) en tetracloruro de carbono (0,1 ml) y DMF (5,0 ml) hasta 70 °C durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener 2-[2-(acidometil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (0,12 g, 11 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 348,9 (M+H).

A una solución agitada de 2-[2-(acidometil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (0,45 g, 1,29 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió Pd-C (0,138 g, 7,96 mmol) y se agitó la mezcla de reacción bajo presión de hidrógeno durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a vacío para obtener [3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanamina (0,350 g, 83 %) como un aceite viscoso que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 322,9 (M+H).

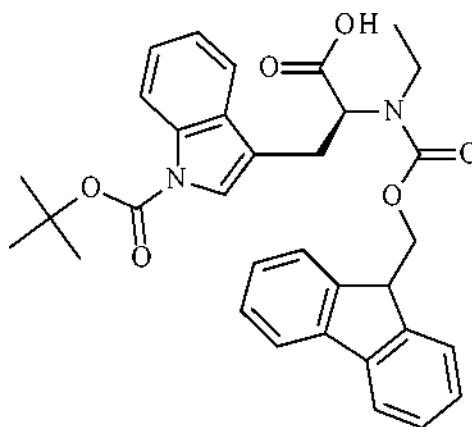
A una solución de [3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metanamina (0,35 g, bruta) en bicarbonato de sodio al 5 % (0,5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,31 g, 0,93 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto por CombiFlash (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el compuesto deseado que se lavó adicionalmente con éter dietílico (5 ml) seguido de pentano (5 ml) y se secó para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,300 g, 59 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 544,9 (M+H).

A una solución de N-[[3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,3 g, 0,642 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió HCl conc. (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la finalización, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida y se desactivó la mezcla de reacción bruta con solución de bicarbonato de sodio saturada. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción resultante con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para obtener compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,115 g, 36 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 500,9 (M+H).

¹H-RMN (400 MHz, CDC1-3): δ 4,13-4,16 (1H; m); 4,39 (2H; d; J = 6,76 Hz); 4,57 (2H; d; J = 6,76 Hz); 7,18-7,20 (1H; m); 7,26-7,29 (1H; m); 7,35-7,39 (3H; m); 7,37-7,50 (4H; m); 7,74 (2H; d; J = 7,56 Hz); 7,74-7,79 (1H; m); 8,29-8,30 (1H; m); 10,45 (1H; s).

Intermedio 55

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[(S)-2-carboxi-2-[etil-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-amino]-etil]-indol-1-carboxílico



Se agitó una solución de ácido (2S)-2-amino-3-(1-*terc*-butoxicarbonilindol-3-il)propanoico (2 g, 6,57 mmol), cloruro de o-nitrobenzenosulfonilo (1,64 g, 7,42 mmol) en solución de carbonato de sodio saturada y dioxano (132 ml, 1:1) durante 18 h. A continuación, se ajustó el pH de la solución a 7,0 con HCl 0,5 M. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se extrajo la mezcla de reacción bruta con éter (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido (2S)-3-(1-*terc*-butoxicarbonilindol-3-il)-2-[(2-nitrofenil)sulfonilamino]propanoico (2,4 g, 75 %) como un sólido amarillo. A una solución de ácido (2S)-3-(1-*terc*-butoxicarbonilindol-3-il)-2-[(2-nitrofenil)sulfonilamino]propanoico (1,6 g, 3,26 mmol) en DMF seca (25 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,5 g, 11,44 mmol) y yoduro de etilo (1,5, 9,8 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción durante 8 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua (25 ml) y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar 3-[(2S)-3-etoxi-2-[etil-(2-nitrofenil)sulfonil-amino]-3-oxo-propil]indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 17 %) como un aceite viscoso. CL-EM: 544,1(M-H)

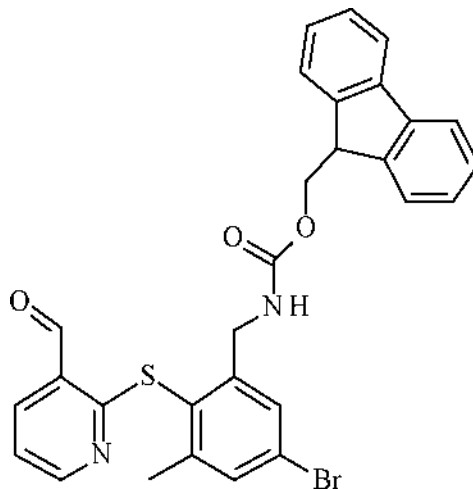
A una solución de 3-[(2S)-3-etoxi-2-[etil-(2-nitrofenil)sulfonil-amino]-3-oxo-propil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,4 g, 6,2 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,5 g, 18,72 mmol) y tiofenol (0,825 g, 7,4 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a t.a. Después de la finalización, se desactivó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Se separó la capa orgánica off, se lavó con agua (50 ml x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar 3-[(2S)-3-etoxi-2-(etilamino)-3-oxo-propil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 67 %) como una masa viscosa. CL-EM: 361,0 (M+H).

A una solución de 3-[(2S)-3-etoxi-2-(etilamino)-3-oxo-propil]indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 4,17 mmol) en THF – agua (40 ml, 3:1) se le añadió LiOH (0,21 g 5,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Después de la finalización, se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 0,5 N y se evaporó bajo presión reducida. Se lavó el compuesto bruto obtenido con agua (50 ml) y se secó bien para dar ácido (2S)-3-(1-*tert*-butoxicarbonilindol-3-il)-2-(etilamino)propanoico (1,3 g, 96 %) como un sólido blanco. CL-EM: 332,9(M+H).

A una solución de ácido (2S)-3-(1-*tert*-butoxicarbonilindol-3-il)-2-(etilamino)propanoico (1,4 g, 4,2 mmol) en THF:agua (40 ml, 1:1) se le añadió NaHCO₃ al 5 % seguido de Fmoc-OSu (1,4 g, 4,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 % en hexano) para dar el compuesto deseado. Se secó el compuesto así obtenido añadiéndole tolueno y destilando el tolueno (10 ml x 5). Se lavó el sólido resultante con éter dietílico-n-pentano (20 ml, 1:4) y se secó para obtener ácido (2S)-3-(1-*tert*-butoxicarbonilindol-3-il)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico (0,48 g, 21 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 554,9 (M+H).

Intermedio 56

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido[5-bromo-2-(3-formil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencil]-carbámico



A una solución agitada de ácido 2-mercapto-nicotínico (3,94 g, 25,3 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió NaH (1,844 g, 46,076 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 25 °C durante 1 h. A continuación, se añadió 5-bromo-2-fluoro-3-metil-benzaldehído (5 g, 23 mmol) a la masa de reacción y se calentó hasta 80 °C durante 32 h. Después de la finalización del material de partida, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron K₂CO₃ (9,6 g, 69,1 mmol) y yoduro de metilo (4,4 ml, 69,1 mol), se agitó a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener material bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice normal (malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 12 % en hexano para obtener éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-formil-6-metil-fenilsulfanil)-nicotínico (2,5 g, 29 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 366,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-formil-6-metil-fenilsulfanil)-nicotínico (2,55 g, 6,9 mmol) en THF (15 ml), se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (770 mg, 6,9 mmol) y Ti(OEt)₄ (7,3 ml, 34,8 mmol) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla de reacción con salmuera, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para obtener material bruto, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para obtener el compuesto deseado éster etílico del ácido 2-(4-bromo-2-metil-6-[[[(Z)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-metil]-fenilsulfanil]-nicotínico (2,75 g, 82 %) como

un sólido blanquecino. CL-EM: 485,0 [M+H]⁺

A una solución agitada y desgasificada de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-2-metil-6-[(Z)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-metil)-fenilsulfanil)-nicotínico (3,11 g, 6,6 mmol) en THF (15 ml), se le añadió LAH (1 M en THF, 13 ml, 13,3 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de Na₂SO₄ saturada y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 5-bromo-2-(3-hidroximetil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencilamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (2,3 g, 78 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 445,0[M+H]⁺

A una solución agitada de 5-bromo-2-(3-hidroximetil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencilamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (3 g, 6,8 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 °C, y se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después de la finalización del material de partida, se concentró la mezcla de reacción para obtener la sal HCl de [2-(2-aminometil-4-bromo-6-metil-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol (2,6 g, bruto) como un sólido blanquecino. Este producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

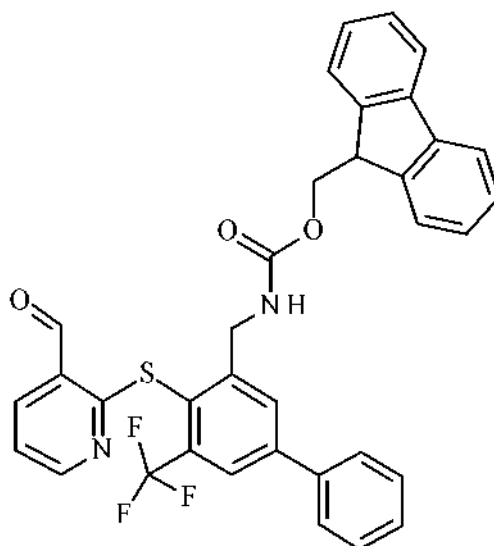
A una solución agitada de [2-(2-aminometil-4-bromo-6-metil-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanol (2,6 g, 6,9 mmol) en solución de NaHCO₃ al 5 % (15 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,4 g, 6,9 mmol) en CH₃CN (15 ml) a 25 °C, y se continuó agitando a la misma temperatura durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener material bruto que se purificó por lavado con n-pentano para obtener el compuesto deseado éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [5-bromo-2-(3-hidroximetil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencil]-carbámico (3,6 g, 92 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 561,1[M+H]⁺

A una solución agitada de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [5-bromo-2-(3-hidroximetil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencil]-carbámico (6,4 g, 11,4 mmol) en DCM:THF (1:1, 60 ml), se le añadió MnO₂ (20 g, 228 mmol) a temperatura ambiente, y se continuó agitando a la misma temperatura durante 2 h. Después de que se consumió el material de partida como se vigiló por TLC en gel de sílice, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se lavó el material bruto obtenido con n-pentano y n-hexano para obtener éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [5-bromo-2-(3-formil-piridin-2-ilsulfanil)-3-metil-bencil]-carbámico (5,5 g, 86 %). CL-EM: 560,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,36 (3H, s), 4,22-4,26 (5H, m), 7,33-7,39 (7H, m), 7,54 (1H, s. a.), 7,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,81 (1H, m), 7,90 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,32 (1H, m), 8,41 (1H, m), 10,20 (1H, s).

Intermedio 57

N-({2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 2-mercaptopyridínico (3,2 g, 20,3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,47 g, 36,9 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 5-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (5,0 g, 18,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (7,6 g, 55,3 mmol) seguido de adición de MeI (3,4 ml, 55,3 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para

obtener 2-[[4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5 g, 64 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de 2-[[4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 10,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (2,6 g, 21,4 mmol), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (6,7 ml, 32,1 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[[4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 523,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de 2-[[4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 10,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 10,5 ml, 21 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[5-bromo-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,0 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 496,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de N-[[5-bromo-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,6 g, 7,2 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron imidazol (1,5 g, 21,7 mmol) y TBDMSCl (1,6 g, 10,9 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de NaHCO_3 ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 20 % en hexano para obtener N-[[5-bromo-2-[[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,1 g, 70 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 611,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de compuesto N-[[5-bromo-2-[[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (250 mg, 0,4 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadieron ácido fenil borónico (140,5 mg, 0,7 mmol), Na_2CO_3 (129,9 mg, 1,2 mmol), agua (2,0 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47,23 mg, 0,04 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 100 °C durante 12 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 0-25 % en hexano para obtener N-[[2-[[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (200 mg, 80 %) como un líquido pegajoso incoloro. CL-EM: 609,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

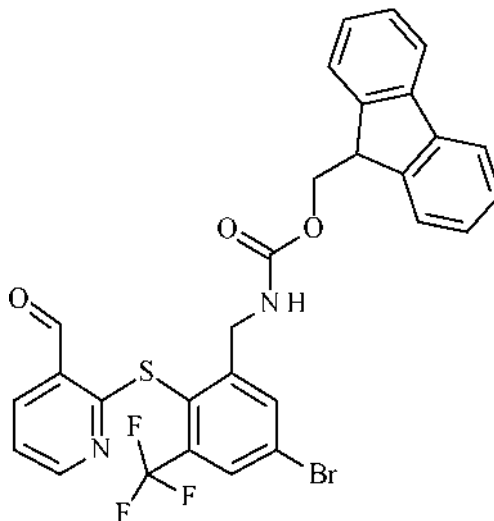
A una solución agitada de N-[[2-[[3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,2 g, 3,6 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,2 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 390,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,2 g, 3,1 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (30 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,13 g, 3,35 mmol) en dioxano (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 %-30 %-hexano) para obtener N-[[2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 79 %, 2 etapas) como un sólido blanco.

A una solución agitada de N-[[2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,45 mmol) en DCM:THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO_2 (3,15 g, 36,7 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 4 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía CombiFlash (acetato de etilo al 10 %-30 %-hexano) para obtener N-[[2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 66 %) como un sólido blanco con un 95,56 % de pureza. CL-EM: 611,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,98 - 4,08 (1H, m), 4,21 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,27 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,24 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,36 - 7,40 (3H, m), 7,51 (4H, dc, $J = 13,3, 6,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,78 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,89 - 7,97 (1H, m), 8,00 (2H, d, $J = 17,9$ Hz), 8,37 - 8,47 (2H, m), 10,20 (1H, s)

Intermedio 58

N-[(5-bromo-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5 A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (3,2 g, 20,3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,47 g, 36,9 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 5-bromo-2-fluoro-3-trifluorometil-benzaldehído (5,0 g, 18,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (7,6 g, 55,3 mmol) seguido de adición de MeI (3,4 ml, 55,3 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener 2-[(4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5 g, 64 %) como un sólido amarillo.

15 A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 10,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,6 g, 21,4 mmol), Ti(OEt)₄ (6,7 ml, 32,1 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 523,0 [M+H]⁺

25 A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 10,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 10,5 ml, 21,0 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(5-bromo-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,0 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 496,7 [M+H]⁺

30 A una solución agitada de N-[(5-bromo-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,0 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (8 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 392,7 [M+H]⁺

35 A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,2 g, 2,8 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (120 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,04 g, 3,1 mmol) en dioxano (50 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal con acetato de etilo al 10 %-30 %-hexano para obtener N-[(5-bromo-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 68 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 617,0 [M+H]⁺

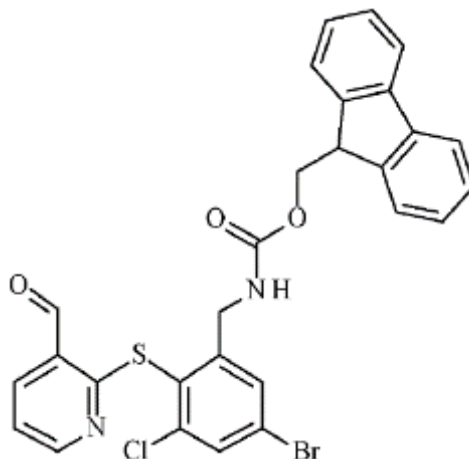
45 A una solución agitada de N-[(5-bromo-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,4 mmol) en DCM:THF (1:1, 50 ml) se le añadió MnO₂ (3,14 g, 36,6 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 4 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó

el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía CombiFlash eluyendo con acetato de etilo al 10 %-30 % en hexano para obtener N-({5-bromo-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 46 %) como un sólido blanco con un 95,13 % de pureza. CL-EM: 615,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 - 4,30 (5H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,40-7,41 (3H, m), 7,68 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,81 (1H, m), 7,80-7,90 (3H, m), 8,01 (1H, m), 8,37 - 8,39 (2H, m), 10,16 (1H, s)

Intermedio 59

N-({5-bromo-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (10,7 g, 69,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (60 %, 5,1 g, 126,3 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (15 g, 63,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (26,1 g, 189,5 mmol) seguido de adición de MeI (11,8 ml, 189,5 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-8 % en hexano para obtener 2-[(4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (12 g, 49 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (15 g, 38,9 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (4,71 g, 38,9 mmol), Ti(OEt)₄ (40,7 ml, 194,3 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(4-bromo-2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (17 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 502,7 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (17 g, 33,8 mmol) en THF (80 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 25,3 ml, 50,7 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (16 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 464,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (12 g, 12,9 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metanaminio (4,5 g) que se usó directamente para la siguiente etapa.

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-3-bromo-6-clorofenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (2,5 g, 6,5 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (100 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,4 g, 7,1 mmol) en dioxano (50 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal

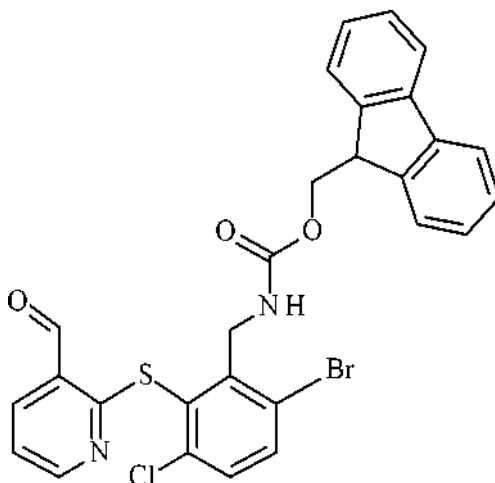
usando acetato de etilo al 0-50 % en hexano para obtener N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,9 g, 50 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 583,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,3 g, 3,9 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,4 g, 39,6 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,9 g, 82 %) como un sólido blanquecino con un 97,5 % de pureza. CL-EM: 580,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,26 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,33 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,41 (3H, c, J = 5,8, 4,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86 - 7,91 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 3,3 Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 60

N-[(6-bromo-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (2,4 g, 15,5 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,23 g, 30,95 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 6-bromo-3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (4,05 g, 17,05 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (6,4 g, 46,4 mmol) seguido de adición de MeI (2,9 ml, 46,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 5 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener 2-[(3-bromo-6-cloro-2-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4 g, 67 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 387,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(3-bromo-6-cloro-2-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 12,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (1,57 g, 12,9 mmol), Ti(OEt)₄ (8,147 ml, 38,9 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(3-bromo-6-cloro-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 504,6 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(3-bromo-6-cloro-2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (6,0 g, 11,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 8,9 ml, 17,9 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 50-90 % en hexano para obtener N-[(6-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,0 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 464,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(6-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,0 g, 8,6 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla

de reacción a 25 °C durante 20 min. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-3-bromo-6-clorofenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (4 g) que se usó directamente para la siguiente etapa.

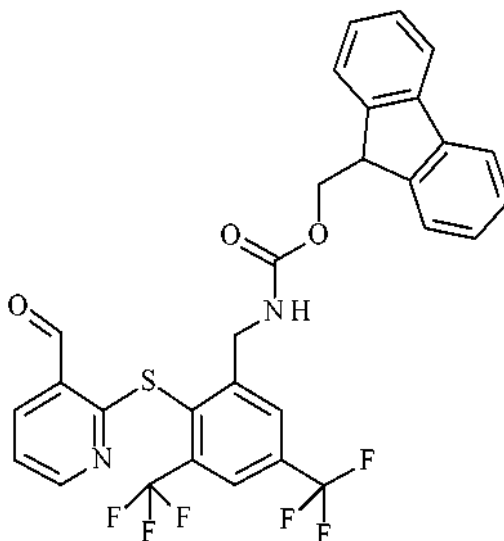
- 5 A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-3-bromo-6-clorofenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (4,0 g, 11,1 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (25 ml) se le añadió Fmoc-OSu (3,7 g, 11,1 mmol) en CH₃CN (25 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 3 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(6-bromo-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (4,5 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 582,8 [M+H]⁺

- 15 A una solución agitada de N-[(6-bromo-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,0 g, 3,4 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3 g, 34,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 1 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-10 % en DCM para obtener N-[(6-bromo-3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g) como un sólido blanquecino con un 90,7 % de pureza por CLEM. CL-EM: 581,1 [M+H]⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,14 - 4,25 (3H, m), 4,46 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,34 - 7,45 (3H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 61

- 25 **N-[(2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



- 30 A una solución agitada de 1-fluoro-2,4-bis(trifluorometil)benceno (3 g, 12,9 mmol), TMEDA (2,3 ml, 15,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió n-BuLi (2,2 M en THF, 6,4 ml, 14,2 mmol) a -78 °C y se agitó la masa de reacción a -78 °C durante 1 h. A continuación, se añadió 1-formilpiperidina (2,2 ml, 19,4 mmol) a la masa de reacción a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación, a 25 °C durante 1 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con pentano. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-fluoro-3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (2,2 g).

- 35 A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (3,9 g, 25,4 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,8 g, 46,1 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 2-fluoro-3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (6 g, 23,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (9,6 g, 69,2 mmol) seguido de adición de MeI (4,3 ml, 69,2 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-8 % en hexano para obtener 2-[[2-formil-4,6-bis(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 11 %, 2 etapas) como un sólido amarillo. CL-EM: 409,5

A una solución agitada de 2-[[2-formil-4,6-bis(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g,

3,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (415 mg, 3,4 mol), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,6 ml, 17,1 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 1 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada. Se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-({2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-4,6-bis(trifluorometil)fenil}sulfanil)piridina-3-carboxilato de etilo (1,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 527,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de 2-({2-[(1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-4,6-bis(trifluorometil)fenil}sulfanil)piridina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 2,8 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 2,13 ml, 4,3 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-60 % en hexano para obtener N-[(2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (800 mg, 48 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 486,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de N-[(2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (800 mg, 1,6 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-4,6-bis(trifluorometil)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (650 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 382,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

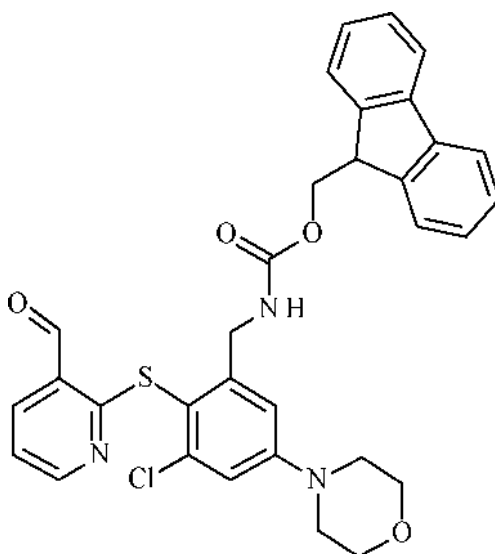
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-4,6-bis(trifluorometil)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (650 mg, 1,6 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (100 ml) se le añadió Fmoc-OSu (523 mg, 1,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (950 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 605,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de N-[(2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (950 mg, 1,6 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO_2 (2,7 g, 31,46 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-({2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg) como un sólido blanquecino con un 95 % de pureza por CLEM. CL-EM: 602,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,22 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,29 (4H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,31 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (3H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,94 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,41 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 62

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(morfolin-4-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron morfolina (272 mg, 3,1 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (675 mg, 7,0 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadieron 2-*di**tert*-butilfosfino-bifenilo (70 mg, 0,2 mmol) y Pd(dba)₂ (120 mg, 0,21 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 20-80 % en hexano para obtener N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (530 mg) como un sólido pegajoso marrón. CL-EM: 584,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (530 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (500 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 365,8 [M+H]⁺

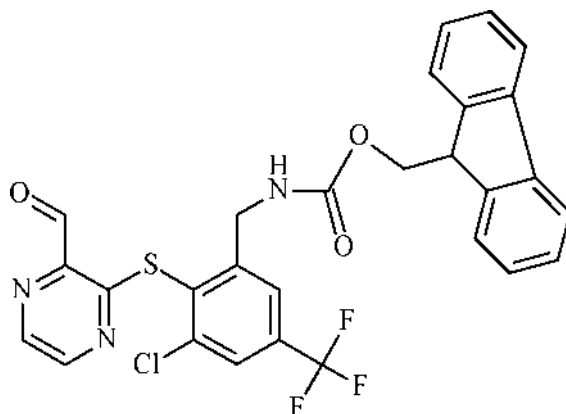
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (500 mg, 1,4 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (461 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(morfolin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (530 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 588,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(morfolin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (530 mg, 0,90 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (1,18 g, 13,5 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30-80 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(morfolin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (230 mg, 42 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 585,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,19 (4H, s), 3,70 (4H, s), 4,18 - 4,28 (5H, m), 6,91 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,27 - 7,36 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,42 (1H, s), 10,20 (1H, s).

Intermedio 63

3-cloro-2-((3-formilpiracina-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se agitó una mezcla de ácido 3-mercaptopiracina-2-carboxílico (1 g, 6,4 mmol, eq: 1), 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (1,45 g, 942 µl, 6,4 mmol, eq: 1) y K₂CO₃ (1,77 g, 12,8 mmol, eq: 2) en DMF (10,7 ml) a 60 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yodometano (4,54 g, 2 ml, 32 mmol, eq: 5) y se agitó a temperatura ambiente continuamente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se trató el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo 3-((2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracina-2-carboxilato de metilo como un sólido marrón (1,84 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 377,0 [(M+H)⁺]

A una mezcla de 3-((2-cloro-6-formil-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracina-2-carboxilato de metilo (1,84 g, 4,88 mmol, eq: 1 equiv.), 2-cloro-2-fluorobenzaldehído (592 mg, 4,88 mmol, 1) en THF (20,4 ml) se le añadió etóxido de titanio(IV)

(5,57 g, 5,12 ml, 24,4 mmol, eq: 5). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. Se desactivó la mezcla con salmuera, se filtró a través de papel de fibra de vidrio y se lavó múltiples veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo 3-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracina-2-carboxilato de etilo como un sólido marrón claro (2,26 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 494,2 [(M+H)⁺]

A una mezcla de 3-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracina-2-carboxilato de etilo (2,2 g, 3,56 mmol, eq: 1) y cloruro de calcio (1,38 g, 12,5 mmol, eq: 3,5) en etanol (14,8 ml) y THF (20,8 ml) se le añadió NaBH₄ (607 mg, 16 mmol, eq: 4,5) a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 h. Se desactivó la mezcla a 0 °C con sol. de NH₄Cl ac. sat., se extrajo con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con agua. Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentró a vacío. Se obtuvo N-(3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piracin-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como una espuma marrón claro (2,0 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 454,2 [(M+H)⁺]

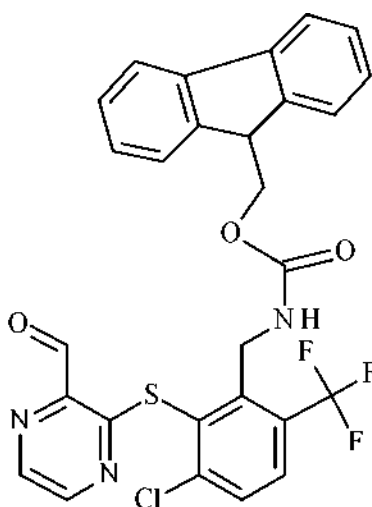
A una mezcla de N-(3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piracin-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,52 mmol, eq: 1) en MeOH (17,6 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (8,81 ml, 35,2 mmol, eq: 10) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se obtuvo clorhidrato de 3-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracin-2-il)metanol como una espuma marrón oscuro (2,3 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 350,1 [(M+H)⁺]

A una mezcla de clorhidrato de 3-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)piracin-2-il)metanol (2,3 g, 3,57 mmol, eq: 1) y bicarbonato de sodio (600 mg, 7,15 mmol, eq: 2) en acetonitrilo (11,9 ml) y agua (11,9 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,21 g, 3,57 mmol, eq: 1). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió de nuevo Fmoc-OSu (120 mg, 0,1 eq) y se agitó la mezcla durante otra 1 h. A continuación, se diluyó la mezcla con EtOAc y agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con agua. Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentró a vacío. Se obtuvo 3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piracin-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo como una espuma amarilla (2,7 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 572,2 [(M+H)⁺]

A una solución de 3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piracin-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,7 g, 3,54 mmol, eq: 1) en DCM (50,6 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,8 g, 4,25 mmol, eq: 1,2) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con sol. de NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con sol. de Na₂S₂O₃ ac. sat., se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en gel de sílice usando heptano/EtOAc como eluyente. Se trituró el material obtenido con EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título 3-cloro-2-((3-formilpiracin-2-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo como un sólido amarillo claro (1,02 g). EM ESI (m/z): 570,2 [(M+H)⁺]

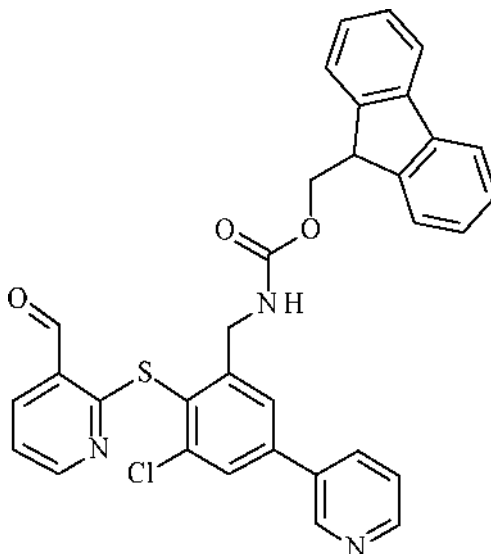
Intermedio 64

3-cloro-2-((3-formilpiracin-2-il)tio)-6-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de ácido 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído y 3-mercaptopiracina-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (0,454 g). EM ESI (m/z): 570,2 [(M+H)⁺]

Intermedio 65

N-((3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5 A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (10,8 g, 69,5 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (60 %, 5,1 g, 126,3 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (15 g, 63,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (26,2 g, 189,5 mmol) seguido de adición de MeI (11,8 ml, 189,58 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-8% en hexano para obtener 2-[(4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (12 g, 49 %) como un sólido amarillo.

15 A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (15 g, 38,9 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (4,7 g, 38,9 mmol), Ti(OEt)₄ (40,7 ml, 194,3 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(4-bromo-2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (17 g) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 502,7 [M+H]⁺

25 A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil]fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (17 g, 33,8 mmol) en THF (80 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 25,3 ml, 50,7 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (16 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 464,8 [M+H]⁺

30 A una solución agitada de compuesto N-[(5-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (6 g, 12,9 mmol) en DCM (60 ml) se le añadieron imidazol (2,6 g, 38,8 mmol) y TBDMSCl (2,9 g, 19,4 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 3 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de NaHCO₃ ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[(5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (6 g, 69 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 578,8 [M+H]⁺

40 A una solución agitada de compuesto N-[(5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,5 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron ácido piridina-3-borónico (553 mg, 4,5 mmol), Na₂CO₃ (1,1 g, 10,4 mmol), agua (10 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por

columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-80 % en hexano para obtener N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-3-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 65 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 576,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-3-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 2,2 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-3-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (900 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 358,0 [M+H]⁺

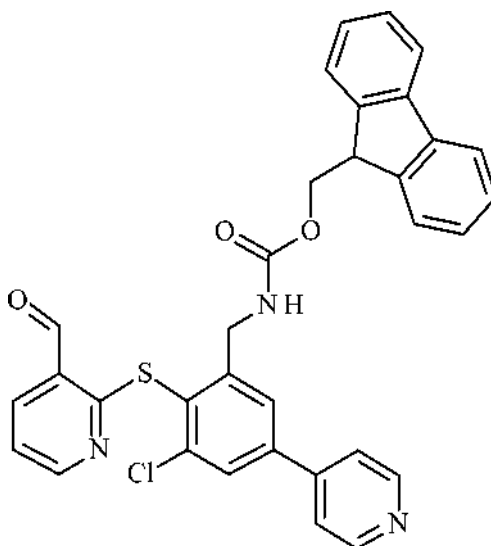
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-3-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (900 mg, 2,3 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (769 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 580,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 2,1 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,6 g, 41,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-formilpiridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 53 %, 3 etapas) como un sólido blanquecino con un 93,6 % de pureza. CL-EM: 577,9 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 - 7,44 (3H, m), 7,55 (1H, dd, J = 7,7, 4,9 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,98 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Intermedio 66

N-[(3-cloro-2-{[3-formilpiridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 3,5 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron ácido piridina-4-borónico (553 mg, 4,5 mmol), Na₂CO₃ (1,1 g, 10,4 mmol), agua (10 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-80 % en hexano para obtener N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 60 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 576,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,1 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (850 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 357,8 [M+H]⁺

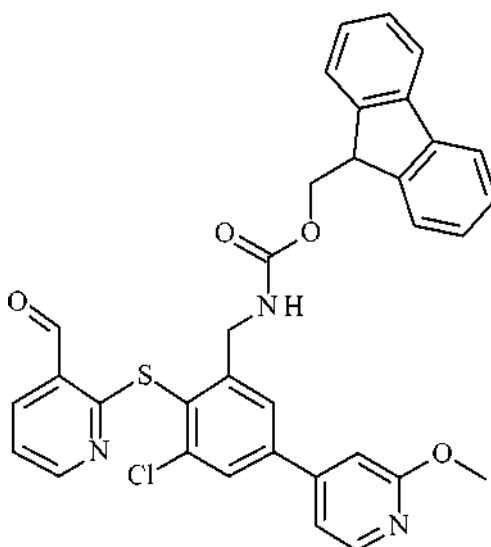
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (850 mg, 2,1 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (726 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 579,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(piridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 1,9 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,3 g, 37,9 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-4-il)fenil}metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (650 mg) como un sólido blanquecino con un 95 % de pureza por CLEM. CL-EM: 578,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,16 - 4,25 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,34 - 4,40 (2H, m), 7,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,75 (3H, d, J = 5,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,69 (2H, d, J = 5,6 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 67

N-[(3-cloro-2-{[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil}metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (516 mg, 3,4 mmol), Na₂CO₃ (825 mg, 7,8 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g) como un sólido amarillo. CL-EM: 605,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,5 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (950 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 388,8 [M+H]⁺

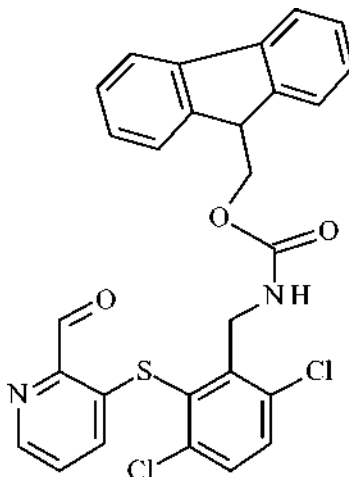
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (950 mg, 2,2 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (754 mg, 2,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 609,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g, 2,1 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,7 g, 42,6 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (650 mg) como un sólido blanquecino con un 96,9 % de pureza por CLEM. CL-EM: 608 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,37 (4H, dd, J = 16,2, 7,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,84 - 7,93 (3H, m), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,6 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 68

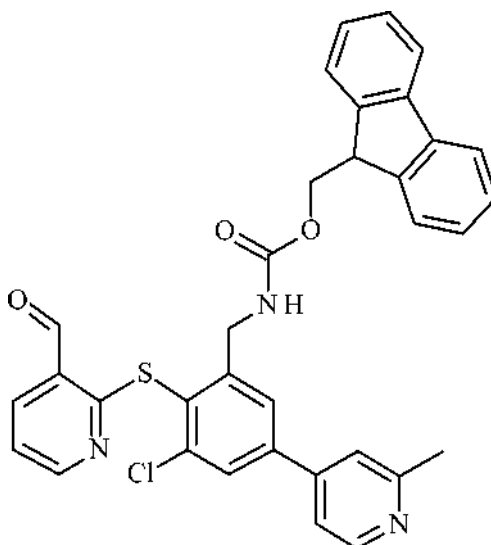
3,6-dicloro-2-((2-formilpiridin-3-il)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de 3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído y ácido 3-mercaptopicolínico hasta la segunda etapa final. Etapa final: se agitó una mezcla de 3,6-dicloro-2-((2-(hidroximetil)piridin-3-il)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (18 mg, 33,5 μmol, eq: 1) y dióxido de manganeso (58,2 mg, 670 μmol, eq: 20) en THF (335 μl) y DCM (335 μl) a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró la mezcla resultante a través de papel de fibra de vidrio y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. EM ESI (m/z): 535,2 [(M+H)⁺]

Intermedio 69

N-[(3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (462 mg, 3,4 mmol), Na₂CO₃ (825 mg, 7,8 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, bruta) como un sólido amarillo. CL-EM: 589,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,5 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (940 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 371,8 [M+H]⁺

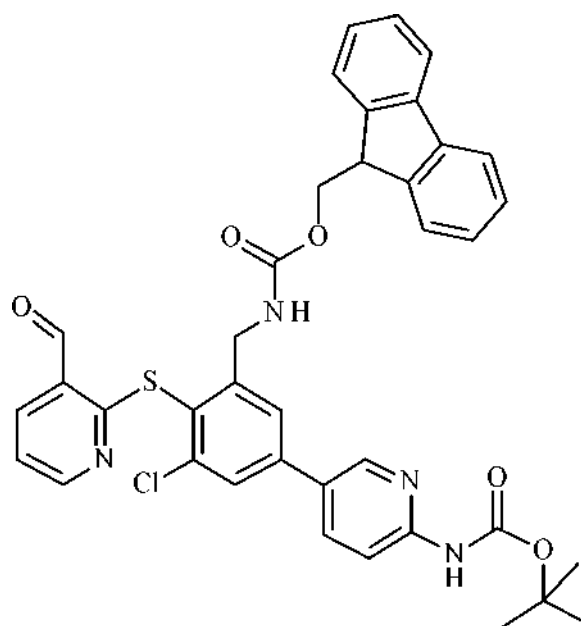
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (940 mg, 2,3 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (776 mg, 2,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 593,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g, 2,19 mmol) en DCM/THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,8 g, 43,8 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-20 % en hexano para obtener N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg) como un sólido blanquecino con un 86 % de pureza por CLEM. CL-EM: 592,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (3H, s), 4,21 (1H, d, J=6,7 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,34 - 7,43 (3H, m), 7,50 - 7,60 (3H, m), 7,57 - 7,71 (6H, m), 7,76 (1H, s), 7,84 - 7,95 (3H, m), 7,98 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 70

N-([5-(6-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)piridin-3-il)-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-([5-bromo-2-([3-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg, 1,0 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (296 mg, 1,3 mmol), Na₂CO₃ (330 mg, 3,1 mmol), agua (2,5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-70 % en hexano para obtener N-([5-(6-aminopiridin-3-il)-2-([3-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg) como un sólido amarillo. CL-EM: 590,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-([5-(6-aminopiridin-3-il)-2-([3-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-([2-(aminometil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-6-clorofenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (450 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 372,8 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-([2-(aminometil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-6-clorofenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (450 mg, 1,1 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (370 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-([5-(6-aminopiridin-3-il)-3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 594,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-([5-(6-aminopiridin-3-il)-3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (550 mg, 0,9 mmol) en *tert*-butanol (30 ml) se le añadió anhídrido Boc (242 mg, 1,1 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida y se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener N-([5-(6-([*tert*-butoxi)carbonil]amino)piridin-3-il)-3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (330 mg) como un sólido amarillo. CL-EM: 695,2 [M+H]⁺

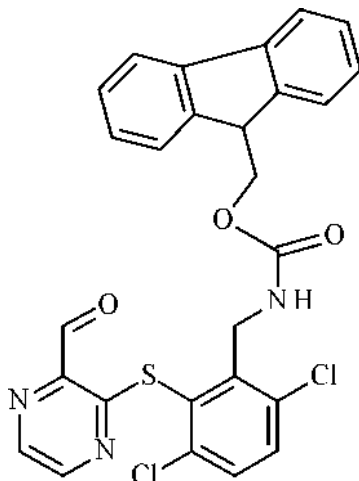
A una solución agitada de N-([5-(6-([*tert*-butoxi)carbonil]amino)piridin-3-il)-3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (350 mg, 0,50 mmol) en DCM:THF (1:1, 10 ml) se le añadió MnO₂ (875 mg, 10,1 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-30 % en hexano para obtener N-([5-(6-([*tert*-butoxi)carbonil]amino)piridin-3-il)-3-cloro-2-([3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (220 mg, 63 %) como un sólido blanquecino con un 94,7 % de pureza por CLEM. CL-EM: 693,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,50 (9H, s), 4,21 (1H, d, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,27 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 7,67 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 - 7,92 (5H, m), 8,11 (1H, d, J =

9,5 Hz), 8,33 - 8,41 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,66 (1H, s), 10,02 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Intermedio 71

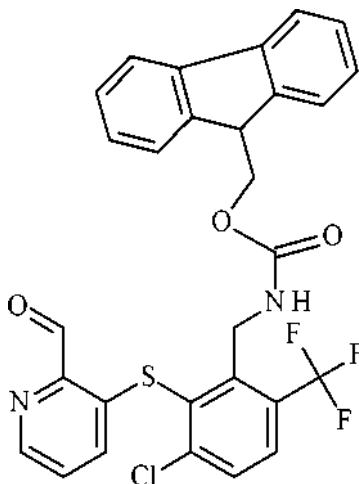
5 **3,6-dicloro-2-((3-formilpiracin-2-il)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



10 Se preparó este material de forma análoga al intermedio 68 comenzando a partir de 3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído y ácido 3-mercaptopiracina-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (500 mg). EM ESI (m/z): 536,2 [(M+H)⁺]

Intermedio 72

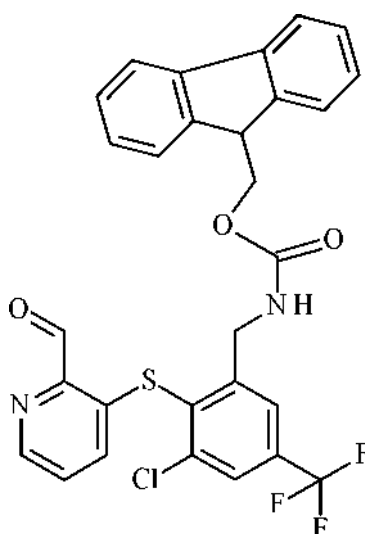
15 **3-cloro-2-((2-formilpiridin-3-il)tio)-6-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



20 Se preparó este material de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído y ácido 3-mercaptopiracina-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro (618 mg). EM ESI (m/z): 569,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 73

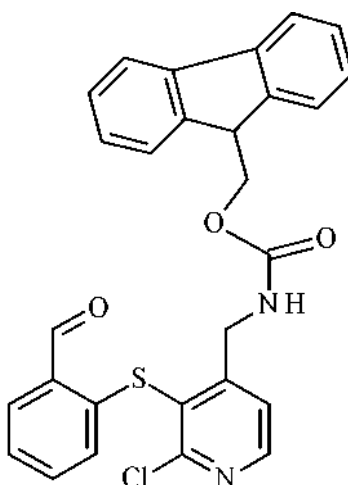
25 **3-cloro-2-((2-formilpiridin-3-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído y ácido 3-mercaptopicolínico. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (183 mg). EM ESI (m/z): 569,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 74

((2-cloro-3-((2-formilfenil)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una mezcla de 2-mercaptobenzoato (2 g, 1,64 ml, 11,5 mmol, eq: 1) en DMF (19,2 ml) se le añadieron 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (1,86 g, 11,6 mmol, eq: 1,01) y K₂CO₃ (3,17 g, 23 mmol, eq: 1,99) se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en gel de sílice usando heptano/EtOAc como disolvente. Se obtuvo 2-((2-cloro-4-formilpiridin-3-il)tio)benzoato de metilo como un sólido amarillo (2,12 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 308,1 [(M+H)⁺]

Se agitó una mezcla de 2-((2-cloro-4-formilpiridin-3-il)tio)benzoato de metilo (1,28 g, 4,16 mmol, eq: 1), acetato de sodio (478 mg, 5,82 mmol, eq: 1,4) y clorhidrato de hidroxilamina (376 mg, 5,41 mmol, eq: 1,3) en ácido acético (16,6 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió cinc (1,36 g, 20,8 mmol, eq: 5) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo 2-((4-(aminometil)-2-cloropiridin-3-il)tio)benzoato de metilo como un sólido blanco (935 mg) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 309,1 [(M+H)⁺]

A una mezcla de 2-((4-(aminometil)-2-cloropiridin-3-il)tio)benzoato de metilo (1 g, 3,24 mmol, eq: 1) y bicarbonato de sodio (1,36 g, 16,2 mmol, eq: 5) en THF (10,8 ml) y agua (10,8 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,09 g, 3,24 mmol, eq: 1) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de vidrio

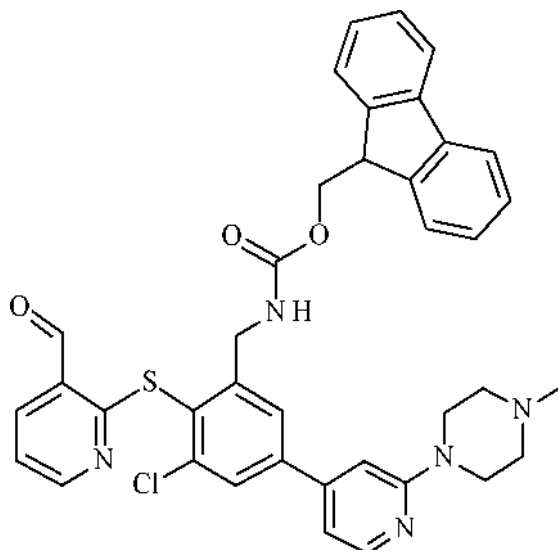
sinterizado y se lavó con éter diisopropílico, se recogió el sólido y se secó. Se obtuvo 2-((4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)metil)-2-cloropiridin-3-il)tio)benzoato de metilo como un sólido blanco (1,9 g) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 531,2 [(M+H)⁺],

- 5 A una suspensión de 2-((4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)metil)-2-cloropiridin-3-il)tio)benzoato de metilo (1,9 g, 3,58 mmol, eq: 1) en tetrahidrofurano (24,6 ml) se le añadió LiBH₄ (390 mg, 17,9 mmol, eq: 5) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se desactivó la reacción con sol. de NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en gel de sílice usando heptano/EtOAc como eluyente. Se
10 obtuvo ((2-cloro-3-((2-(hidroximetil)fenil)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo como una espuma blanca (716 mg) y se usó sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 503,2 [(M+H)⁺].

- Se agitó una mezcla de ((2-cloro-3-((2-(hidroximetil)fenil)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (280 mg, 557 μmol, eq: 1) y dióxido de manganeso (484 mg, 5,57 mmol, eq: 10) en THF (3,98 ml) y DCM (3,98 ml) a
15 temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de vidrio sinterizado y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (265 mg). EM ESI (m/z): 501,2 [(M+H)⁺]

Intermedio 75

- 20 **N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-5-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



- 25 A una solución agitada de compuesto N-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron ácido [2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]borónico (746 mg, 3,4 mmol), Na₂CO₃ (825 mg, 7,8 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla
30 de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g) como un sólido amarillo. CL-EM 674,1 [M+H]⁺

- 35 A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g, 2,4 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 456,1 [M+H]⁺

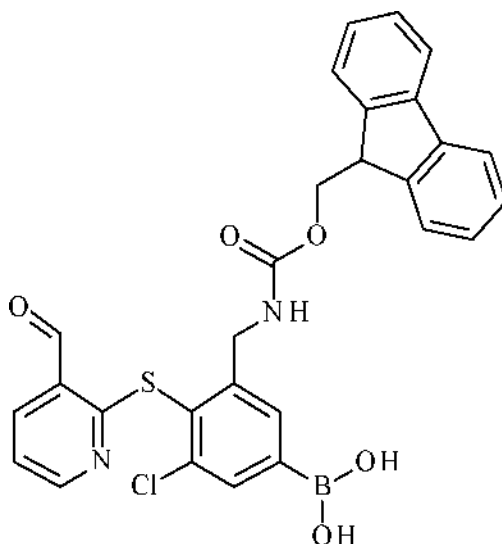
- 40 A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1 g, 2,0 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (685 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica
45 separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-5-[2-(4-metilpiperacina-1-il)piridin-4-il]fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,3 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 678,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-4-il]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 1,5 mmol) en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,5 g, 29,5 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-5 % en DCM para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-4-il]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (600 mg) como un sólido blanquecino con un 96,5 % de pureza. CL-EM: 675,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,22 (3H, s), 2,39 (4H, s), 3,56 (4H, s), 4,26 (3H, d, J = 6,0 Hz), 4,36 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,11 (1H, s), 7,26 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,34 - 7,42 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,72 (1H, s), 7,88 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 76

Ácido 3-cloro-5-([[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]metil)-4-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]borónico



A una solución agitada de N-([5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (12,0 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diborano (1,6 g, 6,2 mmol) y acetato de potasio (1,0 g, 10,4 mmol) y se degasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadió PdCl₂(dppf) (424 mg, 0,52 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida y a continuación, se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-([2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 625,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-([2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g, 2,6 mmol) en MeOH (24 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol como sal HCl (1,6 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: = 407 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,6 g, 3,9 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (25 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,329 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,8 g) como un sólido pegajoso marrón; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 629,1 [M+H]⁺

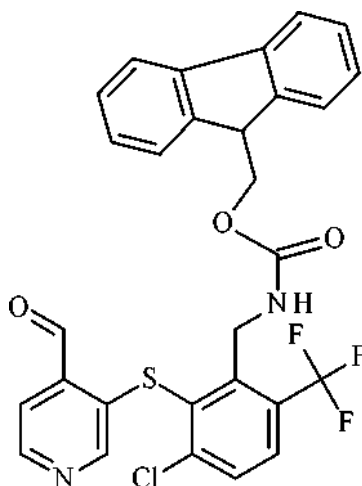
A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 1,59 mmol) en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (3,74 g, 43 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por lavado con acetato de etilo para obtener ácido [3-cloro-5-(((9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino)metil]-4-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]borónico (270 mg) como un sólido pegajoso blanquecino. CL-EM: 544,9 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,02-4,08 (2H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 4,28-4,29 (2H, m), 7,27-7,32 (4H, m), 7,39-7,40 (2H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,80-7,81 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m); 8,20-8,40 (m; 2H); 10,19 (1H, s).

Intermedio 77

3-cloro-2-((4-formilpiridin-3-il)tio)-6-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo

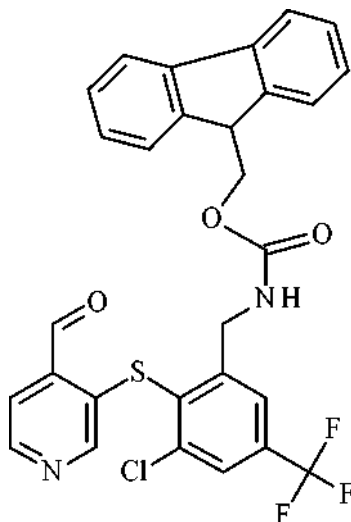


Se preparó este material de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído y clorhidrato del ácido 3-mercaptoisonicotínico. Solo se llevó a cabo la etapa de reducción como sigue:

A una solución de 3-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-cloro-3-(trifluorometil)fenil)tio)isonicotinato de etilo (295 mg, 598 μmol, eq: 1) en DCM (6 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H 1 M en THF (1,8 ml, 1,8 mmol, eq: 3) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción a 0 °C con sol. de NH₄Cl ac. sat., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón claro (183 mg). EM ESI (m/z): 569,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 78

3-cloro-2-((4-formilpiridin-3-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo

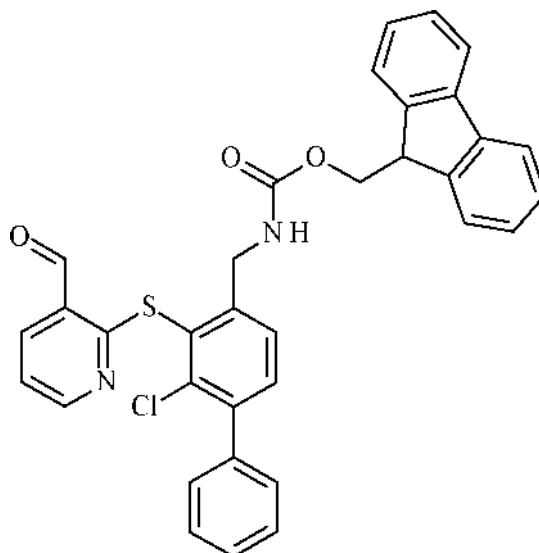


Se preparó este material de forma análoga al intermedio 77 comenzando a partir de 3-cloro-2-fluoro-5-

(trifluorometil)benzaldehído y clorhidrato del ácido 3-mercaptoisonicotínico, excepto durante la etapa final que se realizó de forma análoga al intermedio 63. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg). EM ESI (m/z): 569,1 [(M+H)⁺]

5 Intermedio 79

N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-4-fenil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno (1,0 g, 4,79 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (875 mg, 7,18 mmol), Na₂CO₃ (1,52 g, 14,35 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (553 mg, 0,48 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la reacción a 100 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna CombiFlash usando hexano para obtener 2-cloro-1-fluoro-3-fenilbenceno (920 mg, 93 %) como un líquido pegajoso amarillo.

A una solución agitada de 2-cloro-1-fluoro-3-fenilbenceno (4,0 g, 19,42 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LDA (2 M en THF, 14,4 ml) a -78 °C y se agitó la masa de reacción a la misma condición durante 1 h. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió DMF (5 ml) a -78 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en sílice usando acetato de etilo al 0-10 % en hexano para obtener 3-cloro-2-fluoro-4-fenilbenzaldehído como un sólido amarillo claro (2,5 g, 54 %).

A una solución agitada de ácido 2-mercaptisonicotínico (3,6 g, 23,2 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,11 g, 46,4 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 3-cloro-2-fluoro-4-fenilbenzaldehído (5,971 g, 25,519 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 6 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (9,62 g, 69,6 mmol) seguido de adición de yoduro de metilo (4,33 ml, 69,597 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-20 % en hexano para obtener 2-[(2-cloro-6-formil-3-fenilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 50 %) como un sólido pegajoso.

CL-EM: m/z = 383,9 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 383,04

A una solución agitada de 2-[(2-cloro-6-formil-3-fenilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 11,75 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,42 g, 11,75 mmol), Ti(OEt)₄ (12,317 ml, 58,747 mmol) y se calentó la reacción hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(2-cloro-6-[(1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-3-fenilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (4,8 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: m/z = 486,8 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 486,08

A una solución agitada de 2-((2-cloro-6-((1Z)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil)-3-fenilfenil)sulfanil)piridina-3-carboxilato de metilo (4,8 g, 9,88 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 7,4 ml, 14,81 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto obtenido bruto por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 50-90 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-4-fenilfenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 74 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino.

CL-EM: m/z = 460,8 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 460,10

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-4-fenilfenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,0 g, 8,7 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para proporcionar la sal HCl de (2-[[6-(aminometil)-2-cloro-3-fenilfenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (3,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa.

CL-EM: m/z = 356,9 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 356,08

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[6-(aminometil)-2-cloro-3-fenilfenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (3,5 g, 9,831 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (25 ml) se le añadió Fmoc-OSu (3,32 g, 9,83 mmol) en CH₃CN (25 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-4-fenilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,7 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa.

CL-EM: m/z = 579,1 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 578,14

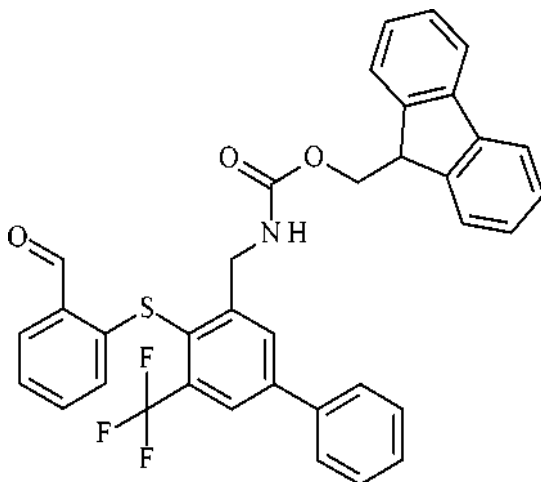
A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-4-fenilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,7 g, 6,40 mmol) en DCM/THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (5,57 g, 64,01 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 h. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de celite, se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-30 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il]sulfanil]-4-fenilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,5 g, 70 %) como un sólido blanquecino.

CL-EM: m/z = 577,0 (M+H)⁺ para la masa monoisotópica 576,13

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,51 - 7,31 (m, 12 H), 4,33 - 4,29 (m, 4 H), 4,22 (m, 1 H)

Intermedio 80

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-3-trifluorometilbenzaldehído (4,63 g, 21,4 mmol) y 2-sulfanilbenzoato de metilo (3,0 g, 17,9 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,93 g, 35,7 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se lavó la capa orgánica separada con solución de NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el

producto bruto obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando EA al 10 %/hexano para obtener 2-([4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)benzoato de metilo (6 g, 80 %) como un sólido blanquecino.

A una solución agitada de 2-([4-bromo-2-formil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)benzoato de metilo (0,5 g, 1,19 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (288,6 mg, 2,38 mmol), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,75 ml, 3,57 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se desactivó la reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-([4-bromo-2-([1Z]-[2-metilpropano-2-sulfonil]imino)metil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)benzoato de etilo (0,6 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: mezcla de éster metílico y etílico, proporción alrededor de 3:1; $m/z = 522,2$ ($M+H$)⁺ para éster metílico (PM 520,99 para la masa monoisotópica) y 536,2 ($M+H$)⁺ para éster etílico (PM 535,01 para la masa monoisotópica)

A una solución agitada de 2-([4-bromo-2-([1Z]-[2-metilpropano-2-sulfonil]imino)metil]-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)benzoato de etilo (0,9 g, 1,724 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH_4 (2 M en THF, 1,7 ml, 3,44 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-([5-bromo-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,8 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: $m/z = 495,9$ ($M+H$)⁺ para la masa monoisotópica 495,01

A una solución agitada de N-([5-bromo-2-[2-(hidroximetil)fenil]sulfanil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1 g, 2 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron imidazol (0,41 g, 6 mmol) y TBDMSCI (0,455 g, 3, mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de NaHCO_3 ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice normal usando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener N-([5-bromo-2-([2-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)fenil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,95 g, 77 %) como un líquido pegajoso incoloro.

CL-EM: $m/z = 611,8$ ($M+H$)⁺ para la masa monoisotópica 609,10

A una solución agitada de N-([5-bromo-2-([2-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)fenil]sulfanil]-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,5 g, 9,55 mmol) en tolueno (88 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (1,75 g, 14,3 mmol), Na_2CO_3 (3,03 g, 28,6 mmol), agua (22 ml), se desgasificó la mezcla durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,1 g, 0,955 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción hasta 110 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice normal, se eluyó con acetato de etilo al 50 % en hexano para obtener N-([2-([2-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)fenil]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,7 g, 81 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de N-([2-([2-([*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil)fenil]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,5 g, 2,47 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 2-([2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)fenil]metanol (1,1 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa.

CL-EM: $m/z = 390,2$ ($M+H$)⁺ para la masa monoisotópica 389,11

A una suspensión agitada de clorhidrato de 2-([2-(aminometil)-4-fenil-6-(trifluorometil)fenil]sulfanil)fenil]metanol (3,5 g, 9 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (250 ml) se le añadió Fmoc-éster de N-hidroxisuccinimida (3,03 g, 9 mmol) en CH_3CN (70 ml) a 25 °C y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar N-([2-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,7 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa.

CL-EM: $m/z = 594,3$ ($M+H - \text{H}_2\text{O}$)⁺ para la masa monoisotópica 611,17

A una solución agitada de N-([2-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,5 g, 5,7 mmol) en DCM/THF (1:1, 160 ml) se le añadió MnO_2 (7,47 g, 85,9 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite; se evaporó el filtrado bajo presión

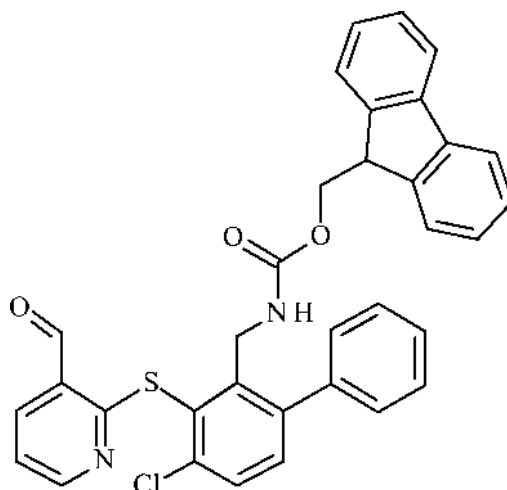
reducida. Se purificó el producto bruto por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener N-({2-[(2-formilfenil)sulfanil]-5-fenil-3-(trifluorometil)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3,2 g, 91 %) como un sólido blanquecino.

5 CL-EM: $m/z = 592,4$ ($M+H - H_2O$)⁺ para la masa monoisotópica 609,16

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 - 7,93 (m, 3 H), 7,86 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,56 - 7,43 (m, 4 H), 7,38 (t, 3 H), 7,23 (t, 2 H), 6,50 (d, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 4 H), 4,20 (m, 1 H)

10 Intermedio 81

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-fenilfenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



15 A una solución agitada de N-[(6-bromo-3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (8,9 g, 19,2 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron imidazol (3,9 g, 57,6 mmol) y TBDMSCl (4,33 g, 28,8 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. Se desactivó la masa de reacción con solución de NaHCO₃ ac. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 0-20 % en hexano para obtener N-({6-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 578,6 [$M+H$]⁺

25 A una solución agitada de compuesto N-({6-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (411 mg, 3,4 mmol), Na₂CO₃ (825 mg, 7,8 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,13 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-fenilfenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g) como un sólido amarillo. CL-EM: 575,0 [$M+H$]⁺

35 A una solución agitada de N,N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-fenilfenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 2,26 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-3-fenilfenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (890 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa.

40 A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-3-fenilfenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (890 mg, 2,3 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (762 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-6-fenilfenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 578,8 [$M+H$]⁺

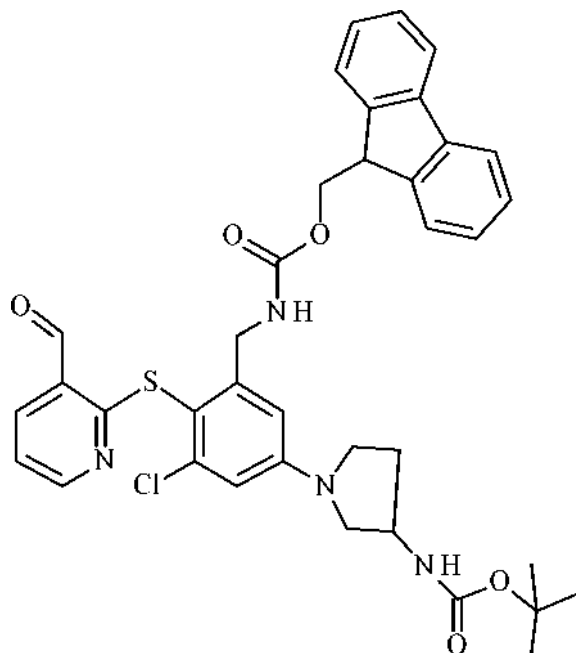
A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-6-fenilfenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 2,1 mmol) en DCM/THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,6 g, 41,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de celite, se evaporó el filtrado bajo presión

reducida para obtener masa bruta que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-40 % en hexano para obtener N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-fenilfenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (710 mg) como un sólido blanquecino con un 98 % de pureza. CL-EM: 576,8 [M+H]⁺

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,08 - 4,15 (5H, m), 7,34 (4H, q, J = 7,3, 6,2 Hz), 7,42 (7H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, s), 7,64 - 7,71 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 82

- 10 **N-{{5-(3-{{(terc-butoxi)carbonil}amino}pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil}metil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



- 15 A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (750 mg, 1,3 mmol) en tolueno (7 ml) se le añadieron pirrolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (290,5 mg, 1,5 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (337,3 mg, 3,5 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadieron 2-*di**terc*-butilfosfino-bifenilo (34,9 mg, 0,12 mmol) y Pd(dba)₂ (59,8 mg, 0,1 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 60 % en hexano para obtener N-1-{{4-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-{{(2-metilpropano-2-sulfinil)amino}metil}fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (450 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 683,1 [M+H]⁺

- 25 A una solución agitada de N-1-{{4-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-{{(2-metilpropano-2-sulfinil)amino}metil}fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 1,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF en THF 1 (M) (1,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-1-{{3-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-{{(2-metilpropano-2-sulfinil)amino}metil}fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (700 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 568,6 [M+H]⁺

- 35 A una solución agitada de N-1-{{3-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-{{(2-metilpropano-2-sulfinil)amino}metil}fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,2 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 15 min. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de N-1-{{3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (600 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 464,9 [M+H]⁺

- 40 A una suspensión agitada de la sal HCl de N-1-{{3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil}pirrolidin-3-il}carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,3 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (436,0 mg, 1,3 mmol) en dioxano (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica

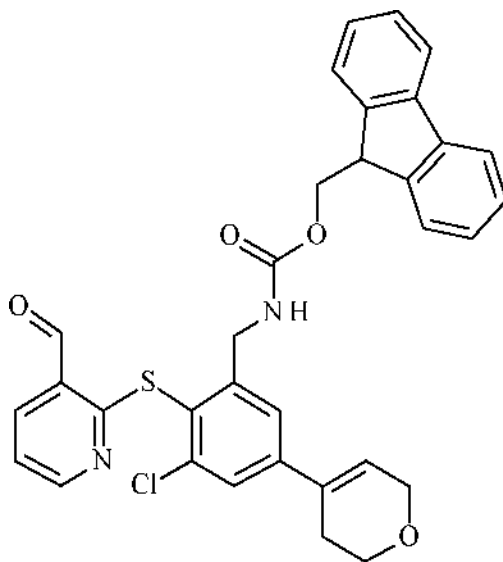
separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[5-(3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 687,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[5-(3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 1,02 mmol) en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (1,8 g, 20,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 30 %-80 % en hexano para obtener N-[[5-(3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (250 mg) como un sólido blanquecino con un 96 % de pureza por CLEM. CL-EM: 685,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,40 (9H, s), 1,87 - 1,96 (1H, m), 2,14 (1H, dd, J = 12,4, 7,0 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 8,4, 3,6 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 8,6, 7,0 Hz), 3,34 - 3,42 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 9,6, 7,0 Hz), 4,24 (5H, dd, J = 18,9, 6,4 Hz), 6,51 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,32 (4H, q, J = 5,8 Hz), 7,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,78 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,7 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 83

N-[[3-cloro-5-(3, 6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-((5-bromo-2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,1 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (567 mg, 2,7 mmol), Na₂CO₃ (660 mg, 6,2 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0,1 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-((2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g) como un sólido pegajoso amarillo; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 580,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,0 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (820 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 362,8 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (820 mg, 2,0 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (692 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-

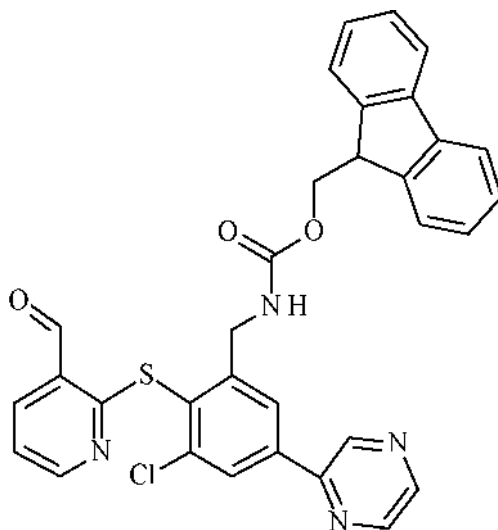
{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1 g) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 584,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-{[3-cloro-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (2,97 g, 34,2 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10 %-40 % en hexano para obtener N-{[3-cloro-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (550 mg) como un sólido blanquecino con un 94 % de pureza por CLEM. CL-EM: 582,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,39 - 2,48 (3H, m), 3,80 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,22 (3H, s), 4,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,39 (1H, s), 7,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,37 - 7,47 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 (3H, t, J = 7,1 Hz), 8,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 10,20 (1H, s).

Intermedio 84

N-{[3-cloro-2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]-5-(piracin-2-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada y desgasificada de N-({5-bromo-2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-clorofenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,6 g, 6,2 mmol) y acetato de potasio (1,0 g, 10,4 mmol), PdCl₂dppf (424 mg, 0,52 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-({2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 625,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-bromopiracina (500 mg, 3,1 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron N-({2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,3 g, 3,7 mmol), Na₂CO₃ (1,0 g, 9,4 mmol), agua (2 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (363 mg, 0,31 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-10 % en DCM para obtener N-({2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(piracin-2-il)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (450 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 577,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[[3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(piracin-2-il)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (450 mg, 0,781 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piracin-2-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (400 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 358,9 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piracin-2-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (400 mg, 1,1 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (6 ml) se le añadió Fmoc-OSu (376 mg, 1,1 mmol) en dioxano (6 ml) a 25 °C y

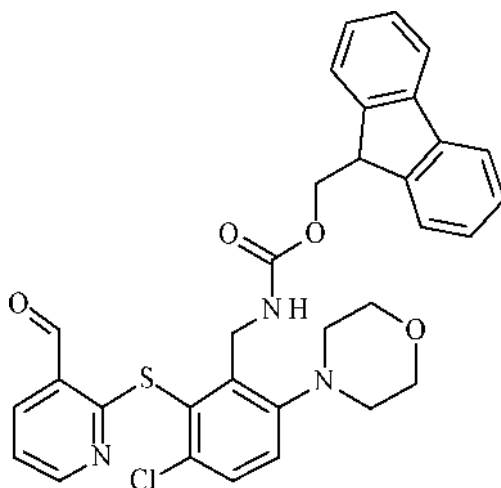
se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piracin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (500 mg, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 581,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piracin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (500 mg, 0,86 mmol) en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (1,49 g, 17,24 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-80 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piracin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (130 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 578,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,24 - 4,32 (3H, m), 4,34 - 4,41 (2H, m), 7,28 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,37 - 7,42 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,92 - 8,00 (1H, m), 8,17 - 8,22 (1H, m), 8,28 - 8,34 (1H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m), 8,41 - 8,47 (1H, m), 8,68 - 8,75 (2H, m), 9,35 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Intermedio 85

N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-(morfolin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (719 mg, 4,6 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (60 %, 336 mg, 8,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 6-bromo-3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (1 g, 4,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (1,74 g, 12,6 mmol) seguido de adición de MeI (0,8 ml, 12,6 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-15 % en hexano para obtener 2-[(3-bromo-6-cloro-2-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 49 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 388,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de compuesto 2-[(3-bromo-6-cloro-2-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 3,4 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron morfolina (352 mg, 4,0 mmol) y CS₂CO₃ (2,9 g, 9,1 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadieron Xantphos (175 mg, 0,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (247 mg, 0,27 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo al 20-60 % en hexano para obtener el 2-[(6-cloro-2-formil-3-(morfolin-4-il)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (260 mg) como un sólido pegajoso marrón. CL-EM: 393,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(6-cloro-2-formil-3-(morfolin-4-il)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (550 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (170 mg, 1,40 mmol), Ti(OEt)₄ (1,5 ml, 7,0 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(6-cloro-2-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil]-3-(morfolin-4-il)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (600 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 509,6 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(6-cloro-2-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil)-3-(morfolin-4-il)fenil]sulfanil]piridina-3-carboxilato (600 mg, 1,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LAH (2 M en THF, 1,2 ml, 2,3 mmol) a 0 °C y se agitó la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil)-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (530 mg, bruta) como un sólido blanco. CL-EM: 469,6 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil)-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (530 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-3-(morfolin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (450 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 365,8 [M+H]⁺

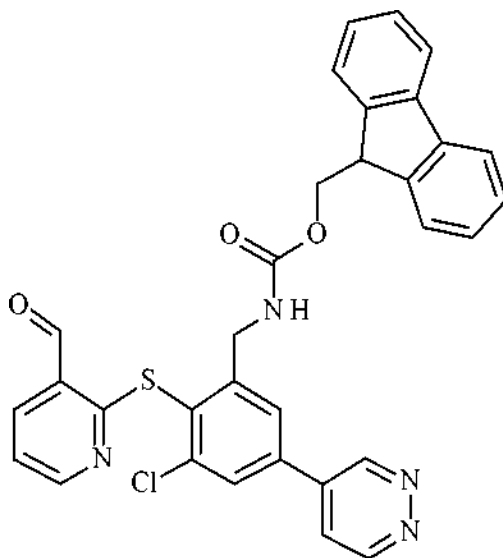
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-3-(morfolin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (450 mg, 1,2 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (415,7 mg, 1,2 mmol) en dioxano (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 20-60 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil)-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (300 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 588,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil)-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (300 mg, 0,51 mmol) en DCM:THF (1:1, 12 ml) se le añadió MnO₂ (888 mg, 10,2 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 30-50 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il]sulfanil)-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (160 mg) como un sólido blanquecino con un 97 % de pureza por CLEM. CL-EM: 585,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 - 2,94 (4H, m), 3,66 (4H, s), 4,12 - 4,23 (3H, m), 4,43 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,27 - 7,41 (7H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,30 - 8,37 (1H, m), 8,37 - 8,44 (1H, m), 10,21 (1H, s).

Intermedio 86

N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il]sulfanil)-5-(piridacin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-[(5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 2,1 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron ácido (piridacin-4-il)borónico (514 mg, 2,5 mmol), Na₂CO₃ (661 mg, 6,4 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,21 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 1-5 % en DCM para obtener N-({2-[(3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridacin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 576,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridacin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridacin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (250 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 358,7 [M+H]⁺

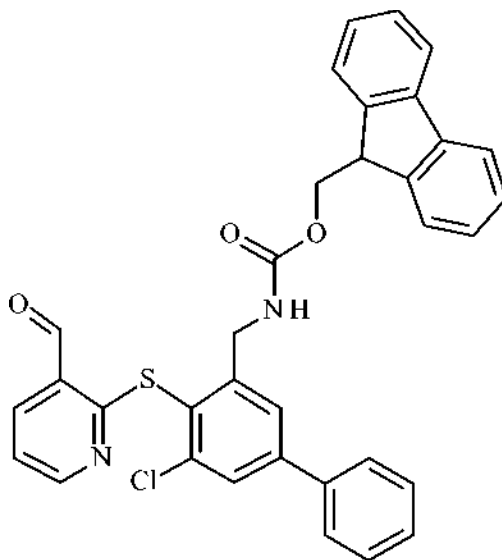
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridacin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (250 mg, 0,7 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (235 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piridacin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (300 mg, bruto) como un sólido blanquecino. CL-EM: 581,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piridacin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (300 mg, 0,5 mmol) en DCM/THF (1:1, 10 ml) se le añadió MnO₂ (900 mg, 10,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 30-80 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piridacin-4-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (130 mg) como un sólido blanquecino con un 95,2 % de pureza por CLEM. CL-EM: 578,7 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,34 - 7,45 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,87 (4H, d, J = 6,5 Hz), 8,03 - 8,09 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,69 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Intermedio 87

N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-fenilfenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-({5-bromo-2-[(3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g, 1,9 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (311 mg, 2,5 mmol), Na₂CO₃ (625 mg, 5,9 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 15 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (114 mg, 0,1 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 110 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-fenilfenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,2 g) como un líquido pegajoso incoloro. CL-EM: 575,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-fenilfenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,2 g, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-fenilfenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (800 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 356,9 [M+H]⁺

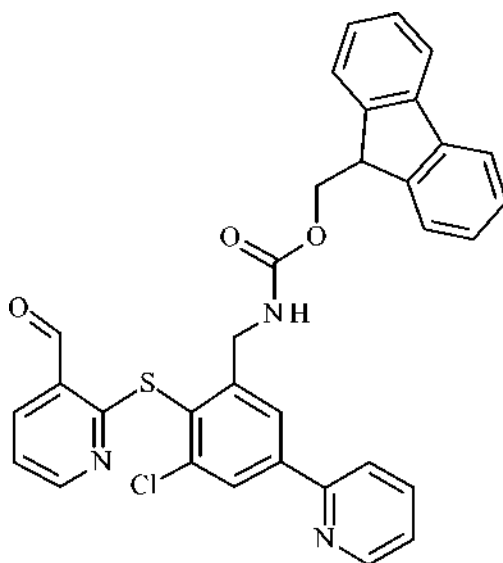
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-fenilfenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (800 mg, 2,0 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (685 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-fenilfenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 579,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-fenilfenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 1,9 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (3,3 g, 38 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-20 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-fenilfenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg) como un sólido blanquecino con un 96 % de pureza por CLEM. CL-EM: 577,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,16 - 4,24 (1H, m), 4,27 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,49 (3H, dt, J = 15,5, 7,1 Hz), 7,70 (5H, dd, J = 23,8, 7,0 Hz), 7,83 - 7,89 (3H, m), 7,92 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 4,6 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 88

N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,5 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron 2-(tributilestanil)piridina (1,9 g, 5,2 mmol) y LiCl (44 mg, 1,0 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 10 min. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0,34 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 110 °C durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-60 % en hexano para obtener N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-2-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,4 g) como un líquido pegajoso incoloro. CL-EM: 576,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(piridin-2-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,4 g, 2,4 mmol) en MeOH (12 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (850 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 357,8 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de la sal HCl de ((2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol

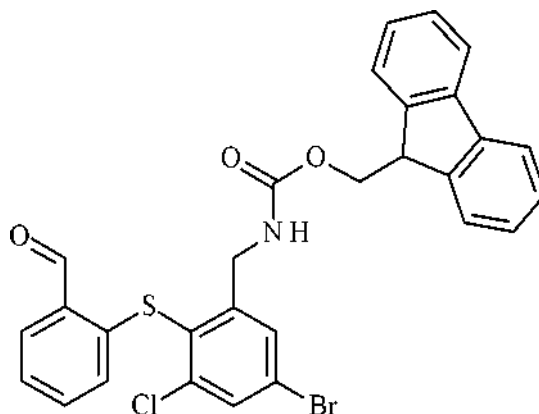
(850 mg, 2,2 mmol) en NaHCO_3 al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (727 mg, 2,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 580,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 2,1 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO_2 (3,6 g, 41,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(piridin-2-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg) como un sólido blanquecino con un 98,0 % de pureza por CLEM. CL-EM: 578,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,24 - 4,30 (3H, m), 4,33 - 4,39 (2H, m), 7,27 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,35 - 7,49 (4H, m), 7,69 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,96 (2H, dd, $J = 10,0, 2,1$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,34 - 8,42 (1H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 89

5-bromo-3-cloro-2-((2-formilfenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una solución de diisopropilamina (4,02 g, 5,66 ml, 39,7 mmol, eq: 1,04) en THF (28 ml) se le añadió gota a gota (10 min) a -20 °C n-butilitio, 1,6 M en hexano (24,8 ml, 39,7 mmol, eq: 1,04) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta -78 °C seguido de adición gota a gota (20 minutos) de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (8 g, 38,2 mmol, eq: 1) y se agitó la suspensión amarilla a -78 °C durante 45 min. A continuación, se añadió gota a gota (5 minutos - exotérm.) N,N-dimetilformamida (4,19 g, 4,44 ml, 57,3 mmol, eq: 1,5), se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla hasta -20 °C para dar una conversión completa. A -20 °C se desactivó la solución transparente con NH_4Cl sat. (80 ml) y se extrajo con TBME (80 ml). Se extrajo de nuevo la capa acuosa con TBME (40 ml). Se secaron y evaporaron las capas orgánicas. Se purificó el residuo (9,03 g, 100 %) por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) para dar 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (6,88 g, 76 %) como un sólido blanco.

CG-EM: $m/z = 236,9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (masa monoisotópica 235,90)

A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,19 g, 5 mmol, eq: 1) en DMF (12 ml) se le añadió 22 °C 2-mercaptobenzoato de metilo (867 mg, 709 μl , 5 mmol, eq: 1) seguido de carbonato de potasio (691 mg, 5 mmol, eq: 1) y se agitó a 22 °C durante 5 min para dar una conversión casi completa. Después de un total de 30 minutos se desactivó la suspensión espesa con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se combinaron las capas orgánicas, que contenían un sólido, se filtró el sólido, se lavó con acetato de etilo (2 x 6 ml) y se secó en HV para dar 2-((4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo (1,5 g, 3,89 mmol, 77,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

CG-EM: $m/z = 325,9$ ($\text{M}+\text{H} - \text{HCOOMe}$) $^+$ para la masa monoisotópica 383,92 para P1

A una suspensión de 2-((4-bromo-2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo (1,43 g, 3,71 mmol, eq: 1) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (449 mg, 3,71 mmol, eq: 1) en THF (16 ml) se le añadió a 22 °C etóxido de titanio(IV) (4,23 g, 3,84 ml, 18,5 mmol, eq: 5) para dar una solución amarilla transparente seguido de calentamiento hasta reflujo y se agitó a 70 °C durante 1 h para dar una conversión casi completa. Después de un total de 3 h se enfrió la solución amarilla transparente hasta 22 °C y se desactivó con NaCl sat. (20 ml). Se filtró la mezcla a través de Dicalite y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secó el filtrado y se evaporó para dar (E)-2-((4-bromo-2-((terc-

butilsulfenil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de metilo (1,73 g, 3,54 mmol, 95,4 % de rendimiento) (1,73 g, 95 %) como una espuma amarillo claro.

RMN: mezcla de éster etílico y metílico P2/P1 alrededor de 3:2 --> el rendimiento tiene que corregirse (alrededor de un 94 %)

CL-EM: m/z = 488,0 y 490,0 (M+H)+ para P1 y el segundo pico principal con 502,0 y 504,0 (M+H)+ para P2

A una solución de (E)-2-((4-bromo-2-(((*tert*-butilsulfenil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de metilo (1,679 g, 3,43 mmol, eq: 1) en THF (17 ml) se le añadió a 22 °C LiBH₄ (748 mg, 34,3 mmol, eq: 10) mientras el color cambió de inmediato a un verde intenso y la temperatura ascendió hasta 31 °C. Se agitó la mezcla durante 10 min hasta 22 °C para dar una reducción casi total del doble enlace, pero todavía éster. Se calentó la mezcla de reacción entretanto amarilla hasta 50 °C y se agitó a 50 °C durante un total de 20 h: conversión completa. Se enfrió la mezcla hasta 22 °C, se desactivó gota a gota con NH₄Cl sat. (50 ml) y se extr. completamente con EtOAc (1 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con NaCl sat. (50 ml), se secó y evaporó para dar 1,53 g (96 %) producto bruto como un sólido blanquecino; se suspendió en 3 ml de DCM, se separó por filtración el sólido, se lavó con DCM (1 x 2 ml) y mezcla de Hep/EtOAc de 4:1 (2 x 4 ml), se secó en HV para dar el compuesto P-1.1 (811 mg, 51 %) como un sólido blanco. RMN: bien, pero contiene señales de borano; CL-EM: m/z = 462,0 (M+H)+ Para destruir el complejo de borano, se disolvió P-1.1 en THF/EtOAc 2:5 (70 ml) y se extrajo con KH₂PO₄ al 5 % (75 ml – pH 5) y NaCl sat. (75 ml); se secó la capa org. y se evap. para dar N-(5-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (P-1.1 = 766 mg, 48 %) como un sólido blanco. RMN: bien; CL-EM: m/z = 462,1 (M+H)+ Se purificó el filtrado previamente obtenido por crom. ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en heptano de 30 % a 90 %, a continuación, MeOH en DCM al 9 %) para dar el producto adicional P-1.2 (363 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN: bien – puro; CL-EM: m/z = 462,0 (M+H)+ para la masa monoisotópica 460,99 Observaciones: rendimiento total del producto puro: P-1.1 + P-1.2 = 1,129 g = 71 %

A una suspensión de N-(5-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (330 mg, 713 µmol, eq: 1) en metanol (3,3 ml) se le añadió a 0 °C HCl, 4 M en dioxano (1,78 ml, 7,13 mmol, eq: 10), se dejó calentar hasta 22 °C, se disolvió el sólido completamente y se agitó a 22 °C durante 30 min para dar una conversión completa. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se secó en HV para dar clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-4-bromo-6-clorofenil)tio)fenil)metanol. (334 mg, 119 %) sólido blanquecino.

CL-EM: m/z = 358,0 (M+H)+ (PM de la amina libre 358,68; 356,96 para la masa monoisotópica)

A una solución de clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-4-bromo-6-clorofenil)tio)fenil)metanol (267 mg, 676 µmol, eq: 1) en metanol (15 ml) se le añadió a 22 °C piridina (214 mg, 219 µl, 2,7 mmol, eq: 4) seguido de una suspensión de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (239 mg, 709 µmol, eq: 1,05) en metanol (3 ml) y se agitó a 22 °C durante 1 h, pero todavía se observó educto. Después de un total de 16 h había precipitado más sólido y la conversión era casi completa. Se separó por filtración el sólido, se lavó con metanol (2 x 3 ml) y se secó en alto vacío para dar 5-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (230 mg, 59 %) como un sólido blanco.

CL-EM: m/z = 562,0 (M+H - H₂O)+ para la masa monoisotópica 579,03

A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (205 mg, 353 µmol, eq: 1) en THF (7 ml) y DCM (7 ml) (calentada ligeramente para disolver todo el sólido) se le añadió a 22 °C dióxido de manganeso (614 mg, 7,06 mmol, eq: 20) y se agitó a 22 °C durante 3 h para dar una conversión completa. Se filtró la mezcla (filtro de jeringa de RC 0,45), se lavó con THF/DCM 1:1 (2 x 2 ml) y se evaporó el filtrado para dar 193 mg de producto bruto. Se suspendió el producto bruto en 6 ml de DCM/MeOH 1:1, se separó por filtración el sólido y se lavó con MeOH (1 x 2 ml) y DCM (1 x 2 ml), se secó en HV para dar el compuesto del título (99 mg, 49 %) como un sólido blanco.

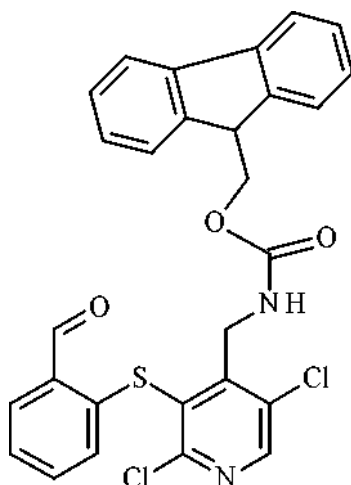
Se concentró el filtrado (se retiró el DCM) y se filtró de nuevo la suspensión resultante. Se lavó con MeOH (2 x 2 ml), se secó en HV para dar el compuesto del título (60 mg, 29 %) como un sólido blanco.

CL-EM: m/z = 560,0 (M+H - H₂O)+ para la masa monoisotópica 577,01 (ionización débil para la masa molecular; señal principal para el catión bencilo después de la pérdida de agua) rendimiento total: 159 mg = un 78 %

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1 H), 7,86 (d. a., J=7,4 Hz, 1 H), 7,76 (d. a., J=7,5 Hz, 3 H), 7,70 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,52 (d. a., J=7,3 Hz, 2 H), 7,28 - 7,45 (m, 8 H), 6,56 (d. a., J=8,0 Hz, 1 H), 5,16 - 5,26 (m, 1 H), 4,48 (d. a., J=6,3 Hz, 2 H), 4,38 (d. a., J=6,7 Hz, 2 H), 4,16 (t. a., J=6,9 Hz, 1 H)

Intermedio 90

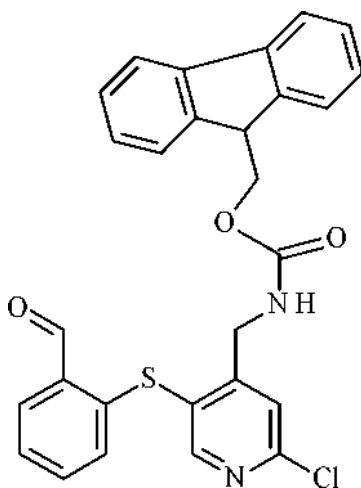
((2,5-dicloro-3-((2-formilfenil)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 68 comenzando a partir de 2,3,5-tricloroisonicotinaldehído y 2-mercaptobenzoato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (2,7 g). RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 10,27 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 8H), 6,56 (d. a., $J=7,5$ Hz, 1H), 5,24 (s. a., 1H), 4,76 (d. a., $J=6,0$ Hz, 2H), 4,30 (d. a., $J=6,4$ Hz, 2H), 4,10 (s. a., 1H)

Intermedio 91

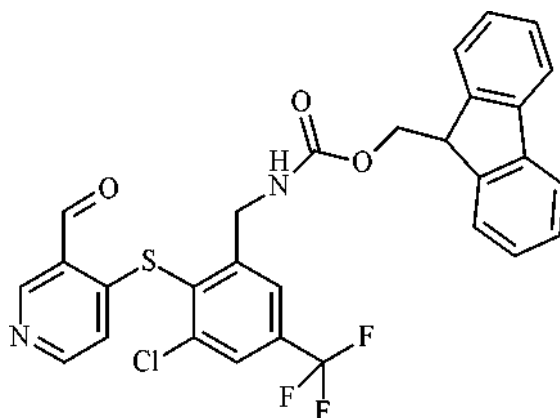
((2-cloro-5-((2-formilfenil)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 68 comenzando a partir de 2-cloro-5-fluoroisonicotinaldehído y 2-mercaptobenzoato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (220 mg). EM ESI (m/z): 501,2 [($M+H$) $^+$]

Intermedio 92

3-cloro-2-((3-formilpiridin-4-il)tio)-5-(trifluorometil)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una solución agitada de 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 22,07 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,675 g, 22,07 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (23,3 ml, 110,35 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera, se añadió acetato de etilo y se filtró. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0-5 %) como disolvente de elución para dar N-[(1Z)-[3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,54 g, 76,13 %) como un líquido amarillo. CL-EM: 330,1[M+H]⁺.

A una suspensión de $\text{Na}_2\text{S} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0,473 g, 6,07 mmol) en DMA (30 ml) se le añadió MgSO_4 (4 g) y se calentó a 105 °C durante 1 h. A continuación, se añadió N-[(1Z)-[3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 3,03 mmol) en DMA (2 ml), MgSO_4 (0,2 g) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se continuó calentando durante otra 1 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió Ac_2O (1,2 ml, 6,07 mmol) lentamente y se agitó a 0 °C durante otros 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar producto bruto, que se purificó (se combinó con otro lote paralelo) por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-6 %) como disolvente de elución para dar N-[(1Z)-[2-(acetilsulfanil)-3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,12 g, 48 %) como un líquido marrón. CL-EM: 385,7 [M+H]⁺.

Se desgasificó una solución de N-[(1Z)-[2-(acetilsulfanil)-3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (160 mg, 0,42 mmol) en THF (5 ml) con argón y a continuación, se añadió DTT (64 mg, 0,42 mmol). A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió NaBH_4 (156,9 mg, 4,15 mmol) en porciones a la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con agua (desgasificada con argón) y se extrajo con acetato de etilo (desgasificada con argón) a 0 °C. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío (todos los procedimientos realizados en atmósfera de argón) para dar N-[(3-cloro-2-sulfanil-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (130 mg, bruta) como un sólido amarillo claro, que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM: 344,2 [M-H]⁻.

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-sulfanil-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (bruta, 100 mg, 0,29 mmol) en dioxano (desgasificado con argón, 3 ml) se le añadieron DTT (44,6 mg, 0,29 mmol), 4-cloropiridina-3-carbaldehído (49,1 mg, 0,35 mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol) y se purgó con argón. A continuación, se añadieron Xantphos (16,7 mg, 0,03 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13,2 mg, 0,01 mmol) a la mezcla de reacción, se purgó de nuevo con argón y se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Se desactivó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-50 %) como disolvente de elución para dar N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-4-il)sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (61 mg, 42 %, en 2 etapas) como un sólido marrón. CL-EM: 451,02 [M+H]⁺.

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-4-il)sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (700 mg, 1,55 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaBH_4 (88,1 mg, 2,33 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada acuosa (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-4-il)sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (685 mg, bruta) y se usó sin purificación adicional. CL-EM: 452,8 [M+H]⁺.

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-4-il)sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (bruta, 680 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó

a 25 °C durante 30 min. Después de la finalización, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar clorhidrato de (4-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (566 mg, bruto) como un sólido marrón y se usó sin purificación adicional. CL-EM: 348,6 [M+H]⁺.

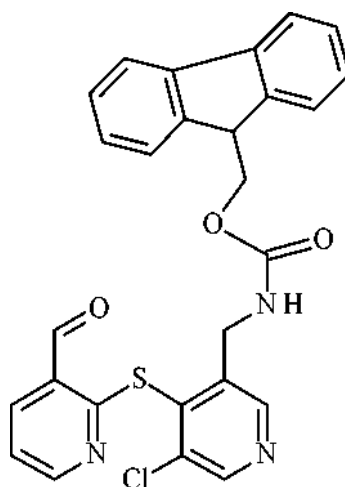
A una suspensión agitada de clorhidrato de (4-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (bruto, 560 mg, 1,45 mmol) en NaHCO₃ acuoso al 5 % (15 ml) se le añadió Fmoc-OSu (490,3 mg, 1,45 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-80 %) como disolvente de elución para dar N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-4-il]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (305 mg, 49 % en 3 etapas). CL-EM: 570,6 [M+H]⁺.

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-4-il]sulfanil]-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (410 mg, 0,72 mmol) en DCM (10 ml) y THF (10 ml) se le añadió MnO₂ (624,2 mg, 7,18 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío para dar producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-20 %) como disolvente de elución para dar N-[(3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-4-il]sulfanil)-5-(trifluorometil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (151 mg, 37 %) como un sólido blanco. CL-EM: 569,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,11-4,21 (1H, m), 4,40 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 4,48-4,55 (2H, m), 5,24 (1H, ddt, *J* = 6,1, 3,5, 1,0 Hz), 6,36-6,44 (1H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,39 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 7,48-7,56 (2H, m), 7,71-7,77 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,35-8,44 (1H, m), 8,94 (1H, s), 10,24 (1H, s).

Intermedio 93

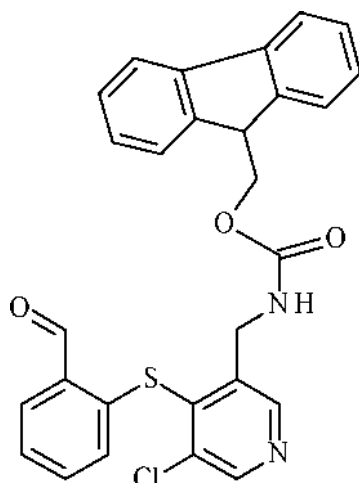
((5-cloro-4-((3-formilpiridin-2-il)tio)piridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 78 comenzando a partir de 4,5-dicloronicotinaldehído y ácido 2-mercaptonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (151 mg). EM ESI (*m/z*): 502,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 94

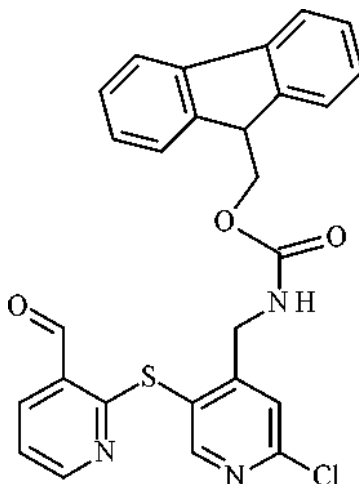
((5-cloro-4-((2-formilfenil)tio)piridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 77 comenzando a partir de 4,5-dicloronicotinaldehído y 2-mercaptobenzoato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (361 mg). EM ESI (m/z): 501,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 95

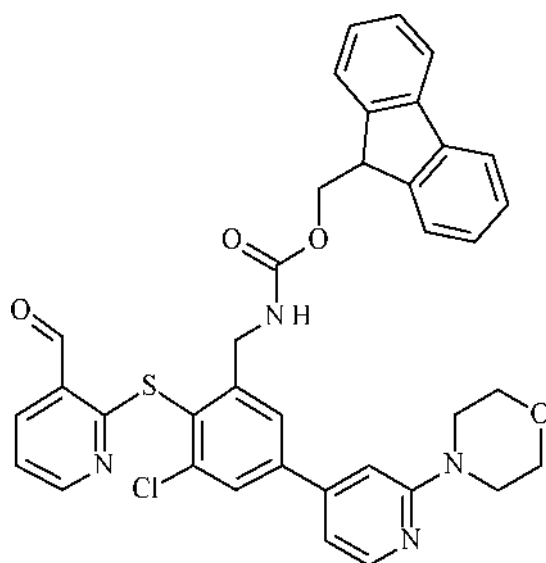
((2-cloro-5-((3-formilpiridin-2-il)tio)piridin-4-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se roció con argón una mezcla de ácido 2-mercaptonicotínico (2,5 g, 16,1 mmol, eq: 1) y Na₂CO₃ (5,12 g, 48,3 mmol, eq: 3) en DMSO (53,7 ml) en un tubo a presión. A continuación, se añadió, 2-cloro-5-fluoroisonicotinaldehído (2,57 g, 1,79 ml, 16,1 mmol, eq: 1) se agitaron el tubo sellado y la mezcla de reacción a 90 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, a continuación, se añadió lentamente sulfato de dimetilo (6,1 g, 4,62 ml, 48,3 mmol, eq: 3) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió lentamente una solución de amoníaco ac. al 25 % (4,5 g, 5 ml, 66,1 mmol, eq: 4,1) y 5 ml de agua a 24 °C máx. y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en gel de sílice usando heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo 2-((6-cloro-4-formilpiridin-3-il)tio)nicotinato de metilo como un sólido amarillo (848 mg). EM ESI (m/z): 309,0 [(M+H)⁺]

Intermedio 96

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (905 mg, 3,12 mmol), Na₂CO₃ (827 mg, 7,8 mmol), agua (5 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 50-90 %/hexanos) para obtener N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 63 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 661,5 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 1,7 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (900 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 443,2 [M+H]⁺

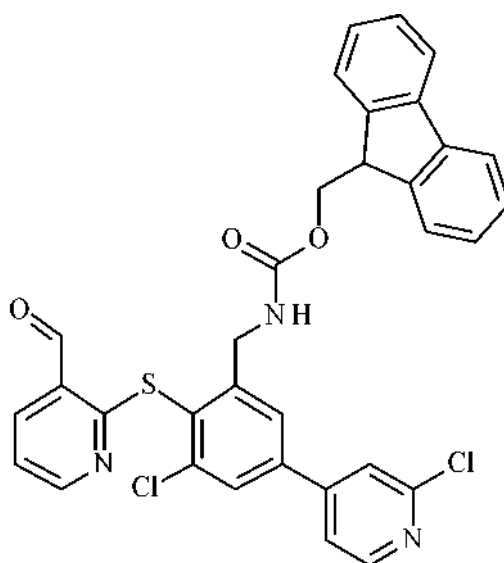
A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-[(2-(amino metil)-6-cloro-4-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (900 mg, 1,98 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (15 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,667 g, 1,98 mmol) en dioxano (15 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g) como un sólido pegajoso, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 665,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,62 g, 30,1 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 40-70 %/hexanos) para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (290 mg) como un sólido blanquecino con un 88,5 % de pureza. CL-EM: 663,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,53 (4H, s), 3,69 (4H, s), 4,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,88 (3H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,43 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Intermedio 97

N-[(3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,3 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (818 mg, 5,2 mmol), Na₂CO₃ (1,4 g, 13 mmol), agua (10 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A esto se le añadió Pd(PPh₃)₄ (501 mg, 0,43 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 50-90 %/hexanos) para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,8 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 609,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,8 g, 4,6 mmol) en MeOH (30 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1,5 g) como un sólido pegajoso blanquecino, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 392,2 [M+H]⁺

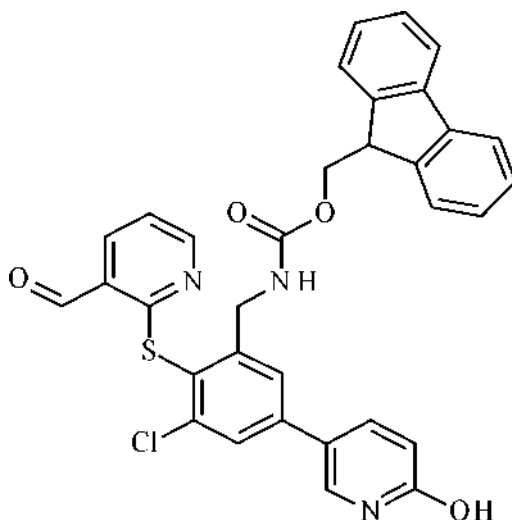
A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1,5 g, 3,8 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,3 g, 3,8 mmol) en dioxano (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-((3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,7 g) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 614,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (7,66 g, 88,1 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 40-80 %/hexanos) para dar N-((3-cloro-5-(2-cloropiridin-4-il)-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g) como un sólido blanquecino con un 96,46 % de pureza. CL-EM: 612,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,19 - 4,37 (5H, m), 7,27 (2H, t, J = 7,36 Hz), 7,36-7,39 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,81 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,21 Hz), 7,94 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,31 Hz), 8,34 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 5,12 Hz), 10,21 (1H, s)

Intermedio 98

N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se desgasificó una solución de *N*-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,3 mmol), ácido (6-hidroxipiridin-3-il)borónico (0,79 g, 5,6 mmol) y carbonato de sodio (1,38 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) en un tubo sellado con argón durante 10 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,25 g, 0,22 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla bruta con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar *N*-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,0 g) como un sólido marrón-naranja. CL-EM: 592,1 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,0 g, 1,69 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) para obtener clorhidrato de 5-(3-cloro-5-etil-4-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)fenil)piridin-2-ol (1,0 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 373,8 [M+H]⁺

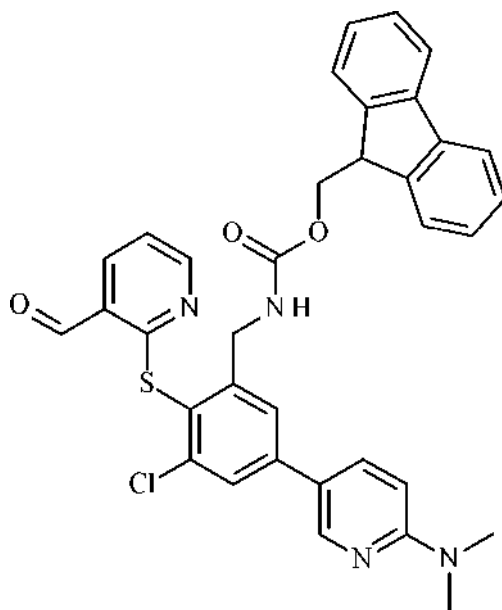
A una solución agitada de clorhidrato de 5-(3-cloro-5-etil-4-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)fenil)piridin-2-ol (1,0 g, 2,69 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió solución de NaHCO₃ al 5 % (20 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,9 g, 2,69 mmol) en CH₃CN (10 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener *N*-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,0 g) como un sólido blanco. CL-EM: 593,8 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (1,28 g, 3,02 mmol) en porciones. A continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto resultante por CombiFlash (acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar *N*-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-5-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (0,25 g) como un sólido marrón-naranja con un 92 % de pureza por CLEM. CL-EM: 594,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,21 (1H, d, J=6,1 Hz), 4,26 (2H, d, J=6,7 Hz), 4,32 (2H, d, J=5,8 Hz), 6,45 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,28 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,34 - 7,44 (3H, m), 7,57 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,67 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,78 - 7,92 (7H, m), 8,36 (1H, dd, J=7,6, 1,7 Hz), 8,43 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz), 10,20 (1H, s), 12,04 (1H, s)

Intermedio 99

***N*-((3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)fenil)metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo**



Se desgasificó una solución de *N*-([5-bromo-2-([3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,33 mmol), ácido [6-(dimetilamino)piridina-3-il]borónico (0,93 g, 5,63 mmol) y carbonato de sodio (1,38 g, 13 mmol) en 1, 4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) con argón durante 10 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,25 g, 0,22 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto por CombiFlash (acetato de etilo al 80 % en hexano) para dar *N*-([2-([3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,85 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 618,8 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-([2-([3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,85 g, 1,4 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (8,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) para obtener clorhidrato de [2-([2-cloro-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-6-etilfenil]sulfanil]piridin-3-il]metanol (1,0 g) como un sólido amarillo. CL-EM: 400,8 [M+H]⁺

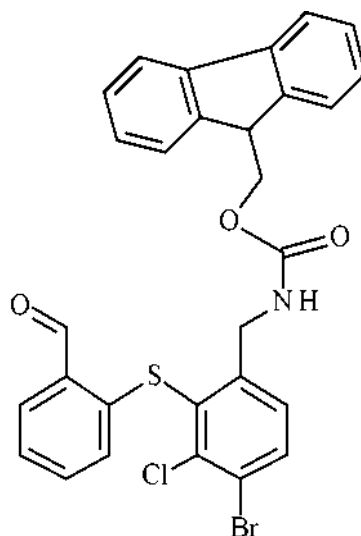
A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-([2-cloro-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-6-etilfenil]sulfanil]piridin-3-il]metanol (1,0 g, producto bruto, 2,5 mmol) en CH₃CN (20,0 ml) se le añadió NaHCO₃ al 5 % (20 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,84 g, 2,5 mmol) en CH₃CN (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Después de la finalización, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener *N*-([3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g) como un sólido blanco. CL-EM: 623,3 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-([3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,12 g, 2,65 mmol) en porciones y a continuación, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (MeOH al 2 % en DCM) para dar *N*-([3-cloro-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-([3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,35 g) como un sólido marrón-naranja con un 91 % de pureza por CLEM. CL-EM: 621,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,10 (6H, s), 4,22 (1H, d, J=6,1 Hz), 4,27 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,33 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,33 - 7,46 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,88 (4H, d, J=8,1 Hz), 8,37 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,45 (1H, dd, J=4,6, 1,6 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 10,21 (1H, s)

Intermedio 100

***N*-[4-bromo-3-cloro-2-(2-formilfenil)sulfanil-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**



A una solución agitada mecánicamente de diisopropilamina (5,02 g, 7,08 ml, 49,7 mmol, eq: 1,04) en THF (35 ml) se le añadió gota a gota (5 min) a -20 °C n-butilitio, 1,6 M en hexano (31 ml, 49,7 mmol, eq: 1,04) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta -78 °C seguido de adición gota a gota (20 minutos) de una solución de 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno (10 g, 47,7 mmol, eq: 1) en THF (10 ml) y se agitó la suspensión amarilla espesa a -78 °C durante 60 min. A continuación, se añadió gota a gota (5 minutos – exotérm.) N,N-dimetilformamida (5,23 g, 5,55 ml, 71,6 mmol, eq: 1,5), se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla hasta -20 °C para dar una conversión completa. A -20 °C se desactivó la solución amarilla transparente con NH₄Cl sat. (100 ml) y se extrajo con TBME (100 ml). Se extrajo de nuevo la capa acuosa con TBME (50 ml). Se secaron las capas orgánicas y se evaporó a solo 5 kPa (50 mbar) durante un breve tiempo. Se disolvió el residuo amarillo en heptano/acetato de etilo 10:1 (alrededor de 30 ml) a 55 °C, se concentró hasta 1/3 y se agitó a 22 °C mientras comenzaba la cristalización. Después de 30 minutos se enfrió la suspensión hasta 0 °C durante 30 minutos, se separó por filtración el sólido, se lavó con heptano (2 x 15 ml) y se secó (solo un breve tiempo) para dar 4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5,27 g, 47 %) como un sólido amarillo claro.

Se evaporó el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 70 g, adsorbido en un sorbente Isolute HM-N, EtOAc en heptano, de 0 % a 5 %) para dar un compuesto adicional (4,073 g, 36 %) como un sólido blanquecino.

CG-EM: m/z = 235,9 M.+ (masa monoisotópica 235,90)

A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (4,073 g, 17,2 mmol, eq: 1) en DMF (41 ml) se le añadió a 22 °C carbonato de potasio (2,37 g, 17,2 mmol, eq: 1) seguido de 2-mercaptobenzoato de metilo (2,98 g, 2,43 ml, 17,2 mmol, eq: 1) (la temperatura interna ascendió hasta 24 °C, se enfrió con baño de agua) y se agitó durante 1 h para dar una conversión completa. Se desactivó la emulsión amarilla con agua (100 ml – exotérm.) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml), pero sin separación de fases. Adición de 5 g de cloruro de sodio para dar separación de capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (1 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas con NaCl sat. (1 x 50 ml), se secó y evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 330 g, adsorbido en 10 g de Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 0 % a 10 % a de 20 % a 40 %) para dar 2-((3-bromo-2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo (2,546 g, 39 %) como un sólido amarillo claro.

CL-EM: m/z = 385,0 (M+H)+ (masa monoisotópica 383,92)

A una solución turbia de 2-((3-bromo-2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo (2,48 g, 6,43 mmol, eq: 1) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (779 mg, 6,43 mmol, eq: 1) en THF (28 ml) se le añadió a 22 °C etóxido de titanio(IV) (7,33 g, 6,67 ml, 32,2 mmol, eq: 5) para dar una solución amarilla transparente seguido de calentamiento hasta reflujo y se agitó a 70 °C durante 30 min para dar una conversión completa. Se enfrió la solución turbia amarillo claro hasta 22 °C y se desactivó con NaCl sat. (30 ml) para dar una suspensión espesa. Se filtró la mezcla a través de Dicalite y se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secó el filtrado (sistema de 1 fase) y se evaporó para dar una mezcla de (E)-2-((3-bromo-6-(((*tert*-butilisulfinil)imino)metil)-2-clorofenil)tio)benzoato de metilo y (E)-2-((3-bromo-6-(((*tert*-butilisulfinil)imino)metil)-2-clorofenil)tio)benzoato de etilo (3,04 g, 6,22 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

RMN: mezcla de éster metílico y etílico, proporción de alrededor de 3:1

CL-EM: m/z = 488,0 (M+H)+ para éster metílico (PM 486,97 para la masa monoisotópica) y 502,0 (M+H)+ para éster etílico

A una solución de (E)-6-((3-bromo-2-(((*tert*-butilisulfinil)imino)metil)-2-clorofenil)tio)benzoato de metilo (3,04 g, 6,22 mmol, eq: 1, 3:1 mezcla de ésteres metílico y etílico) en THF (60 ml) se le añadió a 22 °C borohidruro de litio (1,35 g, 62,2 mmol, eq: 10) en una porción bajo enfriamiento en baño de agua mientras cambió el color de inmediato a un verde intenso y la temperatura interna ascendió hasta 31 °C. Después de la descoloración (5 minutos) se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó a 50 °C durante 24 h para dar una conversión completa. Se enfrió la mezcla hasta 22 °C, se desactivó gota a gota (efervescente y exotérmica; enfriamiento con un baño de agua helada) con NH₄Cl sat. (50 ml) y se extrajo completamente con acetato de etilo (1 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica con KH₂PO₄ al 5 % (1 x 50 ml, pH 5 para destruir el complejo de borano) y NaCl sat. (1 x 50 ml), se secó y evaporó para dar producto bruto como un sólido blanco. Se disolvió el sólido en 50 ml de acetato de etilo bajo reflujo, se enfrió hasta 22 °C mientras se añadieron 50 ml de heptano en una porción. Se agitó la solución durante 30 minutos a 22 °C mientras comenzaba la cristalización. A continuación, se enfrió hasta 5 °C y se agitó durante 30 minutos, se separó por filtración el sólido, se lavó con EtOAc/Hep 1:1 (1 x 20 ml) y pentano (1 x 20 ml) y se secó en HV para dar N-(4-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,296 g, 80 %) como un sólido blanco.

CL-EM: m/z = 484,0 (M + Na)⁺ (masa monoisotópica 460,99)

A una suspensión de N-(4-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g, 3,24 mmol, eq: 1) en metanol (15 ml) se le añadió a 0 °C HCl, 4 M en dioxano (8,1 ml, 32,4 mmol, eq: 10), se dejó calentar hasta 22 °C mientras se disolvía el sólido completamente y se agitó a 22 °C durante 60 min para dar una conversión completa. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se secó en HV para dar clorhidrato de (2-((6-(aminometil)-3-bromo-2-clorofenil)tio)fenil)metanol (1,56 g, 122 %) como una espuma blanquecina.

RMN: contiene ácido *tert*-butilisulfinico, sin purificación adicional; usado tal cual en la siguiente etapa

CL-EM: m/z = 358,0 (M+H)⁺ (masa monoisotópica 356,96)

A una solución de clorhidrato de (2-((6-(aminometil)-3-bromo-2-clorofenil)tio)fenil)metanol (1,51 g, 3,82 mmol, eq: 1) en metanol (90 ml) se le añadió a 22 °C piridina (1,21 g, 1,24 ml, 15,3 mmol, eq: 4) seguido de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,35 g, 4,01 mmol, eq: 1,05) y se agitó a 22 °C durante 20 h mientras había precipitado más sólido para dar una conversión completa. Se separó por filtración el sólido, se lavó con metanol/pentano 1:2 (1 x 30 ml), pentano (1 x 30 ml) y se secó en HV para dar 4-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,174 g, 53 %) como un sólido blanco.

CL-EM: m/z = 602,0 (M + Na)⁺ (masa monoisotópica 579,03)

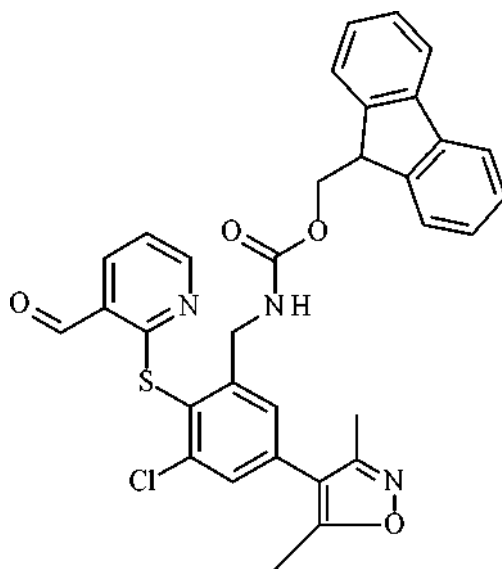
A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-((2-(hidroximetil)fenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,115 g, 1,92 mmol, eq: 1) en THF (38 ml) y DCM (38 ml) se le añadió a 22 °C dióxido de manganeso (3,34 g, 38,4 mmol, eq: 20) y se agitó a 22 °C durante 3 h para dar una conversión completa. Se filtró (filtro de membrana) la mezcla, se lavó con THF/DCM 1:1 (2 x 10 ml) y se evaporó el filtrado para dar producto bruto como una espuma amarilla. Se disolvió el residuo casi completamente en 15 ml de DCM, pero a continuación, comenzó la cristalización en la jeringa (que se planeaba inyectar en la columna). Se separó por filtración el sólido, se lavó con DCM (2 x 5 ml) y se secó para dar 208 mg (= 19 %, P1) de sólido blanco. Se purificó el filtrado por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc en heptano de 0 % a 100 %, a continuación, MeOH en DCM al 10 %), se combinaron las fracciones de producto con P1 y se evaporó todo y se secó en HV para dar 4-bromo-3-cloro-2-((2-formilfenil)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (0,95 g, 86 %) como un sólido blanco.

CL-EM: m/z = 560,1 (M+H - H₂O)⁺ (masa monoisotópica 577,01)

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1 H), 7,86 (d. a., J=7,1 Hz, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 3 H), 7,51 (d. a., J=7,5 Hz, 2 H), 7,40 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 6,55 (d. a., J=7,7 Hz, 1 H), 5,22 (t. a., J=5,9 Hz, 1 H), 4,45 (d. a., J=6,3 Hz, 2 H), 4,38 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 4,15 (t, J=6,5 Hz, 2 H)

Intermedio 101

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se desgasificó una solución de *N*-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,33 mmol), ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (0,79 g, 5,63 mmol) y carbonato de sodio (1,38 g, 13 mmol) en 1, 4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) con argón durante 10 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,25 g, 0,22 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla de reacción bruta con agua, se extrajo con EtOAc (25 ml x 2), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar *N*-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g) como un sólido marrón-naranja. CL-EM: 594,2 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-({2-[(3-[(*tert*-hutildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 3,4 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que, a continuación, se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) para obtener clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,0 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 376,1 [M+H]⁺

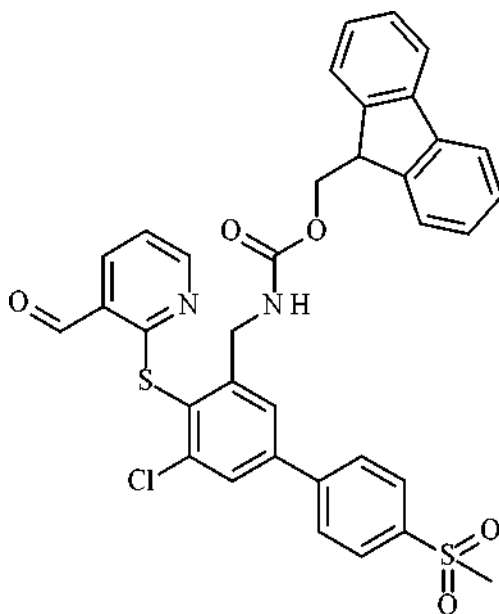
A una solución agitada de clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,0 g, bruto) en CH₃CN (20 ml) se le añadió solución de NaHCO₃ al 5 % (20 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,9 g, 2,67 mmol) en CH₃CN (10,0 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener *N*-{3-cloro-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil}metil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g) como un sólido marrón. CL-EM: 597,8 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-{3-cloro-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil}metil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g) en DCM (30,0 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,49 g, 3,51 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Después de la finalización se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con tiosulfato de sodio solución (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto resultante por CombiFlash (metanol al 1 % en DCM) para dar *N*-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil)metil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (0,3 g) como un sólido marrón-naranja con un 96 % de pureza por CLEM. CL-EM: 596,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,20 (1H, t, J=6,8 Hz), 4,29 (4H, d, J=6,4 Hz), 7,26 (3H, d, J=8,5 Hz), 7,36 - 7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,87 - 7,91 (3H, m), 8,38 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,47 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz), 10,21 (1H, s)

Intermedio 102

***N*-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil)metil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo**



A una solución agitada de *N*-[5-bromo-3-cloro-2-[(3-((hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10 g, 21,56 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron imidazol (4,4 g, 64,68 mmol) y TBDMSCl (4,87 g, 32,34 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Después de la finalización, se lavó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Se concentró la capa orgánica combinada bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por CombiFlash (acetato de etilo al 60 % en hexano) para obtener *N*-[5-bromo-2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 579,2 [M+2H]⁺

Se desgasificó una solución de *N*-[5-bromo-2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,6 g, 4,51 mmol), ácido (4-metanosulfonilfenil)borónico (1,17 g, 5,86 mmol) y carbonato de sodio (1,43 g, 13,52 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5,0 ml) con argón durante 10 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,26 g, 0,23 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla bruta con agua, se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar *N*-[2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2, g, 68 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 653,4[M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-[2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 3,1 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción estuvo a 25 °C durante 2 h. A continuación, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) para obtener clorhidrato de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(4-metanosulfonilfenil)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,2 g) como un sólido amarillo. CL-EM: 435,0 [M+H]⁺

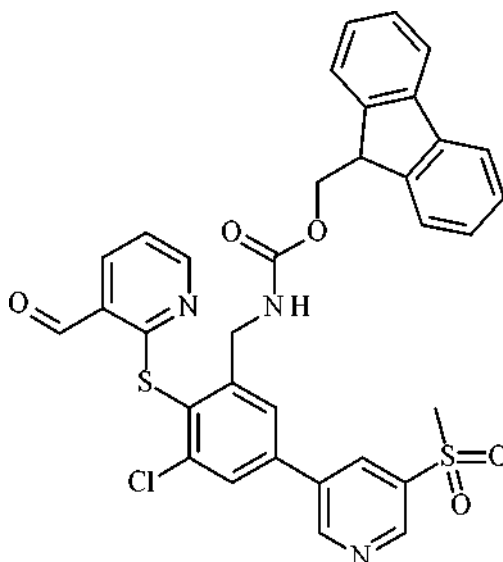
A una solución agitada de clorhidrato de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(4-metanosulfonilfenil)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,2 g, 2,76 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió solución de NaHCO₃ al 5 % (20 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,93 g, 2,77 mmol) en CH₃CN (10,0 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener *N*-[3-cloro-2-[(3-((hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) como un sólido amarillo. CL-EM: 656,6 [M+H]⁺

A una solución enfriada en hielo de *N*-[3-cloro-2-[(3-((hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,9 g, bruto) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (0,87 g, 2,05 mmol) en porciones y a continuación, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio (50 x 2 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto resultante por CombiFlash (metanol al 1 % en DCM) para dar *N*-[3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(4-metanosulfonilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,3 g, 15 % en 3 etapas) como un sólido marrón-naranja con un 96 % de pureza por CLEM. CL-EM: 655,3 [M+H]⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,29 (3H, s), 4,21 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 4,27 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,37 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 7,24 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,67 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,93 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 7,96 - 8,00 (2H, m), 8,04 (3H, t, $J=9,6$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J=7,6$, 1,6 Hz), 8,46 (1H, dd, $J=4,7$, 1,6 Hz), 10,22 (1H, s)

Intermedio 103

***N*-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil}metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo**



Se desgasificó una solución de *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,6 g, 1,04 mmol), ácido (5-metanosulfonilpiridin-3-il)borónico (0,27 g, 1,35 mmol) y carbonato de sodio (0,33 g, 3,12 mmol) en 1, 4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) en un tubo sellado con argón durante 10 min y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 g, 0,05 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 4 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. Se diluyó la mezcla bruta con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto por cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,42 g, 62 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 653,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución enfriada en hielo de *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,2 g, 1,83 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar el compuesto bruto que se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) y se secó para obtener (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (1 g, bruto) como un sólido blanco. CL-EM: 436,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

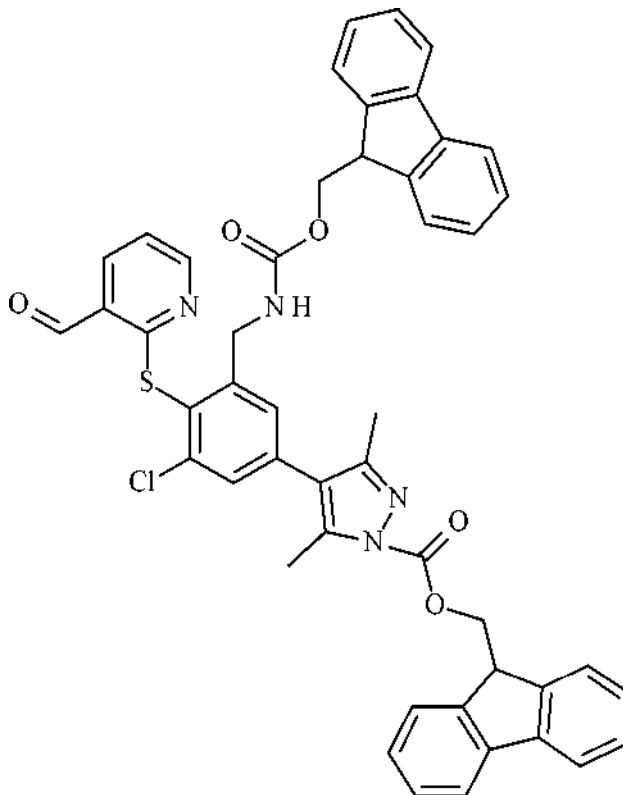
A una solución agitada de clorhidrato de {2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il}metanol (1 g, 2,3 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió solución de NaHCO_3 al 5 % (20 ml) seguido de Fmoc-OSu (0,78 g, 2,3 mmol) en CH_3CN (10 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con solución de salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener *N*-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, bruto) como un sólido blanco. CL-EM: 658,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución enfriada en hielo de *N*-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, bruto) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (1,06 g, 2,51 mmol) en porciones y, a continuación, se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto resultante por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en hexano) para dar *N*-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(5-metanosulfonilpiridin-3-il)fenil}metil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (0,55 g) como un sólido marrón-naranja con un 91 % de pureza por CLEM. CL-EM: 656,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,42 (3H, s), 4,20 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 4,27 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 4,38 (2H, d, $J=5,6$ Hz), 7,25 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 7,37 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,82 - 7,92 (4H, m), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,43 (1H, d, $J=4,7$ Hz), 8,66 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,30 (1H, s), 10,22 (1H, s)

5 Intermedio 104

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido 4-[3-cloro-5-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-4-(3-formil-piridin-2-il)sulfanil]-fenil]-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico



Se degasificó una solución de *N*-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 4,33 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxahorolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,25 g, 5,63 mmol) y carbonato de sodio (1,38 g, 12,99 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5,0 ml) con argón durante 10 min y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,22 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 16 h. Se vigiló el avance de la reacción por TLC. A continuación, la mezcla de reacción bruta se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía en columna (acetato de etilo al 90 % en hexano) para dar *N*-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,9 g) como un sólido marrón. CL-EM: 593,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución enfriada en hielo de *N*-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil}-3-cloro-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,9 g, 1,517 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se retiraron los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar compuesto sólido bruto coloreado naranja pálido que, a continuación, se lavó con éter dietílico (50 ml x 2) para obtener clorhidrato de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo. CL-EM: 374,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

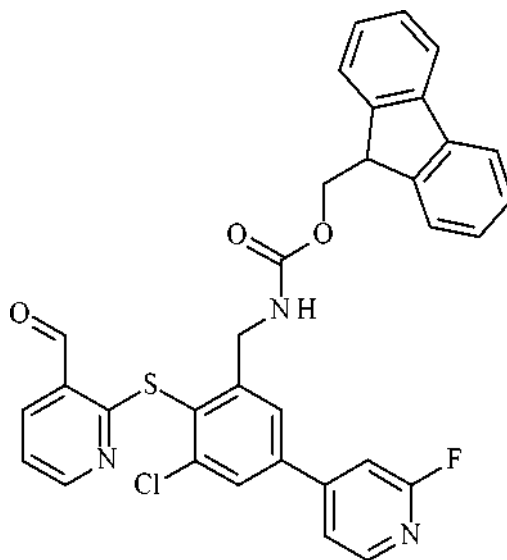
A una solución agitada de clorhidrato de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,1 g, 2,94 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió solución de NaHCO_3 al 5 % (10 ml) seguido de Fmoc-OSu (1,98 g, 5,88 mmol) en CH_3CN (10,0 ml) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto bruto así obtenido por CombiFlash (metanol al 2-5 % en DCM) para obtener *N*-({3-cloro-5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,4 g) como un sólido blanco y 4-[3-cloro-5-([(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino)metil]-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,6 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 819,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución enfriada en hielo de 4-[3-cloro-5-(((9H-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonil)amino)metil]-4-[[3-(hidroximetil)piridina-2-il]sulfanil]fenil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de 9H-fluoreno-9-ilmetilo (0,5 g, 0,61 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (0,39 g, 0,92 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida y se purificó el compuesto bruto resultante por CombiFlash (metanol al 1 % en DCM) para dar 4-[3-cloro-5-(((9H-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonil)amino)metil]-4-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de 9H-fluoreno-9-ilmetilo (0,27 g, 54 %) como un sólido marrón-naranja con un 91 % de pureza por CLEM. CL-EM: 817,4 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,03 (3H, s), 2,21 (3H, s), 4,29 (5H, d, J=5,9 Hz), 4,48 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,84 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,15 - 7,22 (6H, m), 7,28 - 7,36 (6H, m), 7,41 (4H, t, J=7,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,88 (5H, t, J=6,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J=3,6 Hz), 10,21 (1H, s)

Intermedio 105

N-[[3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[[3-formilpiridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoreno-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[[3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-clorofenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,0 g, 17,3 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (2,93 g, 20,8 mmol), Na₂CO₃ (5,51 g, 52 mmol), agua (25 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (2,0 g, 1,73 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 50-90 %/hexanos) para obtener N-({2-[[3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,5 g, 72 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 593,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[[3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il]sulfanil]-3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7,5 g, 12,6 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (6,5 g, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 376,0 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-[[2-(aminometil)-6-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfanil]piridin-3-il)metanol (6,5 g, 17,33 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (50 ml) se le añadió Fmoc-OSu (5,84 g, 17,33 mmol) en dioxano (50 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoreno-9-ilmetilo (8,0 g) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 598,1 [M+H]⁺

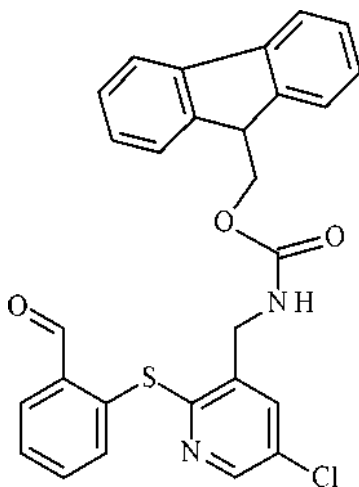
A una solución agitada de N-[[3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil]metil]carbamato

de 9H-fluoren-9-ilmetilo en DCM/THF (1:1, 100 ml) se le añadió MnO₂ (23,3 g, 268,0 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 40-80 %/hexanos) para obtener N-[[3-cloro-5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (5,2 g) como un sólido blanquecino con un 95,7 % de pureza. CL-EM: 596,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,20 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,36 - 7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,82 (1H, s), 7,87 (3H, d, J = 7,5 Hz), 8,08 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Intermedio 106

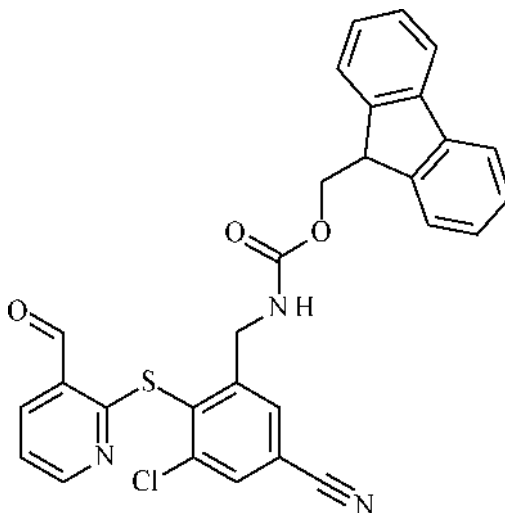
((5-cloro-2-((2-formilfenil)tio)piridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 68 comenzando a partir de 2,5-dicloronicotinaldehído y 2-mercaptobenzoato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (230 mg). EM ESI (m/z): 501,1 [(M+H)⁺]

Intermedio 107

N-((3-cloro-5-ciano-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,5 g, 6,3 mmol) en NMP (11,5 ml) se le añadió CuCN (680 mg, 7,59 mmol) y se calentó a 170 °C durante 30 min bajo condición de microondas. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-15 % en

hexano para obtener 3-cloro-4-fluoro-5-formilbenzonitrilo (562 mg, 48 %) como un sólido amarillo.

A una solución agitada de ácido 2-mercaptónico (1,4 g, 9,0 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,393 g, 16,39 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió 3-cloro-4-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,5 g, 8,19 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h. A continuación, se añadió K₂CO₃ (3,39 g, 24,59 mmol) seguido de adición de MeI (1,54 ml, 24,6 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 4-20 % en hexano para obtener 2-[(2-cloro-4-ciano-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 36 %) como un sólido amarillo claro.

A una solución agitada de 2-[(2-cloro-4-ciano-6-formilfenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,01 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfonamida (365 mg, 3,01 mmol), Ti(OEt)₄ (3,15 ml, 15,06 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 45 min. Se desactivó la masa de reacción con solución de cloruro de sodio saturada, se filtró el sólido obtenido a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 2-[(2-cloro-4-ciano-6-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (1,2 g) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 449,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de 2-[(2-cloro-4-ciano-6-[(2-metilpropano-2-sulfonil)imino]metil)fenil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 2,89 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiBH₄ (189,0 mg, 8,68 mmol) a 0 °C y se calentó la masa de reacción hasta 70 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-60 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-5-ciano-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida como un sólido blanquecino (510 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 410,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-5-ciano-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (510 mg, 1,25 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 20 min. Después de la finalización de la reacción, se desactivó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener la sal HCl de 3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]benzonitrilo (350 mg, bruto) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 306,0 [M+H]⁺

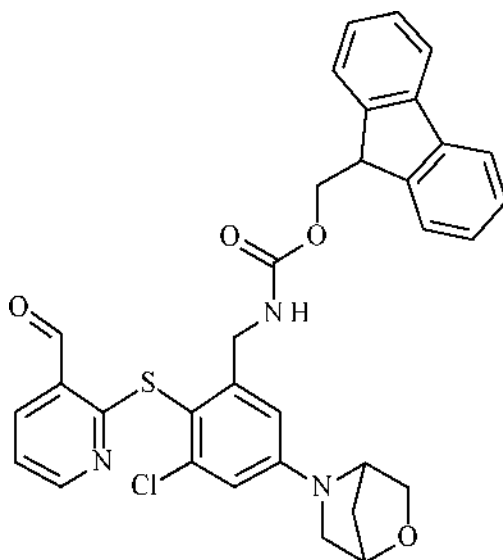
A una suspensión agitada de la sal HCl de 3-(amino metil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]benzonitrilo (350 mg, 1,15 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (386,95 mg, 1,148 mmol) en dioxano (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-5-ciano-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (450 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 528,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-5-ciano-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (450 mg, 0,85 mmol) en DCM:THF (1:1, 14 ml) se le añadió MnO₂ (1,48 g, 17,07 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 1 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 20-40 % en hexano para obtener N-[(3-cloro-5-ciano-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (200 mg) como un sólido blanquecino con un 94 % de pureza por CLEM. CL-EM: 525,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,15 - 4,38 (5H, m), 7,28 - 7,36 (2H, m), 7,42 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,11 - 8,21 (1H, m), 8,36 - 8,48 (2H, m), 10,14 - 10,23 (1H, m).

Intermedio 108

N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 0,86 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron clorhidrato de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (141 mg, 1,04 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (333 mg, 3,46 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadieron 2-*di**tert*-butilfosfinobifenilo (23,3 mg, 0,078 mmol) y Pd(dba)₂ (39,9 mg, 0,07 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando metanol al 5 % en diclorometano para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 595,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (900 mg, 1,51 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-([2-(aminometil)-6-cloro-4-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (700 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 377,6 [M+H]⁺

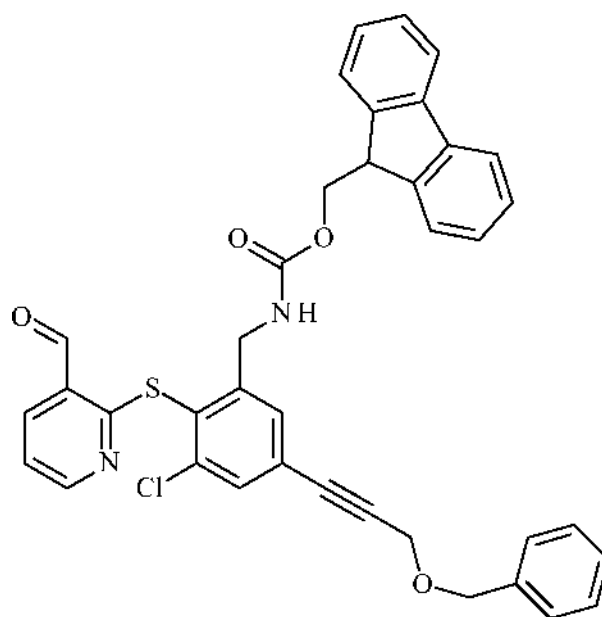
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-([2-(aminometil)-6-cloro-4-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (700 mg, 1,85 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (626 mg, 1,85 mmol) en dioxano (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-([3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (800 mg) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 600,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-([3-cloro-2-([3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,33 mmol) en DCM:THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,32 g, 26,7 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando 30 %-80 % acetato de etilo en hexano para obtener N-([3-cloro-2-([3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il}fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (170 mg) como un sólido blanquecino con un 90,89 % de pureza. CL-EM: 598,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,44 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 7,1 Hz), 3,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,22 (5H, dd, J = 16,7, 6,3 Hz), 4,62 (2H, d, J = 22,8 Hz), 6,56 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,27 - 7,38 (3H, m), 7,42 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,70 - 7,78 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,20 (1H, s).

Intermedio 109

N-([5-{3-(benciloxi)prop-1-in-1-il}-3-cloro-2-([3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo



A una suspensión agitada y desgasificada de N-({5-bromo-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 3,46 mmol), [(prop-2-in-1-iloxi)metil]benceno (1 ml, 6,9 mmol) en trietilamina (8 ml) se le añadieron CuI (13 mg, 0,07 mmol), acetato de paladio (8 mg, 0,04 mmol), PPh₃ (18 mg, 0,07 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 80 °C durante 6 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida y se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener N-({5-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 45 %) como un líquido pegajoso incoloro. CL-EM: 643,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({5-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-2-[(3-{{(terc-butildimetilsilil)oxi}metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 1,5 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-{{[2-(aminometil)-4-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-6-clorofenil]sulfanil}piridin-3-il}metanol (700 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 425,1 [M+H]⁺

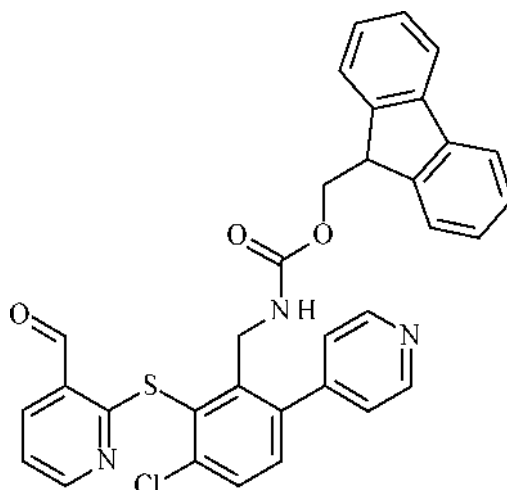
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{{[2-(aminometil)-4-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-6-clorofenil]sulfanil}piridin-3-il}metanol (700 mg, 1,5 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (511 mg, 1,5 mmol) en dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-({5-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (850 mg) como un sólido blanquecino que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 647,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({5-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (850 mg, 1,31 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (2,28 g, 26,3 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10 %-50 % en hexano para obtener N-({5-[3-(benciloxi)prop-1-in-1-il]-3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (500 mg) como un sólido blanquecino con un 91 % de pureza. CL-EM: 645,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,26 - 4,30 (5H, m), 4,49 (2H, s), 4,62 (2H, s), 7,30 - 7,42 (11H, m), 7,68 (3H, d, J = 7,0 Hz), 7,88 (3H, d, J = 7,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,6 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 110

N-({3-cloro-2-[[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-(piridin-4-il)fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-((6-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, 6,93 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadieron ácido piridina-4-borónico (1,1 g, 9,01 mmol), Na₂CO₃ (2,2 g, 20,79 mmol), agua (15 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,8 g, 0,69 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-80 % en hexano para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(piridin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 55 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 575,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(piridin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,2 g, 3,82 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1,3 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 358,2 [M+H]⁺

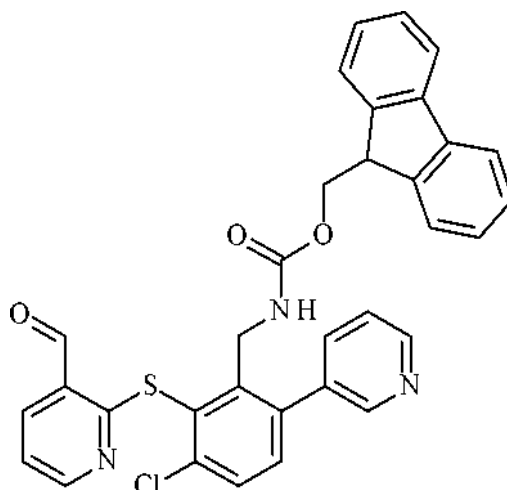
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (1,3 g, 3,64 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,22 g, 3,64 mmol) en dioxano (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-4-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 580,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-4-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,0 g, 3,45 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (6,0 g, 69 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 40-80 % en hexano para obtener N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-4-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (650 mg) como un sólido blanquecino con un 90 % de pureza por CLEM. CL-EM: 577,9 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,10 - 4,14 (5H, m), 7,33 - 7,46 (8H, m), 7,58 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 111

N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-((6-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, 6,9 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron ácido piridina-3-borónico (1,1 g, 8,9 mmol), Na₂CO₃ (2,2 g, 20,7 mmol), agua (20 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0,34 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-6-(piridin-3-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, bruta) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 575,6 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-6-(piridin-3-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4 g, 6,9 mmol) en MeOH (40 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-3-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (2,5 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 357,8 [M+H]⁺

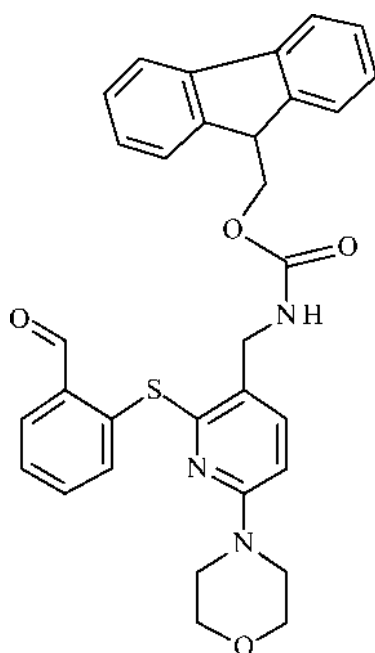
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-3-(piridin-3-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (2,5 g, 6,3 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (40 ml) se le añadió Fmoc-OSu (2,13 g, 6,3 mmol) en dioxano (80 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 580,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (3 g, 5,17 mmol) en DCM:THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (8,99 g, 103,4 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-6-(piridin-3-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) como un sólido blanquecino con un 89 % de pureza por CLEM. CL-EM: 577,7 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,07 - 4,16 (5H, m), 7,29 - 7,50 (7H, m), 7,59 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (3H, t, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,65 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Intermedio 112

N-[[2-(2-formilfenil)sulfanil-6-morfolin-4-ilpiridin-3-il]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

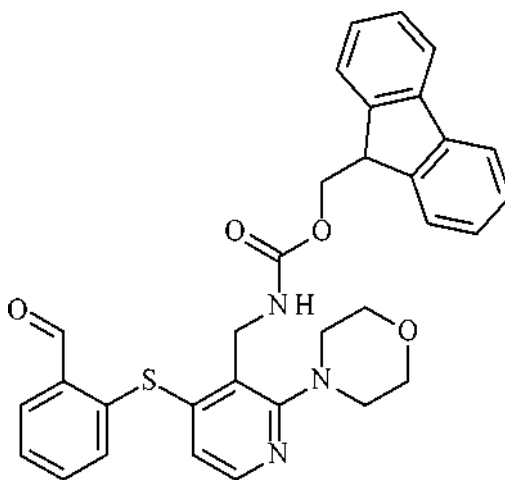


A una solución de 2,6-dicloronicotinaldehído (200 mg, 1,14 mmol, eq: 1) y Et₃N (115 mg, 158 μ l, 1,14 mmol, eq: 1) en DMF (2,6 ml) se le añadió una solución de morfolina (99 mg, 99,4 μ l, 1,14 mmol, eq: 1) en DMF (520 μ l). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y el 2-cloro-6-morfolinonicotinaldehído obtenido (350 mg de sólido amarillo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (m/z): 227,1 [(M+H)⁺]

Se preparó este material de forma análoga al intermedio 68 comenzando a partir de 2-cloro-6-morfolinonicotinaldehído y 2-mercaptobenzoato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (50 mg). EM ESI (m/z): 552,2 [(M+H)⁺]

Intermedio 113

((4-((2-formilfenil)tio)-2-morfolinopiridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una solución agitada de 2-sulfanilbenzoato de metilo (5 g, 29,72 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (19,369 g, 59,45 mmol) seguido de 2,4-dicloropiridina-3-carbaldehído (5,231 g 29,72 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-8 %) como disolvente de elución para dar 2-[(2-cloro-3-formilpiridin-4-il)sulfanil]benzoato de metilo (6,1 g, 66,69 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 307,9 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[(2-cloro-3-formilpiridin-4-il)sulfanil]benzoato de metilo (2,5 g, 8,12 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (7,93 g, 24,35 mmol), morfolina (0,8 ml, 9,74 mmol) y se purgó con argón. A

continuación, se añadieron Xantphos (0,235 g, 0,41 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,372 g, 0,41 mmol) a la mezcla de reacción, se purgó de nuevo con argón y se calentó a 110 °C durante 6 h. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-40 %) como disolvente de elución para dar 2-([3-formil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)benzoato de metilo (2,1 g, 72 %) como un sólido blanco. CL-EM: 359,6 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-([3-formil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)benzoato de metilo (2,1 g, 5,87 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,711 g, 5,87 mmol) y Ti(OEt)₄ (6,2 ml, 29,33 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de salmuera, se añadió acetato de etilo y se filtró. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo en hexano (0-40 %) como disolvente de elución para dar 2-([3-([1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)benzoato de metilo (690 mg, 26 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 462,1 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-([3-([1E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)benzoato de metilo (900 mg, 1,95 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiAlH₄ (2 M en THF, 1,95 ml, 3,91 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada acuosa (15 ml), se filtró y concentró a vacío para dar N-([4-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil)-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (720 mg, bruta), que se usó sin purificación adicional. CL-EM: 435,7 [M+H]⁺.

A una solución agitada de N-([4-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil)-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (bruta, 700 mg, 1,62 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar clorhidrato de (2-([3-(aminometil)-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)fenil)metanol (670 mg, bruto) como un sólido marrón y se usó sin purificación adicional. CL-EM: 332,4 [M+H]⁺.

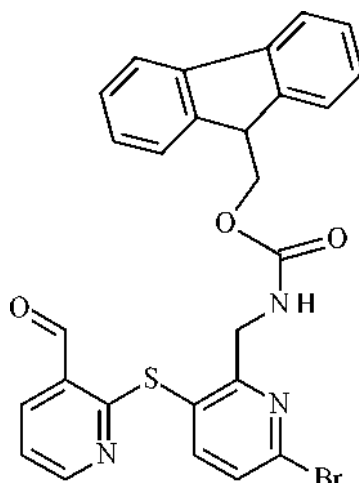
A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-([3-(aminometil)-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]sulfanil)fenil)metanol (bruto, 650 mg, 1,64 mmol) en NaHCO₃ acuoso al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (609,241 mg, 1,81 mmol) en dioxano (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-40 %) como disolvente de elución para dar N-([4-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil)-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil) carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (700 mg, 65 % en 3 etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 553,9 [M+H]⁺.

A una suspensión agitada de N-([4-([2-(hidroximetil)fenil]sulfanil)-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (650 mg, 1,18 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (747,8 mg, 1,76 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con solución de NaHCO₃ saturada acuosa, seguido de salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-40 %) como disolvente de elución para dar N-([4-([2-formilfenil]sulfanil)-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (230 mg, 36 %) como un sólido blanco. CL-EM: 551,9 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,07 (4H, s), 3,70 (4H, s), 4,18-4,26 (1H, m), 4,32 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,40-4,47 (2H, m), 6,41 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 7,28 (2H, t, *J* = 6,7 Hz), 7,38 (2H, t, *J* = 6,9 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,65-7,77 (5H, m), 7,87 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 10,29 (1H, s).

Intermedio 114

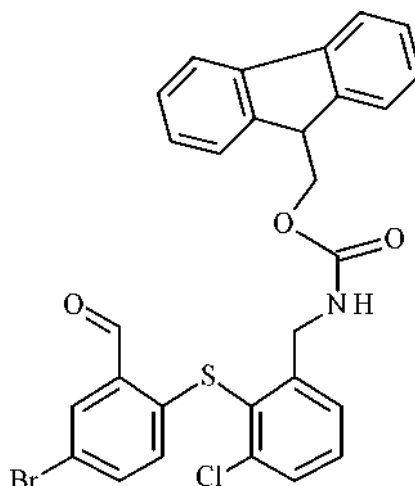
((6-bromo-3-((3-formilpiridin-2-il)tio)piridin-2-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se preparó este material de forma análoga al intermedio 95 comenzando a partir de 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído y ácido 2-mercaptonicotínico. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma rojo claro (133 mg). EM ESI (m/z): 546,0, 548,0 [(M+H)⁺]

Intermedio 115

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [2-(4-bromo-2-formil-fenilsulfanil)-3-cloro-bencil]-carbámico



A una suspensión de sulfuro de sodio, anhidro (4,14 g, 2,23 ml, 53 mmol, eq: 2) en DMF, anhidra (100 ml) se le añadió a 22 °C 3-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (5,00 g, 26,5 mmol, eq: 1), se calentó hasta 70 °C mientras cambió el color a verde oscuro y se agitó a 70 °C durante 2 h mientras cambió el color a amarillo para dar una conversión completa. Se enfrió la mezcla hasta 5 °C y se desactivó goteando lentamente en una solución de HCl al 10 % helada (200 ml), se diluyó con NaCl sat. (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se secaron las capas orgánicas y se evaporó para dar un aceite amarillo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, adsorbido en Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 0 % a 10 % a 50 %) para dar 3-cloro-2-mercaptobenzoato de metilo (2,95 g, 55 %) como un aceite amarillo claro.

A una solución de 3-cloro-2-mercaptobenzoato de metilo (2,5 g, 12,3 mmol, eq: 1) en DMF (50 ml) se le añadió a 22 °C 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,76 g, 18,5 mmol, eq: 1,5) seguido de carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol, eq: 1), se calentó hasta 70 °C y se agitó a 70 °C durante 3 h para dar una conversión completa. Se enfrió la suspensión hasta 22 °C, se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con éter (1 x 15 ml). Se evaporó el filtrado y se purificó el aceite turbio amarillo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, adsorbido en sorbente Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 0 % a 30 %) para dar 2-((4-bromo-2-formilfenil)tio)-3-clorobenzoato de metilo (2,536 g, 53 %) como un sólido amarillo claro.

CL-EM: m/z = 385,0 (M + H)⁺ (masa monoisotópica 383,92)

A una solución de 2-((4-bromo-2-formilfenil)tio)-3-clorobenzoato de metilo (2,41 g, 6,25 mmol, eq: 1) en tolueno (72 ml) se le añadió, a 22 °C, etilenglicol (776 mg, 697 µl, 12,5 mmol, eq: 2) seguido de ácido p-toluensulfónico monohidrato

(119 mg, 625 μ mol, eq: 0,1), se calentó hasta reflujo con un aparato de Dean-Stark y se agitó a 111 °C (baño de aceite a 145 °C) durante 10 h, pero solo un 72 % de conversión por CL-EM. La adición adicional de 1,4 ml de etilenglicol (= 4 eq) seguido de 119 mg (= 0,1 eq) adicionales de ácido p-toluensulfónico monohidrato y agitación de nuevo a reflujo como se describe durante 4 h dio más impurezas (CL-EM) y sin más conversión. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, se trató el residuo con NaHCO₃ sat. (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron y evaporaron las capas orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, adsorbido en Isolute HM-N, Hep/DCM 2:1 hasta un 100 % de DCM) para dar 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobenzoato de metilo (2,257 g, 84 %) como un aceite incoloro.

10 CL-EM: m/z = 429,0 (M + H)⁺ (para la masa monoisotópica 427,95)

A una solución de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobenzoato de metilo (2,2 g, 5,12 mmol, eq: 1) en tetrahidrofurano (44 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C hidruro de litio y aluminio, 2 M en THF (7,68 ml, 15,4 mmol, eq: 3) y se agitó a 0 °C durante 3 h para dar una conversión completa. Se desactivó la mezcla por adición gota a gota de 2,5 ml de agua (alrededor de 2,5 eq – exotérm., evolución de gas) y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación, se dejó calentar hasta 22 °C, se trató con Na₂SO₄ y se diluyó con acetato de etilo (16 ml) y se separó por filtración. Se evaporó el filtrado y se secó para dar el compuesto del título (1,711 g, 83 %) como un aceite incoloro. Se usó tal cual en la siguiente etapa.

20 CL-EM: un 69 % con m/z = 339,1 (M + H – etilenglicol)⁺ para el producto (para la masa monoisotópica 399,95) y un 20 % de impurezas con m/z = 261,0 (M + H – etilenglicol)⁺ para el subproducto desbromo

A una solución de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorofenil)metanol (1,65 g, 4,11 mmol, eq: 1) en diclorometano (17 ml) se le añadió a 0 °C trietilamina (1,25 g, 1,72 ml, 12,3 mmol, eq: 3) seguido gota a gota (5 minutos) de cloruro de metanosulfonilo (706 mg, 480 μ l, 6,16 mmol, eq: 1,5) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min para dar una conversión completa. Se desactivó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Se secaron y evaporaron las capas orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, adsorbido en Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 0 % a 50 %) para dar metanosulfonato de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobencilo (1,132 g, 57 %) como un aceite incoloro.

30 CL-EM: m/z = 479,0 (M + H)⁺ (477,93 para la masa monoisotópica)

A una solución de metanosulfonato de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobencilo (1,05 g, 2,19 mmol, eq: 1) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió a -78 °C amoníaco (11,2 g, 14,2 ml, 657 mmol, eq: 300) por medio de condensación a -78 °C y seguido de transferencia a una autoclave enfriada con hielo seco por medio de un embudo, se cerró y se dejó calentar hasta 22 °C. Después de un total de 2 h se enfrió de nuevo la autoclave hasta alrededor de -50 °C, se abrió la válvula y se dejó calentar mientras se absorbía el exceso de amoníaco en un frasco lavador que contenía HCl 5 M. Se purgó la mezcla de reacción restante con argón durante 20 minutos y se filtró la mezcla. Se evaporó el filtrado para dar 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorofenil)metanamina (715 mg, 82 %) como un aceite incoloro.

40 CL-EM: m/z = 400,0 (M + H)⁺ (398,97 para la masa monoisotópica)

A una emulsión de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorofenil)metanamina (660 mg, 1,65 mmol, eq: 1) en bicarbonato de sodio, al 5 % ac. (8,3 g, 7,69 ml, 4,94 mmol, eq: 3) se le añadió a 22 °C una solución de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (556 mg, 1,65 mmol, eq: 1) en acetonitrilo (6,6 ml) y se agitó a 22 °C durante 2 h. Se retiró el disolvente orgánico bajo presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas con NaCl sat. (1 x 20 ml), se secó y evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, adsorbido en Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 0 % a 30 %) para dar 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (920 mg, 90 %) como una espuma blanca.

50 CL-EM: m/z = 622,0 (M + H)⁺ (621,04 para la masa monoisotópica)

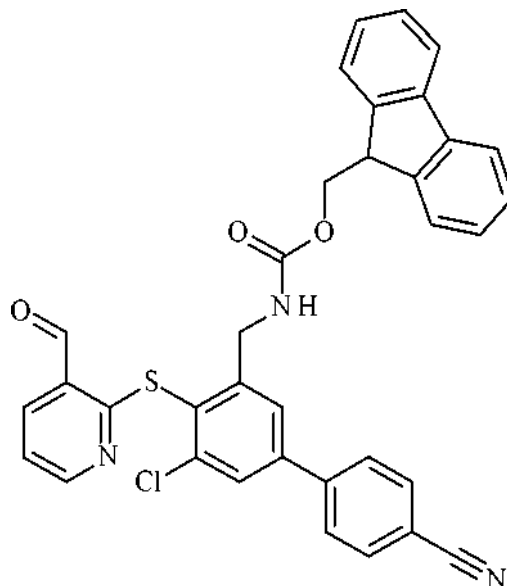
A una solución de 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (872 mg, 1,4 mmol, eq: 1) en acetona (26 ml) se le añadió a 22 °C ácido clorhídrico, 5 M ac. (11,2 ml, 56 mmol, eq: 40) y se agitó a 22 °C durante 2 h mientras precipitaba un sólido para dar una conversión completa. Se concentró la mezcla bajo presión reducida a la mitad del volumen y se separó por filtración el sólido, se lavó con acetonitrilo (1 x 5 ml), pentano (2 x 5 ml) y se secó en HV para dar 2-((4-bromo-2-formilfenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (785 mg, 97 %) como un sólido blanco.

60 CL-EM: m/z = 560,0 (M + H – H₂O)⁺ (PM 577,0 para la masa monoisotópica)

65 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,76 (m, 3 H), 7,52 (s. a., 3 H), 7,41 (m, 6 H), 7,28 (m, 3 H), 6,45 (d. a., J=8,5 Hz, 1 H), 5,22 (t. a., J=5,9 Hz, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,39 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 4,15 (m, 2 H)

Intermedio 116

N-([3-cloro-5-(4-cianofenil)-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-([5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,46 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron ácido (4-cianofenil)borónico (661 mg, 4,49 mmol), Na₂CO₃ (1,1 g, 10,38), y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; acetato de etilo al 0 %-30 % en hexano) para obtener N-([2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4-cianofenil)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,4 g, 67 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 600,2 [M+H]⁺

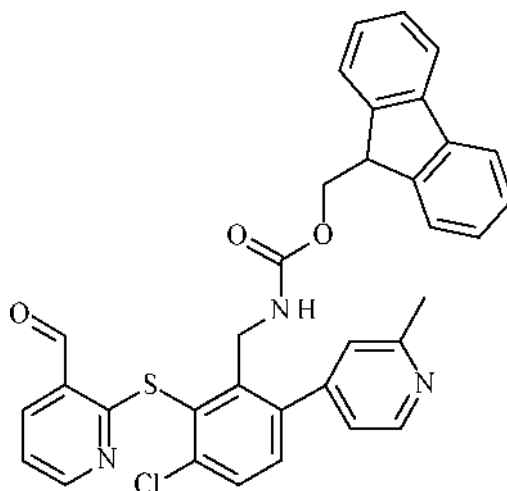
A una solución agitada de N-([2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(4-cianofenil)fenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,4 g, 2,33 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]benzonitrilo (1 g) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 381,7 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]benzonitrilo (1 g, 2,39 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,81 g, 2,39 mmol) en dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-([3-cloro-5-(4-cianofenil)-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 604,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-([3-cloro-5-(4-cianofenil)-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g, 2,65 mmol) en DCM:THF (1:1, 80 ml) se le añadió MnO₂ (4,6 g, 52,97 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 10 %-50 %/hexano) para obtener N-([3-cloro-5-(4-cianofenil)-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (730 mg) como un sólido blanquecino con un 97 % de pureza por CLEM. CL-EM: 602,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,20 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,27 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,39 (3H, c, J = 7,8, 6,9 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 7,97 (5H, q, J = 8,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 117

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

5 A una solución agitada de compuesto N-({6-bromo-2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g, 5,18 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (924 mg, 6,74 mmol), Na₂CO₃ (1,65 g, 15,56 mmol), agua (10 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,25 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 589,7 [M+H]⁺

15 A una solución agitada de N-({2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g, 5,08 mmol) en MeOH (12 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,7 g) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 371,9 [M+H]⁺

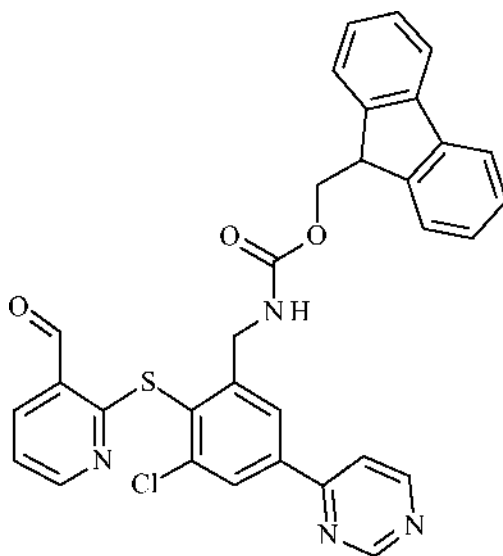
20 A una suspensión agitada de (2-[(2-(aminometil)-6-cloro-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)sulfanil]piridin-3-il)metanol (1,7 g, 4,16 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,4 g, 4,16 mmol) en dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g, bruto) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 593,6 [M+H]⁺

30 A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,0 g, 3,36 mmol) en DCM:THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (5,85 g, 67,32 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 10 %-50 %/hexano) para obtener N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-6-(2-metilpiridin-4-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (650 mg, 21 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino con un 94,83 % de pureza. CL-EM: 591,7 [M+H]⁺

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,43 (3H, s), 4,12 (5H, s), 7,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,28 - 7,35 (4H, m), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 10,21 (1H, s).

Intermedio 118**N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(pirimidin-5-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**

45



A una solución agitada de N-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (650 mg, 1,13 mmol) en tolueno (7 ml) se le añadieron 4-(tributylestanil)pirimidina (623 mg, 1,69 mmol) y LiCl (14 mg, 0,034 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 10 min. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (130,1 mg, 0,11 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 110 °C durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 1-8 % en DCM para obtener N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(pirimidin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (260 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 576,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-cloro-5-(pirimidin-4-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (260 mg, 0,45 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(pirimidin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (200 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 358,9 [M+H]⁺

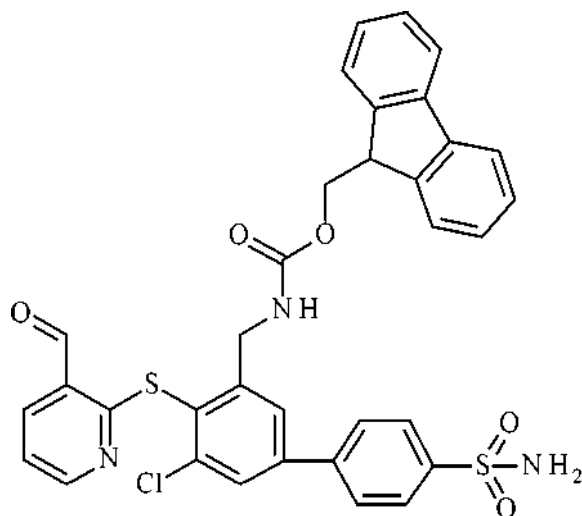
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-((2-(aminometil)-6-cloro-4-(pirimidin-4-il)fenil)sulfanil)piridin-3-il)metanol (200 mg, 0,56 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (188 mg, 0,56 mmol) en dioxano (5 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (250 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 581,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-((3-cloro-2-((3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (250 mg, 0,43 mmol) en DCM:THF (1:1, 10 ml) se le añadió MnO₂ (749,3 mg, 8,62 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 30-80 % en hexano para obtener N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-5-(piracina-2-il)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (145 mg) como un sólido blanquecino con un 96 % de pureza LCMA. CL-EM: 578,8 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,23 (1H, dd, J = 5,0, 1,2 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,28 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,40 (3H, t, J = 6,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,95 - 8,03 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 - 8,47 (1H, m), 8,95 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,25 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Intermedio 119

N-((3-cloro-2-((3-formilpiridin-2-il)sulfanil)-5-(4-sulfamoilfenil)fenil)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-((5-bromo-2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3 g, 5,19 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadieron ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (1,35 g, 6,7 mmol), Na₂CO₃ (1,65 g, 15,5 mmol), agua (15 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-{4-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil}fenil}benceno-1-sulfonamida (3 g) como un líquido pegajoso incoloro. CL-EM: 654,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de 4-{4-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil}fenil}benceno-1-sulfonamida (3 g, 4,58 mmol) en MeOH (12 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]benceno-1-sulfonamida (2,2 g) que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 435,7 [M+H]⁺

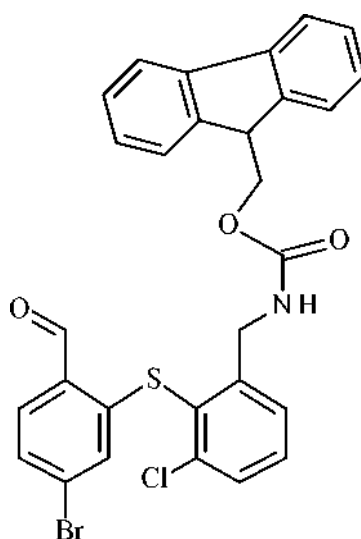
A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]fenil]benceno-1-sulfonamida (2 g, 4,23 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,43 g, 4,23 mmol) en dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4-sulfamoilfenil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,5 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 657,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-[(3-(hidroximetil)piridin-2-il)sulfanil]-5-(4-sulfamoilfenil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,5 g, 3,8 mmol) en DCM/THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (6,6 g, 75,9 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; acetato de etilo al 10-50 % en hexano) para dar N-[(3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(4-sulfamoilfenil)fenil)metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (520 mg) como un sólido blanquecino con un 95 % de pureza por CLEM. CL-EM: 654,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,21 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,39 (4H, q, J = 7,4 Hz), 7,48 (2H, s), 7,67 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,89 (4H, dd, J = 12,8, 7,0 Hz), 7,93 - 8,02 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Intermedio 120

2-((5-Bromo-2-formilfenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una suspensión de sulfuro de sodio, anhidro (2,46 g, 1,32 ml, 31,5 mmol, eq: 2) en DMF, anhidra (73 ml) se le añadió a 22 °C 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (3,67 g, 15,7 mmol, eq: 1), se calentó hasta 70 °C mientras cambió el color a marrón y se agitó a 70 °C durante 2 h para dar una conversión completa. Se enfrió la mezcla hasta 5 °C y se desactivó goteando lentamente en una solución de HCl al 10 % helada (100 ml), se diluyó con NaCl sat. (100 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas y se evaporó para dar un semisólido amarillo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, adsorbido en Isolute HM-N, EtOAc en heptano de 5 % a 10 % a 20 % a 60 %) para dar 4-bromo-2-mercaptobenzoato de metilo (1,29 g, 33 %) como un aceite amarillo claro.

CL-EM: $m/z = 245,0$ (M - H)⁻ (MW 245,94 para la masa monoisotópica)

A una solución de 4-bromo-2-mercaptobenzoato de metilo (1,29 g, 5,22 mmol, eq: 1) en DMF (25,8 ml) se le añadió a 22 °C 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,24 g, 7,83 mmol, eq: 1,5) seguido de carbonato de potasio (721 mg, 5,22 mmol, eq: 1), se calentó hasta 70 °C y se agitó a 70 °C durante 30 min para dar una conversión casi completa. Se enfrió la suspensión hasta 22 °C, se separó por filtración el sólido precipitado (Dicalite) y se lavó con éter (1 x 15 ml). Se evaporó el filtrado en HV y se purificó el aceite amarillo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, EtOAc en heptano de 0 % a 20 % a 60 %) para dar 4-bromo-2-((2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo (1,73 g, 86 %) como un sólido amarillo claro.

CL-EM: $m/z = 385,0$ (M + H)⁺ (masa monoisotópica 383,92)

A una solución de 4-bromo-2-((2-cloro-6-formilfenil)tio)benzoato de metilo de (1,73 g, 4,49 mmol, eq: 1) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (544 mg, 4,49 mmol, eq: 1) en THF (19 ml) se le añadió a 22 °C etóxido de titanio(IV) (5,12 g, 4,65 ml, 22,4 mmol, eq: 5) para dar una solución amarilla transparente seguido de calentamiento hasta reflujo y se agitó a 70 °C durante 1 h para dar una conversión completa. Se enfrió la suspensión turbia amarillo claro hasta 22 °C y se desactivó con NaCl sat. (25 ml) para dar una suspensión espesa. Se filtró la mezcla a través de Dicalite y se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se transfirió el filtrado (sistema de 2 fases) a un embudo de separación, se separó la capa acuosa y se secó la capa orgánica y se evaporó para dar una mezcla de (E)-4-bromo-2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de metilo y (E)-4-bromo-2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de etilo (2,16 g, 97 %) como una espuma amarillo claro.

RMN: mezcla de éster metílico y etílico proporción de alrededor de 7:4.

CL-EM: $m/z = 488,1$ y $502,1$ (M + H)⁺ (PM para la masa monoisotópica: 486,97 y 500,98)

A una solución de (E)-4-bromo-2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de metilo y (E)-4-bromo-2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-6-clorofenil)tio)benzoato de etilo (proporción 7:4, 2,16 g, 4,42 mmol, eq: 1) en THF (21,6 ml) se le añadió a 22 °C borohidruro de litio (963 mg, 44,2 mmol, eq: 10) mientras cambió el color de inmediato a verde intenso y la temperatura interna ascendió hasta 31 °C. Se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó a 50 °C durante 20 h para dar una conversión completa. Se enfrió la mezcla hasta 22 °C, se desactivó gota a gota (efervescente y exotérmica; enfriamiento con un baño de agua helada) con NH₄Cl sat. (100 ml) y se extrajo completamente con acetato de etilo (1 x 50 ml) agitando durante 30 minutos hasta que se detuvo la evolución de gas. Se lavó la capa orgánica con KH₂PO₄ al 5 % (1 x 50 ml, pH 5) y NaCl sat. (1 x 50 ml), se secó y evaporó para dar el producto bruto como un sólido blanco. Se suspendió el sólido en 20 ml de acetato de etilo bajo reflujo. Se retiró el baño de aceite, se añadieron 20 ml de heptano en una porción y se enfrió hasta 22 °C mientras precipitaba el sólido. Se enfrió la suspensión hasta 5 °C y se agitó durante 60 minutos, se separó por filtración el sólido, se lavó con

EtOAc/Hep 1:1 (1 x 10 ml) y se secó en HV para dar N-(2-((5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)tio)-3-clorobencil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (1,538 g, 75 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $m/z = 462,1$ (M + H)⁺ para la masa monoisotópica 460,99

A una suspensión de N-(2-((5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)tio)-3-clorobencil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (1,478 g, 3,19 mmol, eq: 1) en metanol (14,8 ml) se le añadió a 0 °C HCl, 4 M en dioxano (7,98 ml, 31,9 mmol, eq: 10), se dejó calentar hasta 22 °C mientras se disolvía el sólido completamente y se agitó a 22 °C durante 30 min para dar una conversión completa. Después de un total de 60 minutos se retiró el disolvente bajo presión reducida y se secó en HV para dar clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-6-clorofenil)tio)-4-bromofenil)metanol (1,26 g, 100 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $m/z = 358,0$ (M + H)⁺ (amina libre PM 356,96 para la masa monoisotópica)

A una solución de clorhidrato de (2-((2-(aminometil)-6-clorofenil)tio)-4-bromofenil)metanol (1,23 g, 3,11 mmol, eq: 1) en metanol (73,4 ml) se le añadió a 22 °C piridina (985 mg, 1,01 ml, 12,5 mmol, eq: 4) seguido de (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,1 g, 3,27 mmol, eq: 1,05) y se agitó a 22 °C durante 3 días mientras había precipitado más sólido para dar una conversión completa. Se separó por filtración el sólido, se lavó con metanol (2 x 15 ml) y se secó en HV para dar 2-((5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,538 g, 85 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $m/z = 562,2$ (M + H - H₂O)⁺ (PM 579,03 para la masa monoisotópica)

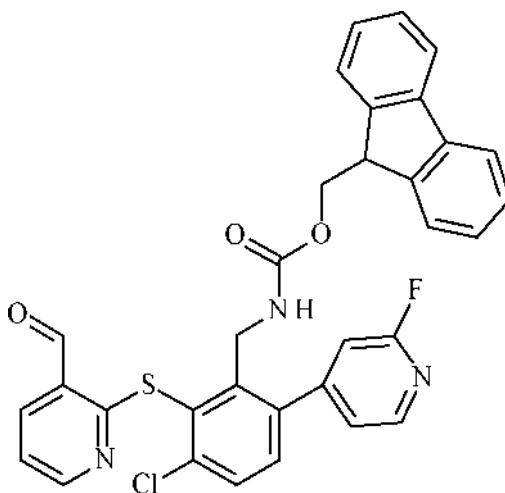
A una solución de 2-((5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,485 g, 2,56 mmol, eq: 1) en THF (50 ml) y DCM (50 ml) se le añadió a 22 °C dióxido de manganeso (4,44 g, 51,1 mmol, eq: 20) y se agitó a 22 °C durante 3 h para dar una conversión completa. Se filtró la mezcla (filtro de membrana), se lavó con THF/DCM 1:1 (2 x 15 ml) y se evaporó el filtrado para dar el producto como un sólido amarillo. Se suspendió el producto bruto en 15 ml de MeOH (baño ultrasónico durante 30 minutos y a continuación, se suspendió a 22 °C durante 30 minutos), se separó por filtración el sólido, se lavó con MeOH (2 x 6 ml), se secó en HV para dar 2-((5-bromo-2-formilfenil)tio)-3-clorobencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,287 g, 87 %) como un sólido blanquecino.

CL-EM: $m/z = 578,0$ (M + H)⁺ para la masa monoisotópica 577,01

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1 H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 2 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H), 7,68 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,33 (H=7,5 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,31 (dd, J=9,8, 6,5 Hz, 4 H), 4,20 (d. a., J=6,5 Hz, 1 H)

Intermedio 121

N-[[3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-((6-bromo-2-[(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (4,0 g, 6,93 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadieron ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (1,17 g, 8,3 mmol), Na₂CO₃ (2,2 g, 20,8 mmol), agua (15 ml) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (801 mg, 0,69 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se

secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 40-80 %/hexano) para obtener N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 48 %) como un sólido pegajoso amarillo claro. CL-EM: 593,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,37 mmol) en THF (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (1,2 g) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 376,0 [M+H]⁺.

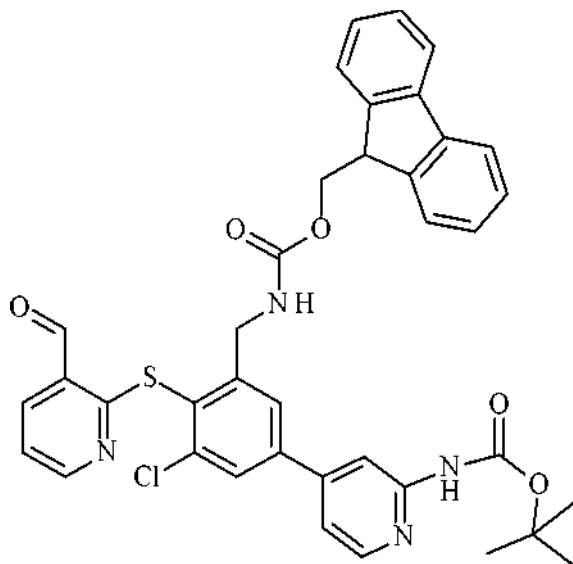
A una suspensión agitada de clorhidrato de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-3-(2-fluoropiridin-4-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (1,2 g, 3,2 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,08 g, 3,2 mmol) en dioxano (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2 g) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 597,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil}fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en DCM:THF (1:1, 30 ml) se le añadió MnO₂ (5,82 g, 67,0 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna (SiO₂; malla 100-200; EtOAc al 40-80 %/hexano) para obtener N-[[3-cloro-6-(2-fluoropiridin-4-il)-2-{[3-(formilpiridin-2-il)sulfanil}fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (610 mg) como un sólido blanquecino con un 90 % de pureza por CLEM. CL-EM: 596,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,10 (3H, s), 4,14 - 4,19 (2H, m), 7,27 - 7,51 (8H, m), 7,59 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 - 7,98 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,44 - 8,49 (1H, m), 10,20 (1H, s).

Intermedio 122

N-[[5-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-piridil]-3-cloro-2-{[3-(formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-[[5-bromo-2-{[3-{[(*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de *tert*-butilo (1,44 g, 4,5 mmol), Na₂CO₃ (11 mg, 0,1 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 g, 0,17 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[5-(2-amino-4-piridil)-2-{[3-{[(*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g) como una resina marrón. CL-EM: 590,7 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[5-(2-amino-4-piridil)-2-{[3-{[(*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-

fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 3,38 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-4-(2-amino-4-piridil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,2 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 373,0[M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-4-(2-amino-4-piridil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,2 g, 2,93 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (988,8 mg, 2,93 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-80 % en hexano para obtener N-[[5-(2-amino-4-piridil)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 594,7[M+H]⁺

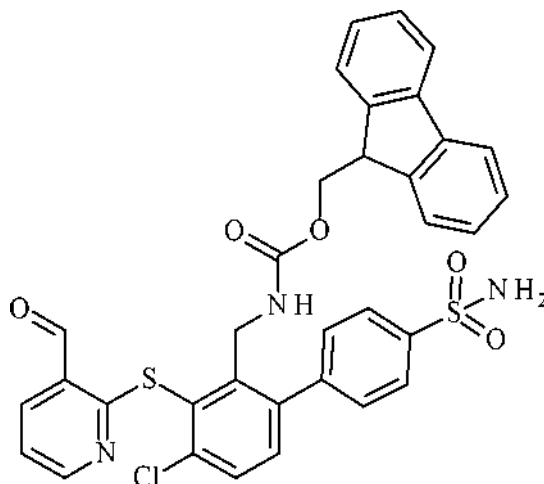
A una solución agitada de N-[[5-(2-amino-4-piridil)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,4 g, 2,35 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) se le añadió anhídrido BOC (2,7 ml, 11,76 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida y se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener N-[[5-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-piridil]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (850 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 695,2[M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[5-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-piridil]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (850 mg, 1,22 mmol) DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (2,13 g, 24,45 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[[5-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-piridil]-3-cloro-2-[[3-(formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (425 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 693,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (9H; s); 4,27-4,36 (5H, m); 7,22-7,25 (m; 2H); 7,35-7,40 (4H; m); 7,64-7,87 (2H; m); 7,85-7,87 (2H; m); 7,94 (1H; m); 8,09 (1H; s); 8,34-8,39 (2H; m); 8,46 (1H; m); 9,94 (1H; s); 10,21 (1H, s).

Intermedio 123

N-[[3-cloro-2-[[3-(formil-2-piridil)sulfanil]-6-(4-sulfamoilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-[[6-bromo-2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron ácido (4-aminosulfonilfenil)borónico (904 mg, 4,5 mmol), carbonato de sodio (1,1 g, 10,38 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 0,002 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener 4-[3-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-2-[[*tert*-butilsulfonilamino]metil]-4-cloro-fenil]bencenosulfonamida (2 g) como una resina marrón. CL-EM: 654,1 [M+H]⁺

A una solución agitada de 4-[3-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-2-[[*tert*-butilsulfonilamino]metil]-4-cloro-fenil]bencenosulfonamida (2,0 g, 3,06 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (8,0 ml, 32 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[2-(aminometil)-4-cloro-3-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]bencenosulfonamida (1,3 g) como un

sólido blanquecino. CL-EM: 435,8 [M+H]⁺

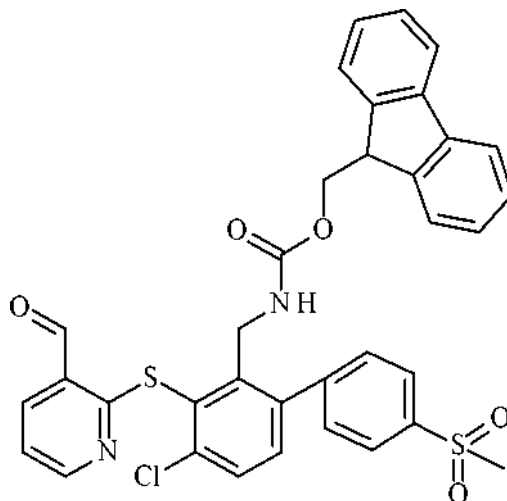
A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-[2-(aminometil)-4-cloro-3-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]bencenosulfonamida (1,3 g, 2,75 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20,0 ml) se le añadió Fmoc-OSu (0,93 g, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(4-sulfamoilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 657,9[M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(4-sulfamoilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,28 mmol) en DCM:THF (1:1, 30 ml) se le añadió MnO₂ (3,96 g, 45,58 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-6-(4-sulfamoilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (640 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 656,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,13-4,11 (5H, m), 7,31-7,45 (7H; m); 7,5-7,72 (5h; m); 7,86-7,90 (4H; m); 8,35 (1H; m); 8,48 (1H; m); 10,21 (1H, s).

Intermedio 124

N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-[[6-bromo-2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (0,9 g, 4,5 mmol), carbonato de sodio (1,1 g, 10,38 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 g, 0,17 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g) como una resina marrón. CL-EM: 653,2 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,06 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (8,0 ml, 32 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(4-metilsulfonilfenil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,4 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 434,7 [M+H]⁺

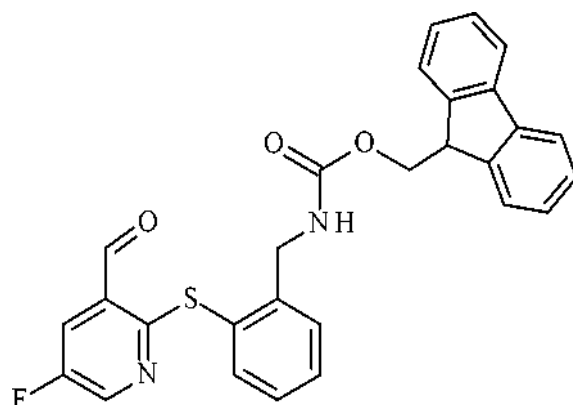
A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-3-(4-metilsulfonilfenil)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,4 g, 2,97 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,0 g, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,8 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 656,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,8 g, 2,74 mmol) en DCM:THF (1:1, 80 ml) se le añadió MnO₂ (4,76 g, 54,78 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-6-(4-metilsulfonilfenil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (920 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 654,9 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,18 (3H; s); 4,03-4,11 (5H, m); 7,30-7,38 (3H; m); 7,38-7,45 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,64-7,71 (5h; m); 7,89 (2H; m); 7,95-7,97 (2H; m); 8,35 (1H; d. a.; J = 7,04 Hz); 8,48 (1H; m); 10,20 (1H, s).

Intermedio 125

2-((5-fluoro-3-formilpiridin-2-il)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una solución agitada de 2-sulfanilbenzoato de metilo (2,5 g, 14,86 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (7,267 g, 22,29 mmol) seguido de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-carbaldehído (2,371 g, 14,86 mmol) y se calentó a 70 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido, por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-6 %) como un disolvente de elución para dar 2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoro piridin-2-il]sulfanil]benzoato de metilo (2,65 g, 61 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 292,0 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridin-2-il]sulfanil]benzoato de metilo (2,6 g, 8,93 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron etilenglicol (1,5 ml, 26,78 mmol), p-TSA (0,17 g, 0,89 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-10 %) como disolvente de elución para dar 2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoro piridin-2-il]sulfanil]benzoato de metilo (2,26 g, 75 %) como un líquido amarillo claro. CL-EM: 335,7 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridin-2-il]sulfanil]benzoato de metilo (1,5 g, 4,47 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiBH₄ (0,292 g, 13,42 mmol) a 0 °C y se calentó a 60 °C durante 4 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-10 %) como disolvente de elución para dar (2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridin-2-il]sulfanil]fenil)metanol (855 mg, 62 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: 308,1 [M+H]⁺.

A una solución agitada de (2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridin-2-il]sulfanil]fenil)metanol (250 mg, 0,81 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DPPA (0,3 ml, 1,22 mmol) seguido de DBU (0,2 ml, 1,22 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-8 %) como disolvente de elución para dar 2-[[2-(acidometil)fenil]sulfanil]-3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridina (200 mg, 74 %) como un líquido amarillo claro. CL-EM: 332,9 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[[2-(acidometil)fenil]sulfanil]-3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridina (200 mg, 0,60 mmol) en 2-propanol (5 ml) se le añadieron 1,3-propanoditiol (6,5 ml, 0,06 mmol), Et₃N (0,2 ml, 1,20 mmol), NaBH₄ (34 mg, 0,90 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice con amina usando acetato de etilo en n-hexano como disolvente de elución para dar (2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoropiridin-2-il]sulfanil]fenil)metanamina (125 mg, 68 %).

como un líquido incoloro. CL-EM: 306,8 [M+H]⁺.

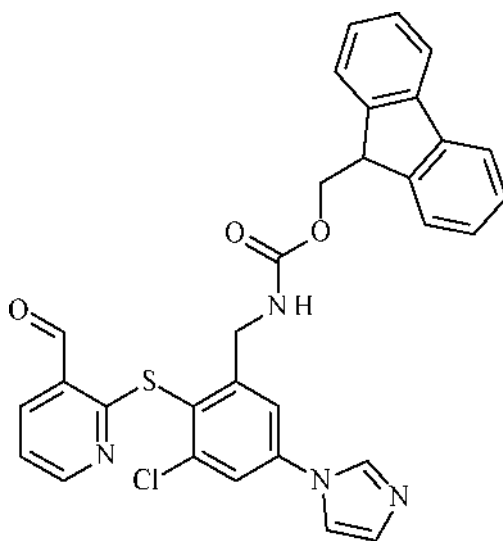
A una suspensión agitada de [2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoro-2-piridil]ulfanil]fenil]metanamina (400 mg, 1,31 mmol) en NaHCO₃ acuoso al 5 % (5 ml) se le añadió Fmoc-OSu (440,44 mg, 1,31 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y se agitó a 25 °C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash usando acetato de etilo en n-hexano (0-10 %) como disolvente de elución para dar N-[[2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoro-2-piridil]ulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (330 mg, 47,82 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM: 528,8 [M+H]⁺.

A una solución de N-[[2-[[3-(1,3-dioxolan-2-il)-5-fluoro-2-piridil]ulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (485 mg, 0,920 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió HCl acuoso (12 N, 3 ml, 36 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó el residuo con agua (10 ml), se desactivó con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-8 %) como disolvente de elución para dar N-([2-[[3-(5-fluoro-3-formilpiridin-2-il)ulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (146 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM: 484,9 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,20 (3H, d, *J* = 5,6 Hz), 4,31 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,31-7,35 (4H, m), 7,41 (2H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,49 (2H, dd, *J* = 15,3, 7,3 Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,76 (1H, t, *J* = 4,5 Hz), 7,89 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,31 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz), 8,54 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 10,19 (1H, s).

Intermedio 126

N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]ulfanil]-5-imidazol-1-il-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-[[5-bromo-2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]ulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (500 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió imidazol (70,66 mg, 1,04 mmol), K₃PO₄ (0,37 g, 1,73 mmol) y DMEDA (0,04 ml, 0,35 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadió CuI (32,94 mg, 0,17 mmol) y se calentó a 110 °C durante 16 h. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 1 %-10 % en DCM) para dar N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]ulfanil]-3-cloro-5-imidazol-1-il-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (125 mg) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 565,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]ulfanil]-3-cloro-5-imidazol-1-il-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (500 mg, 0,88 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4,0 ml, 16 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-imidazol-1-il-fenil]ulfanil-3-piridil]metanol (300 mg) como una resina marrón claro. CL-EM: 346,9 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-imidazol-1-il-fenil]ulfanil-3-piridil]metanol (300 mg, 0,78 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (264 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de

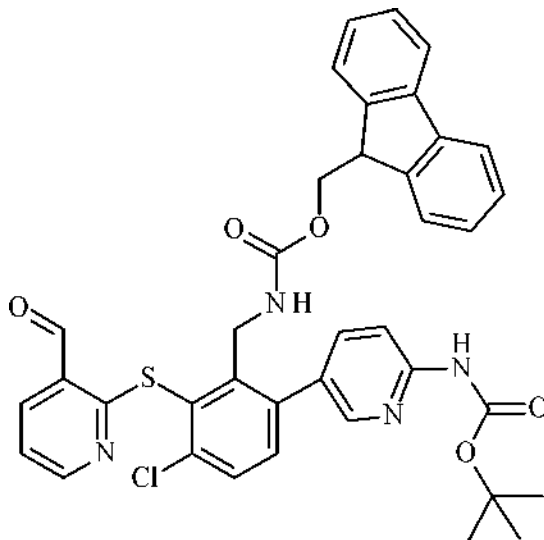
reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-imidazol-1-il-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo.

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-imidazol-1-il-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (400 mg, 0,7 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (1222 mg, 14,06 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-3 % en DCM para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-5-imidazol-1-il-fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (127 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 566,7 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,02-4,08 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 4,28-4,48 (2H, m), 7,18 (1H, m); 7,27-7,26 (2H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,81-7,82 (2H, m), 7,85-7,86 (2H, m); 7,89-7,90 (1H, m); 8,36-8,43 (3H, m); 10,21 (1H, s).

Intermedio 127

N-[[6-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-piridil]-3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de N-[[6-bromo-2-[[3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (989,8 mg, 4,5 mmol), carbonato de sodio (1,1 g, 10,38 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (199,97 mg, 0,170 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[6-(6-amino-3-piridil)-2-[[3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2 g) como una resina marrón claro. CL-EM: 590,7 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[6-(6-amino-3-piridil)-2-[[3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,38 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10,0 ml, 40 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-3-(6-amino-3-piridil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,3 g) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 372,8 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-3-(6-amino-3-piridil)-6-cloro-fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,3 g, 3,18 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,07 g, 3,18 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-5 % en DCM para obtener N-[[6-(6-amino-3-piridil)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 594,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[6-(6-amino-3-piridil)-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,2 g, 2,02 mmol) en *terc*-butanol (10 ml) se le añadió anhídrido BOC (2,32 ml, 10,08 mmol) y se

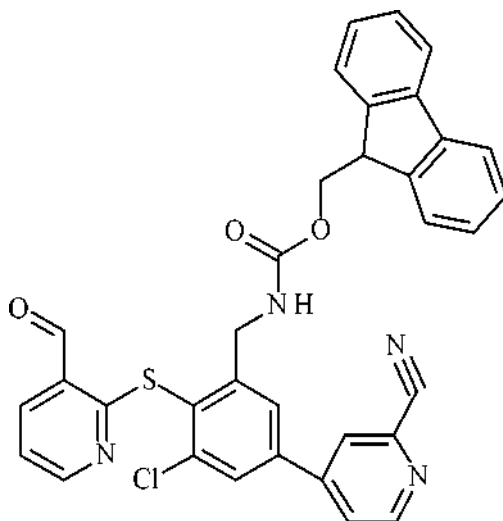
agitó la masa de reacción a 25 °C durante 16 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida y se purificó el producto bruto así obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 5-40 % en hexano para obtener N-[[6-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-piridil]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,15 mmol) como un sólido blanquecino. CL-EM: 695,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[6-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-piridil]-3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,15 mmol) en DCM:THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (2,0 g, 23,01 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[[6-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-piridil]-3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (420 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 693,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (9H; s); 4,27-4,36 (5H, m); 7,22-7,25 (7H; m); 7,57-7,70 (4H; m); 7,80-7,89 (4H; m); 8,30-8,35 (2H; m); 8,47 (1H; m); 9,91 (1H; s); 10,21 (1H; s).

Intermedio 128

N-[[3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



A una solución agitada de compuesto N-((5-bromo-2-((3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)sulfanil)-3-clorofenil]metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 3,46 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo (1,03 g, 4,5 mmol), Na₂CO₃ (1,1 g, 10,3 mmol) y se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. A continuación, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,173 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Se calentó la masa de reacción a 120 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; acetato de etilo al 10 %-60 % en hexano) para obtener N-[[2-[[3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (850 mg) como un sólido amarillo. CL-EM: 600,9 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[2-[[3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)fenil]metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (850 mg, 1,41 mmol) en THF (20 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]piridina-2-carbonitrilo (550 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 382,7 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-[3-(aminometil)-5-cloro-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]piridina-2-carbonitrilo (550 mg, 1,31 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (442 mg, 1,31 mmol) en dioxano (20 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (750 mg) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 605,0 [M+H]⁺

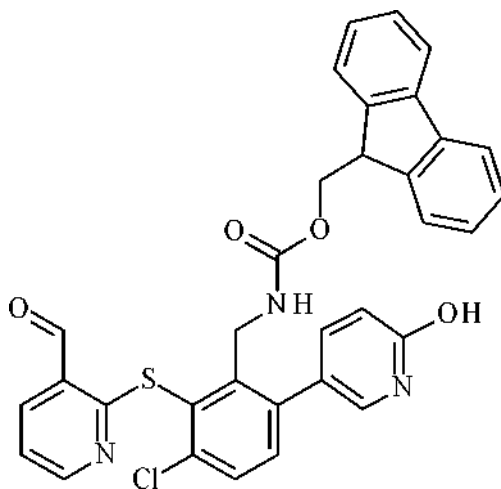
A una solución agitada de N-[[3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de

9H-fluoren-9-ilmetilo (750 mg, 1,24 mmol) en DCM:THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (2,15 g, 24,79 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en sílice (SiO₂; malla 100-200; acetato de etilo al 10 %-50 % en hexano) para obtener N-[[3-cloro-5-(2-ciano-4-piridil)-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (430 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 603,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,02-4,08 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 4,28-4,29 (2H, m), 7,27-7,26 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,86-7,87 (4H, m), 8,11-8,12 (1H, m); 8,14-8,15 (1H, m); 8,38-8,40 (1H, m); 8,40-8,41 (1H, m); 8,51-8,52 (1H, m); 8,78 (1H, d. a.; J = 7,2 Hz) 10,21 (1H, s).

Intermedio 129

N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



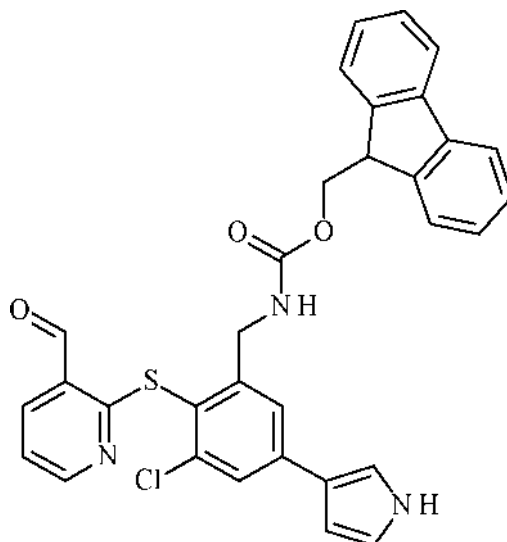
A una solución agitada de N-[[6-bromo-2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron ácido (6-hidroxipiridina-3-il)borónico (0,62 g, 4,5 mmol), carbonato de sodio (1,1 g, 10,38 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (199,97 mg, 0,17 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2 g) como una goma amarillo claro. CL-EM: 592,1. [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,38 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (12,0 ml, 48 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 5-[2-(aminometil)-4-cloro-3-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]piridin-2-ol (1,3 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 374,0 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de 5-[2-(aminometil)-4-cloro-3-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]fenil]piridin-2-ol (1,3 g, 3,18 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,07 g, 3,18 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 596,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,52 mmol) en DCM/THF (1:1, 40 ml) se le añadió MnO₂ (4,37 g, 50,33 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando metanol al 0-3 % en DCM para obtener N-[[3-cloro-2-[(3-formil-2-piridil)sulfanil]-6-(6-hidroxi-3-piridil)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (140 mg) como un sólido blanquecino. CL-EM: 593,9 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,13-4,19 (5H, m), 7,32-7,34 (3H, m), 7,40-7,42 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,65-7,67 (3H, m), 7,82 (2H, d. a.; J = 6,92 Hz), 8,34 (1H, d. a.; J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s), 10,20 (1H, s), 11,81 (1H, s).

Intermedio 130**N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**

A una solución agitada de N-[[5-bromo-2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrole-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,32 g, 4,5 mmol), carbonato de sodio (1,1 g, 10,38 mmol), agua (10 ml) y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (199,89 mg, 0,17 mmol) y se calentó la masa de reacción hasta 120 °C en un tubo sellado durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2 g) como una resina amarilla CL-EM: 564,3. [M+H]⁺

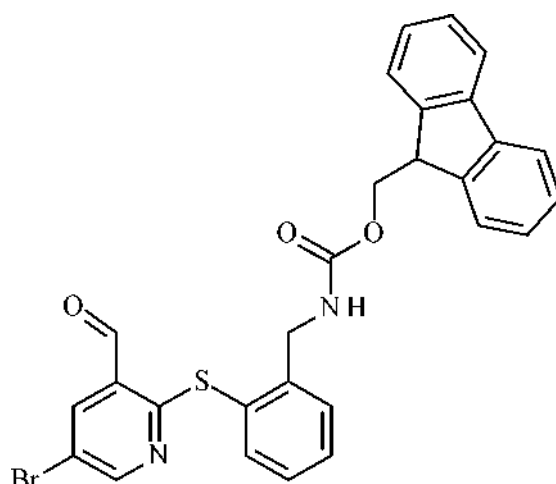
A una solución agitada de N-[[2-[[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-piridil]sulfanil]-3-cloro-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (2,0 g, 3,54 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6,0 ml, 24 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,3 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 345,8 [M+H]⁺

A una suspensión agitada de clorhidrato de [2-[2-(aminometil)-6-cloro-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]sulfanil-3-piridil]metanol (1,3 g, 3,4 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (20 ml) se le añadió Fmoc-OSu (1,15 g, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 2 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g) como un sólido blanquecino. CL-EM: 568,0 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[[3-cloro-2-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,5 g, 2,64 mmol) en DCM/THF (1:1, 60 ml) se le añadió MnO₂ (4,59 g, 52,81 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el material bruto obtenido por columna en sílice normal usando acetato de etilo al 10-50 % en hexano para obtener N-[[3-cloro-2-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]metil] carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (535 mg) como un sólido amarillo claro. CL-EM: 566,1 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,19-4,28 (5H, m), 6,48 (1H; s. a.); 6,85 (1H; s. a.); 7,28-7,29 (2H; m); 7,32-7,37 (2H; m); 7,47-7,42 (2H; m); 7,53 (1H; s. a.); 7,69-7,70 (3H; m); 7,81-7,83 (1H; m); 7,88 (2H; d; J = 7,44 Hz); 8,34 (1H; d; J = 7,0 Hz); 8,34 (1H; s. a.); 10,21 (1H, s); 11,13 (1H; s).

Intermedio 131**2-((5-bromo-3-formilpiridin-2-il)tio)bencilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo**



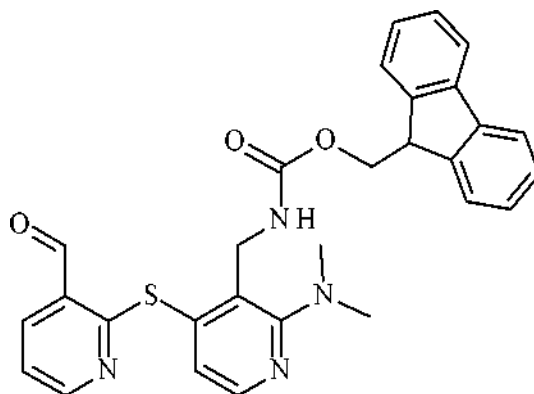
Se preparó este material de forma análoga al intermedio 125 comenzando a partir de 5-bromo-2-cloro-piridina-3-carbaldehído y tiosalicilato de metilo, excepto para la etapa final que se realizó como sigue.

A una solución de N-[[2-[(5-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (800 mg, 1,36 mmol) en acetona (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió p-toluensulfonato de piridinio (204,62 mg, 0,810 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 25 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó el residuo con agua (20 ml), se desactivó con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa al 5 % (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-8 %) como disolvente de elución para dar N-[[2-[(5-bromo-3-formil-2-piridil]sulfanil]fenil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (120 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL-EM: 545,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,19 (3H, d, *J* = 5,8 Hz), 4,30 (2H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,34 (4H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,42 (2H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,49 (2H, dd, *J* = 12,8, 7,1 Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,75 (1H, t, *J* = 5,8 Hz), 7,89 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,58 (2H, s), 10,13 (1H, s).

Intermedio 132

((2-(dimetilamino)-4-((3-formilpiridin-2-il)tio)piridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



A una solución agitada de ácido 2-mercaptopyridínico (10 g, 64,45 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,49 ml, 6,44 mmol) a 0 °C y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 24 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, a continuación, se añadieron DMF (100 ml) y carbonato de potasio (8,91 g, 64,45 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente yodometano (12,04 ml, 193,34 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió una solución de ácido acético (13 ml) en agua (150 ml) lentamente y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 6 h. Se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con agua (3x70 ml) seguido de hexano (3x30 ml), se secó a vacío para dar 2-[(3-metoxycarbonil-2-piridil)disulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (8,24 g, bruto) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. CL-EM: 336,6 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[(3-metoxycarbonil-2-piridil)disulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (8,2 g, 24,38 mmol)

en 1,4-dioxano (34 ml) se le añadieron trifenilfosfina (8,95 g, 34,13 mmol) y agua (18 ml) sucesivamente a 25 °C y se calentó a 65 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo así obtenido con EtOH (85 ml) y se calentó a 75 °C durante 15 min. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C seguido lentamente de hasta 0 °C por 4 h. A continuación, se recogió el sólido por filtración y se secó bien a vacío para dar 2-sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (7,54 g, 69,17 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo. CL-EM: 170,1 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 4,73 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió carbonato de potasio (1306,91 mg, 9,46 mmol) a 0 °C en porciones y se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió lentamente 2-cloro-4-fluoro-piridina-3-carbaldehído (829,81 mg, 5,2 mmol) en DMF (2 ml) a la misma temperatura y lentamente se dejó alcanzar 25 °C y se agitó durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se desactivó con ácido acético (0,5 ml), seguido de agua (12 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se recogió por filtración el sólido amarillo así precipitado, se lavó con n-hexano y a continuación, se secó a vacío para dar 2-[(2-cloro-3-formil-4-piridil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,05 g, 71,93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL-EM: 308,8 [M+H]⁺.

En un tubo sellado, a una solución agitada de 2-[(2-cloro-3-formil-4-piridil)sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,24 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 16,19 ml, 32,39 mmol) y se calentó a 120 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo en n-hexano (0-30 %) como disolvente de elución para dar 2-[[2-(dimetilamino)-3-formil-4-piridil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (930 mg, 90,47 %) como un sólido amarillo. CL-EM: 317,8 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[[2-(dimetilamino)-3-formil-4-piridil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (910 mg, 2,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (347,53 mg, 2,87 mmol) y etóxido de titanio(IV) (1,8 ml, 8,6 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se desactivó la mezcla de reacción con salmuera (30 ml), se añadió acetato de etilo (50 ml) y se filtró. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano (0-20 %) como disolvente de elución para dar 2-[[3-[(E)-*tert*-butil-sulfoniliminometil]-2-(dimetilamino)-4-piridil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (1,22 g, bruto, mezcla de éster etílico e isopropílico) como un líquido viscoso marrón que se usó sin purificación adicional. CL-EM: 434,6, 448,6 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 2-[[3-[(E)-*tert*-butil-sulfoniliminometil]-2-(dimetilamino)-4-piridil]sulfanil]piridina-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 2,76 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 2,7 ml, 5,52 mmol) a 0 °C. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente 25 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con solución de sulfato de sodio saturada acuosa (25 ml), se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. A continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar N-[[2-(dimetilamino)-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-piridil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1,01 g, bruta) como un líquido marrón claro, que se usó sin purificación adicional. CL-EM: 394,8 [M+H]⁺.

A una solución agitada de N-[[2-(dimetilamino)-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-piridil]metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (1 g, 2,53 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (15,0 ml) a 0 °C. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar clorhidrato de [2-[[3-(aminometil)-2-(dimetilamino)-4-piridil]sulfanil]-3-piridil]metanol (805 mg, bruto) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional. CL-EM: 291,2 [M+H]⁺.

A una solución agitada de clorhidrato de [2-[[3-(aminometil)-2-(dimetilamino)-4-piridil]sulfanil]-3-piridil]metanol (800 mg, 2,45 mmol) en NaHCO₃ al 5 % acuoso (15,0 ml, 2,45 mmol) se le añadió Fmoc-OSu (825,68 mg, 2,45 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por trituración con acetato de etilo al 30 % en n-hexano para dar N-[[2-(dimetilamino)-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (680 mg, 46 % de rendimiento en 4 etapas) como un sólido blanco. CL-EM: 512,8 [M+H]⁺.

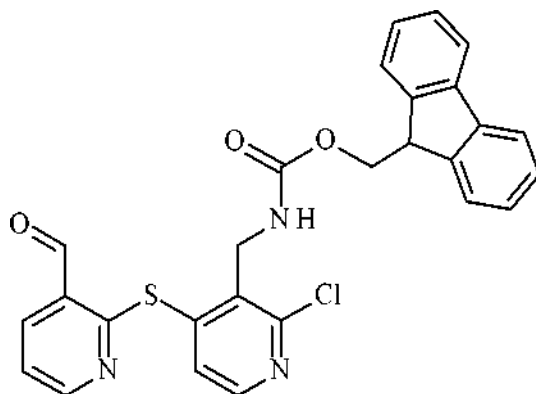
A una solución agitada de N-[[2-(dimetilamino)-4-[[3-(hidroximetil)-2-piridil]sulfanil]-3-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (500 mg, 0,980 mmol) en diclorometano (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió óxido de manganeso(IV) (1695,93 mg, 19,51 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto así obtenido por trituración con acetato de etilo al 20 % en n-hexano para dar N-[[2-(dimetilamino)-4-[[3-formil-2-piridil]sulfanil]-3-piridil]metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (247,7 mg, 49,74 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM: 330,1 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,83 (6H, s), 4,19 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,23 (2H, d, *J* = 6,9 Hz), 4,28 (2H, d, *J* =

3,9 Hz), 6,92 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,30 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,36 - 7,48 (3H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,66 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,28 - 8,35 (1H, m), 8,53 (1H, dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz), 10,19 (1H, s).

5 Intermedio 133

((2-cloro-4-((3-formilpiridin-2-il)tio)piridin-3-il)metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



10 A una solución agitada de ácido 2-mercaptopiridínico (10 g, 64,45 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,49 ml, 6,44 mmol) a 0 °C y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 24 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, a continuación, se añadieron DMF (100 ml) y carbonato de potasio (8,91 g, 64,45 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente yodometano (12,04 ml, 193,34 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió lentamente una solución de ácido acético (13 ml) en agua (150 ml) y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 6 h. Se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con agua (3x70 ml) seguido de hexano (3x30 ml), se secó a vacío para dar 2-[(3-metoxycarbonil-2-piridil)disulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (8,24 g, 15
bruto) como un sólido blanco. CL-EM: 336,6 [M+H]⁺.

20 A una solución agitada de 2-[(3-metoxycarbonil-2-piridil)disulfanil]piridina-3-carboxilato de metilo (8,2 g, 24,38 mmol) en 1,4-dioxano (34 ml) se le añadieron trifetilfosfina (8,95 g, 34,13 mmol) y agua (18 ml) sucesivamente a 25 °C y se calentó a 65 °C durante 16 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó el residuo así obtenido con EtOH (85 ml) y se calentó a 75 °C durante 15 min. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C seguido lentamente de hasta 0 °C por 4 h. A continuación, se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío para dar 2-sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo (7,54 g, 69,17 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido 25
amarillo. CL-EM: 170,1 [M+H]⁺.

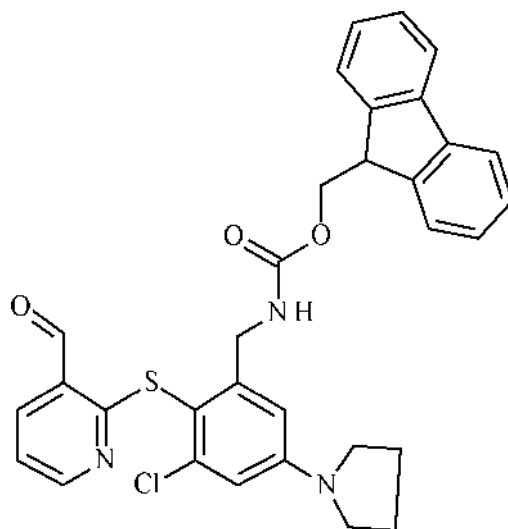
30 A continuación, se preparó el compuesto del título de forma análoga al intermedio 63 comenzando a partir de 2-cloro-4-fluoro-piridina-3-carbaldehído y 2-sulfanilpiridina-3-carboxilato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (655 mg). EM ESI (m/z): 502,0 [(M+H)⁺]

35 RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,18 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,24 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,37 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,31 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,40 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,4, 5,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,67 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,35 - 8,39 (2H, m), 8,52 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 10,18 (1H, s).

Intermedio 134

N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

40



A una solución agitada de N-({5-bromo-2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-clorofenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 0,867 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron pirrolidina (73,955 mg, 1,04 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (224,844 mg, 2,34 mmol) y se desgasificó en atmósfera de argón durante 5 min. A continuación, se le añadieron 2-di*tert*-butilfosfinobifenilo (23,272 mg, 0,078 mmol) y Pd(dba)₂ (39,861 mg, 0,069 mmol) y se calentó hasta 110 °C durante 16 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite y se evaporó el filtrado bajo presión reducida para obtener N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, bruta) como un sólido blanquecino; que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 584,3 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-({2-[(3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-2-il)sulfanil]-3-cloro-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg, 1,058 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se evaporó la masa de reacción bajo presión reducida para obtener (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol como sal HCl (350 mg, bruto) como un sólido blanquecino que se usó directamente para la siguiente etapa. CL-EM: 349,8 [M+H]⁺

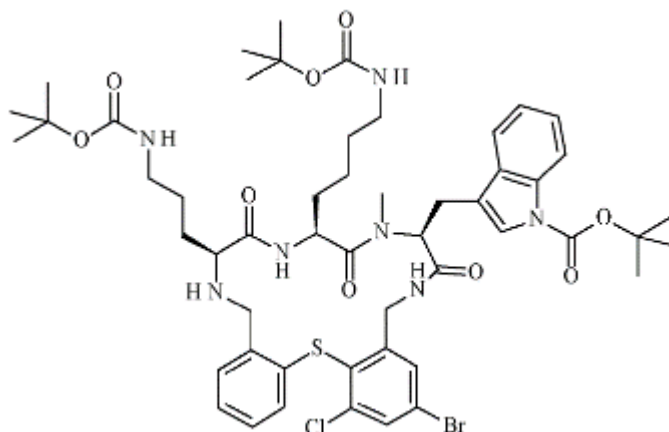
A una suspensión agitada de la sal HCl de (2-{[2-(aminometil)-6-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]sulfanil}piridin-3-il)metanol (1,0 g, 2,865 mmol) en NaHCO₃ al 5 % (10 ml) se le añadió Fmoc-OSu (966 mg, 2,865 mmol) en dioxano (10 ml) a 25 °C y se agitó la masa de reacción a la misma temperatura durante 16 h. A continuación, se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica separada con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para obtener N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, bruto) como un sólido blanquecino; que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 571,8 [M+H]⁺

A una solución agitada de N-[(3-cloro-2-{[3-(hidroximetil)piridin-2-il]sulfanil]-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,1 g, 1,926 mmol) en DCM/THF (1:1, 20 ml) se le añadió MnO₂ (2,512 g, 28,897 mmol) y se agitó la masa de reacción a 25 °C durante 2 h. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celite; se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna CombiFlash (40 g; EtOAc al 40-80 %/hexanos) para dar una mezcla impura que se purificó finalmente por prep-HPLC de fase inversa para dar N-({3-cloro-2-[(3-formilpiridin-2-il)sulfanil]-5-(pirrolidin-1-il)fenil}metil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (150 mg, 10 %, 4 etapas) como un sólido blanquecino. CL-EM: 570,0 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,90-1,95 (4H, m), 3,23 (4H, m), 4,20-4,27 (5H, m), 6,51 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,30-7,32 (3H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,68 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,70 (1H, m), 7,90 (2H, d, J=7,12 Hz), 8,31 (1H, m), 8,4 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Intermedio 135

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[(12*S*,15*S*,18*S*)-15-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-butyl)-18-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-6-bromo-4-cloro-13-metil-11,14,17-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraazatriciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ilmetil]-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 135 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

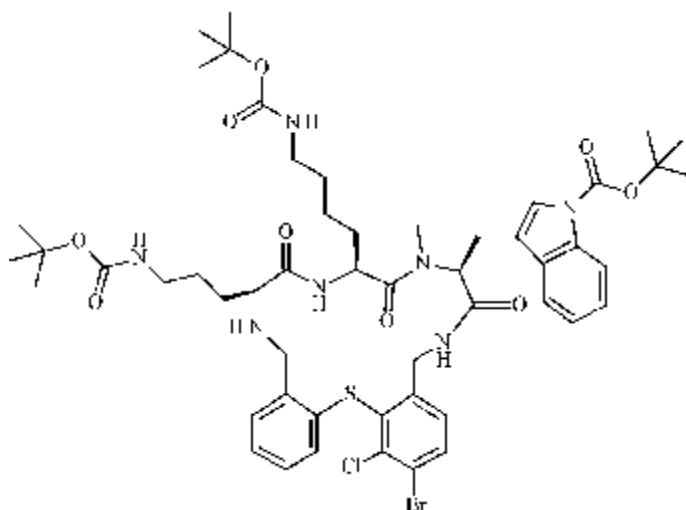
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 89

EM (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermedio 136

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-*tert*-butoxycarbonilamino-butyl)-18-(3-*tert*-butoxycarbonilamino-propil)-5-bromo-4-cloro-13-metil-11,14,17-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraazatriciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ilmetil]-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 136 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

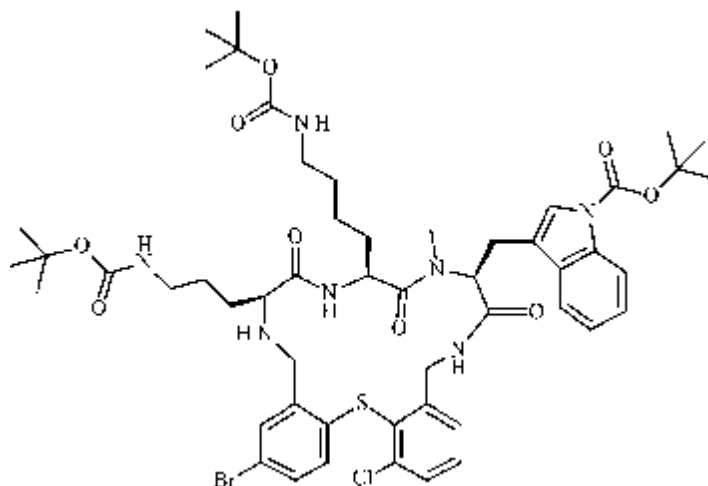
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 100

EM (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermedio 137

Éster *tert*-butilico del ácido 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)-18-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-23-bromo-4-cloro-13-metil-11,14,17-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ilmetil]-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 137 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

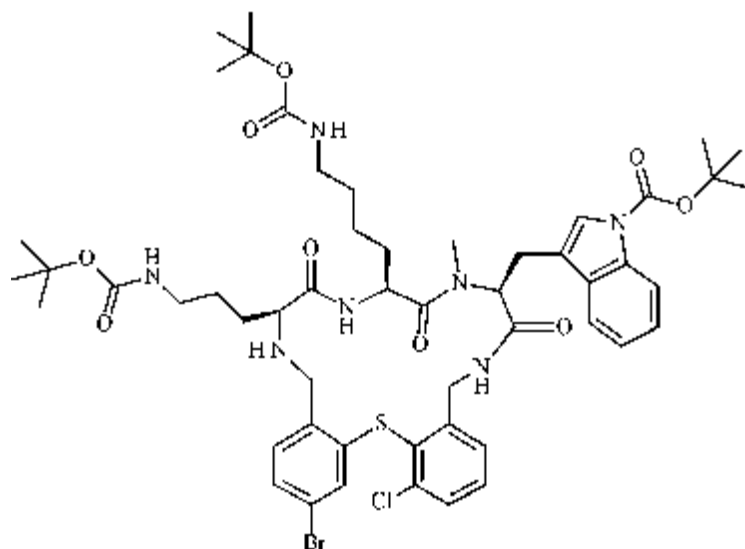
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 115

EM (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,5

Intermedio 138

Éster *tert*-butilico del ácido 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)-18-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-24-bromo-4-cloro-13-metil-11,14,17-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ilmetil]-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 138 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

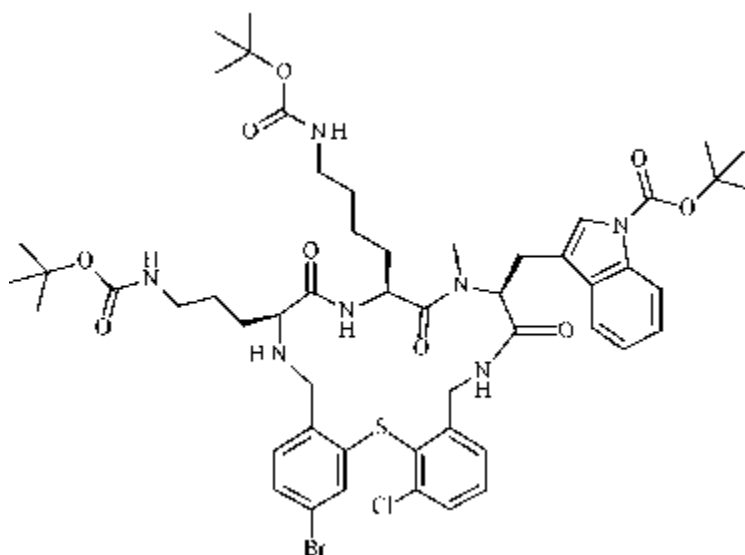
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 120

EM (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,6

Intermedio 138

Éster *tert*-butilico del ácido 3-[(12*S*,15*S*,18*S*)-15-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-butil)-18-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-24-bromo-4-cloro-13-metil-11,14,17-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraazatriciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ilmetil]-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 138 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero

se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

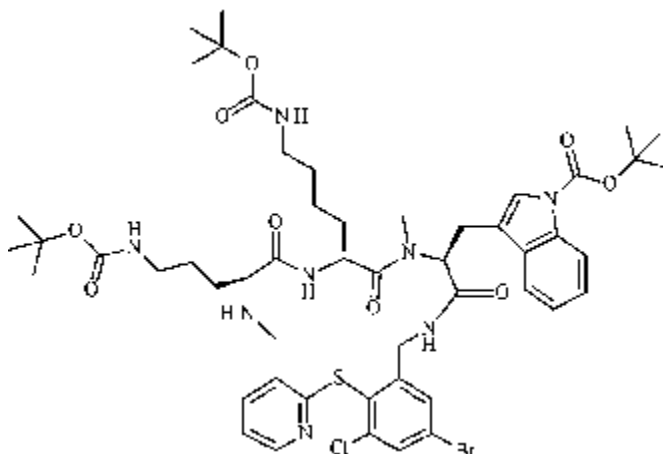
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 120

EM (M+H)⁺: esperado 1082,37; observado 1082,6

Intermedio 139

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidro-12-metil-13-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-18-[2-(4-metil-1-piperacil)-4-piridinil]pirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el intermedio 138 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

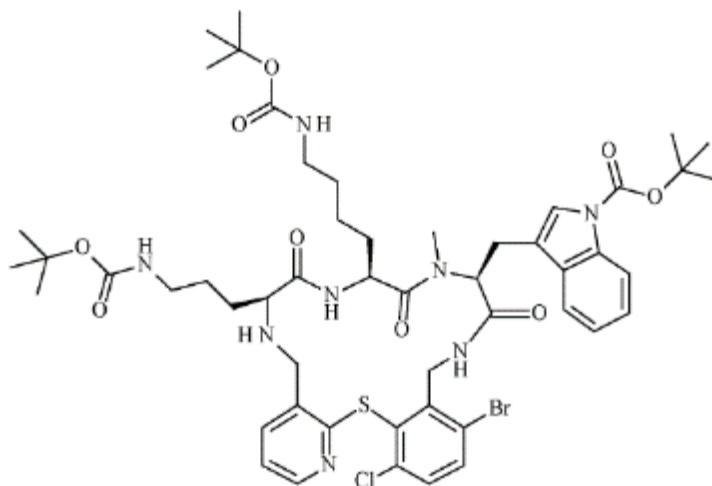
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 60

EM (M+H)⁺: esperado 1083,3; observado 1084,5

Intermedio 140

Éster 3-[[[(7S,10S,13S)-17-bromo-20-cloro-10-[4-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]butil]-7-[3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]propil]-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-12-metil-8,11,14-trioxopirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-13-il]metil]-1,1-dimetiletilico del ácido 1H-indol-1-carboxílico



Se preparó el intermedio 140 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos, pero se mantuvieron intactos los grupos protectores BOC (sin desprotección con TFA) usando los siguientes materiales de

Aminoácidos:

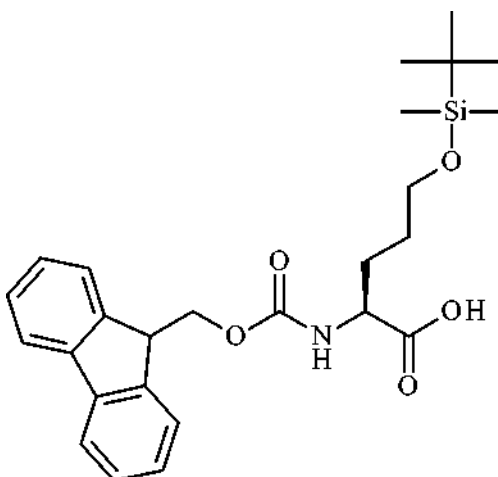
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 59

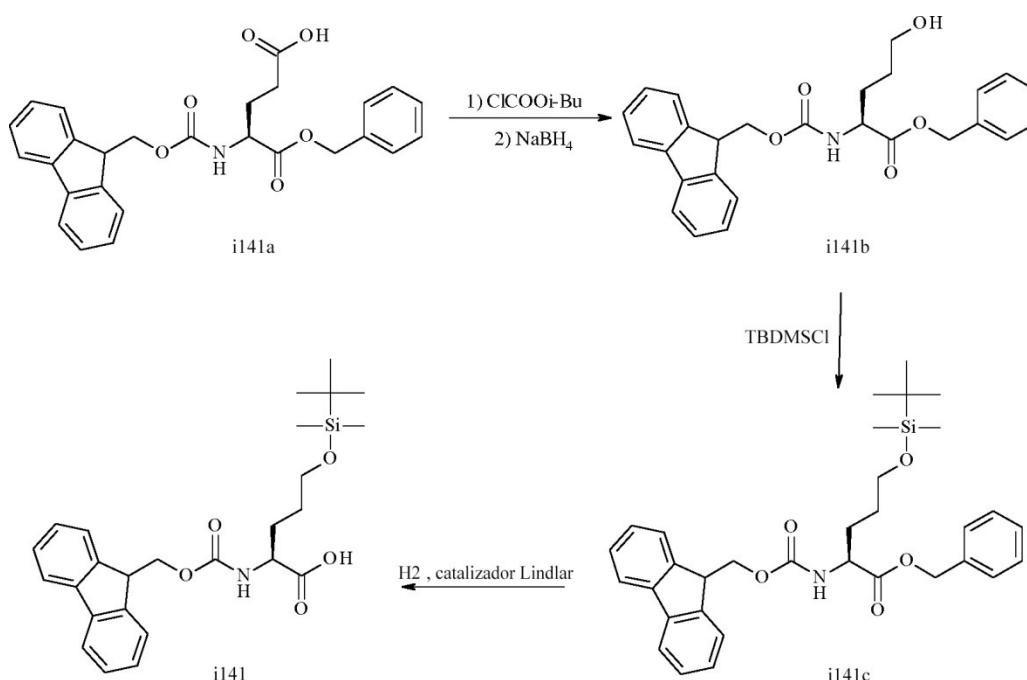
EM (M+H)⁺: esperado 1083,3; observado 1084,5

Intermedio 141

Ácido (2S)-5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanoico



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



Etap 1: preparación de (2S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-hidroxi-pentanoato de bencilo (compuesto i141b)

A una mezcla de ácido (4S)-5-benciloxi-4-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-oxo-pentanoico (i141a, 1,84 g, 4 mmol) y 4-metilmorfolina (607 mg, 0,66 ml, 6 mmol) en THF seco (20 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota carbonocloridato de isobutilo (660 mg, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -10 °C durante 2 horas, a continuación, se vertió en una mezcla de NaBH₄ (460 mg, 12 mmol) y hielo (10 g) y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con agua enfriada en hielo, y se extrajo dos veces con EA. Se secó y concentró la fase orgánica combinada. Se purificó el residuo por columna en gel de sílice para dar el compuesto i141b (1,34 g). EM (M+H⁺): 446.

Etap 2: preparación de (2S)-5-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoato de bencilo (compuesto i141c)

A una mezcla de (2S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-hidroxi-pentanoato de bencilo (compuesto i141b, 1,34 g, 3 mmol) e imidazol (610 mg, 9 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió una solución de *tert*-butilclorodimetilsilano (540 mg, 3,6 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación se concentró. Se disolvió el residuo en PE/EA=5/1, y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo por columna en gel de sílice para dar el compuesto i141c (1,3 g). EM (M+H⁺): 560.

Etap 3: preparación de ácido (2S)-5-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoico (intermedio i141)

A una solución de (2S)-5-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoato de bencilo (compuesto i141c, 1,3 g, 2,3 mmol) en EtOH/*i*-PrOH/H₂O=89/5/6 (15 ml) se le añadió catalizador Lindlar (Aldrich, 390 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C bajo un globo de H₂ durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. Se trató el filtrado con solución de HCl acuosa (1 N) hasta pH=6 y se concentró. Se recogió el residuo en EA, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar compuesto bruto i141 (1,0 g). EM (M+H⁺): 470.

Procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos

1. Síntesis de péptidos en fase sólida

Se sintetizó la secuencia tripeptídica manualmente por medio de protocolos de síntesis en fase sólida del estado de la técnica (química de Fmoc) como se hace referencia en el ejemplo: Kates y Albericio, Eds., "Solid Phase Synthesis: A practical guide", Marcel Decker, New York, Basel, 2000.

Se usó resina de cloruro de 2-cloro-tritilo (1,6 meq/g, malla 100-200) como soporte sólido. Se cargó esta resina con 0,6 eq de aminoácido y 8 eq de DIPEA en DCM seco durante la noche a t.a. Después de un lavado exhaustivo con DMF y DCM, se escindió el grupo Fmoc con una mezcla de piperidina al 50 % en DCM/DMF (1:1) en DMF (recién

preparada) durante 30 min a t.a. Después de lavado con DMF, DCM y MeOH se secó la resina a vacío a t.a. durante la noche. Se determinó la carga de la resina por medio del incremento de peso.

Se acopló el segundo aminoácido con 4 eq de reactivo de Mukaiyama como reactivo de acoplamiento, 6 eq de DIPEA en DMF/DCM (1:1) durante la noche a t.a. Se lavó exhaustivamente la resina con DMF y DCM y se controló la tasa de acoplamiento por una escisión de prueba.

Se escindió el grupo Fmoc del dipéptido con una mezcla de piperidina al 50 % (25 %)/DCM (25 %) en DMF durante un máximo de 5 min seguido de lavados con DMF y DCM. Se controlaron de nuevo las tasas de escisión por escisión de prueba.

Se acopló el tercer aminoácido usando un exceso de 4 eq usando 4 eq de HATU como reactivo de acoplamiento y 6 eq de DIPEA. Se lograron los acoplamientos completos a t.a. durante 2-4 horas con la tasa de acoplamiento controlada de nuevo por una escisión de prueba.

Se escindió el grupo Fmoc del tripéptido con una mezcla de piperidina al 20 % en DMF durante 2 x 15-20 min a t.a. seguido de lavados con DMF y DCM (escisión de prueba).

N-metilación en microesferas:

En caso de que los aminoácidos N-metilados no estuvieran disponibles comercialmente, se alquilaron en la fase sólida como sigue:

- Se hinchó la resina en THF (alrededor de 10 ml/g de resina). Se añadieron 12 eq de DIPEA y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 15 min. Se añadieron 3 eq de cloruro de 2-nitrobenceno-1-1sulfonilo y se agitó la resina a t.a. durante la noche. A continuación, se drenó la resina, se lavó con DCM y DMF. Se controló la tasa de acoplamiento por medio de una escisión de prueba.

- Para la segunda etapa, se suspendió la resina en DMF, se añadieron 12 eq de MTBD (7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 10 min. A continuación, se añadieron 3 eq de 4-nitrobenzenosulfonato de metilo y se agitó la suspensión a t.a. Después de 30 min se drenó la resina y se lavó con DMF y DCM. Se controló la tasa de acoplamiento por medio de una escisión de prueba.

- Para el retiro del grupo protector 2-nitrobenceno-1-1sulfonamida, se suspendió la resina en DMF, se añadieron 12 eq de DBU, se agitó la suspensión durante 5 min, a continuación se añadieron 12 eq de mercaptoetanol y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se drenó la resina y se lavó con DMF y DCM. Se controló la tasa de desprotección por medio de una escisión de prueba.

2. Aminación reductora:

Se lavó la resina con tripéptido con DCM, se disolvió el intermedio correspondiente en una mezcla de NMP/TMOF/AcOH (49,7/49,7/0,6) y se añadió la solución a la resina. Se agitó la mezcla a t.a. durante de 30 min hasta 3 h, a continuación se añadieron 10 eq de NaCNBH₃ y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Finalmente, se lavó la resina con DMF, DCM, MeOH/DCM (1:1) y DMF.

Se escindió el grupo Fmoc en el tercer aminoácido con una mezcla de piperidina al 20 % en DMF durante 2x 15-20 min a t.a. seguido de lavados con DMF y DCM (escisión de prueba).

3. Escisión:

Se añadió un combinado de escisión de HFIP al 20 % en DCM a la resina y se agitó la mezcla durante 2 h a t.a. Se separó por filtración la resina y se evaporó la solución hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua/acetonitrilo y se liofilizó.

4. Ciclación:

Se cicló el compuesto lineal bruto obtenido disolviendo el polvo en DMF. Se añadieron 1,2 eq de HATU y 5 eq de DIPEA y se agitó la mezcla de reacción a t.a. Se vigiló el avance de la reacción por HPLC. Después de la finalización, se evaporó el disolvente, se recogió el residuo resultante en agua/acetonitrilo (1:1) y se liofilizó.

5. Purificación:

Se purificaron los macrociclos peptídicos usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) usando una columna Reprospher 100 C18-TDE (250 x 20 mm, 5 µm de tamaño de partícula) como fase estacionaria y agua/acetonitrilo como eluyente (gradiente 40-100 % de MeCN en 60 min). Se recogieron las fracciones y se analizaron por CL/EM. Se combinaron y liofilizaron las muestras de producto puro. Se obtuvo la identificación del

producto por medio de espectrometría de masas.

6. Desprotección global:

- 5 Se logró la desprotección de BOC final por tratamiento con TFA al 50 % (DCM) durante 2 h a t.a. Se concentró la solución de reacción y se liofilizó el residuo para proporcionar el producto desprotegido como la sal de TFA. Se obtuvieron todos los péptidos como polvos blancos con una pureza >90 %.

10 Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar intermedios de macrociclos peptídicos:

- 15 A una solución de intermedio del macrociclo de bromuro protegido (46,1 μmol , eq: 1) en dioxano (1,2 ml) en un tubo de reacción se le añadió a 22 °C agua (400 μl) seguido de carbonato de sodio (115 μmol , eq: 2,5) y el derivado de ácido borónico (92,3 μmol , eq: 2). Se desgasificó la mezcla burbujeando argón en la mezcla de reacción durante 5 minutos. A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,31 μmol , eq: 0,05), se hizo inerte el tubo, se selló y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 h o hasta conversión completa.

- 20 Se evaporó la mezcla, se trató con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (2x2 ml). Se secaron las capas orgánicas, se evaporó hasta sequedad, se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar el producto puro como un sólido liofilizado.

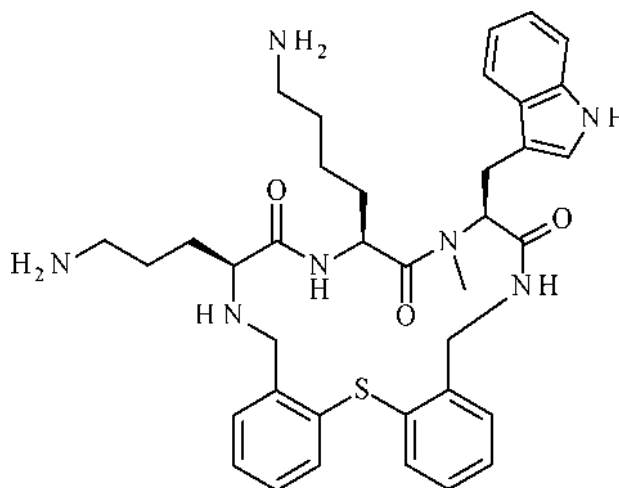
Desprotección de Boc

- 25 A una solución de sólido liofilizado (15 μmol) en DCM (1,6 ml) se le añadió a 22 °C TFA (0,4 ml) (5,22 mmol = alrededor de 350 eq) y se agitó durante 2 h para dar una conversión completa.

Después de un total de 2 h se evaporó la mezcla, se disolvió el residuo en ACN y H₂O (que contenía TFA al 0,1 %), se dejó reposar durante 4 h a 22 °C y se criodesecó/liofilizó para dar el macrociclo peptídico como un sólido liof. blanco.

30 Ejemplo 1

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



- 35 Se preparó el ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

40 Aminoácidos:

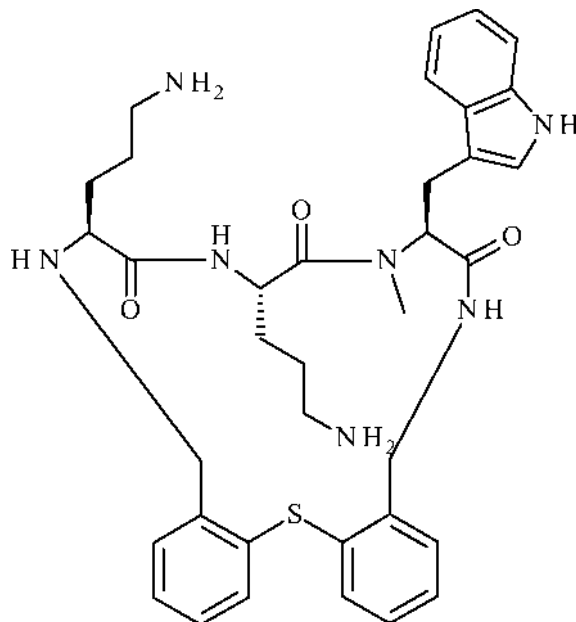
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
- 45 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 696,3; observado 670,3

Ejemplo 2

- 5 **(12S,15S,18S)-15,18-bis-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona**



- 10 Se preparó el ejemplo 2 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

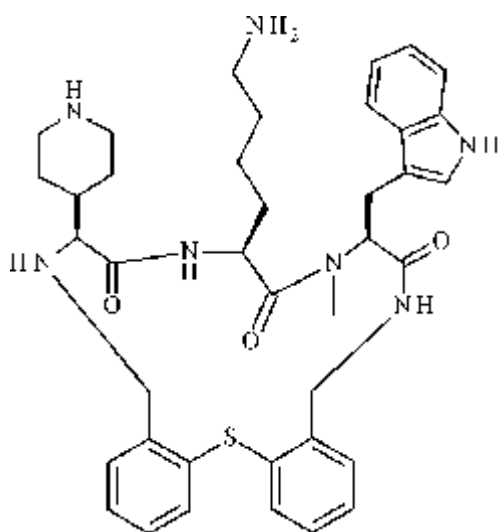
- 15 1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH,
20 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 655,3; observado 656,3

25 Ejemplo 3

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-piperidin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 3 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

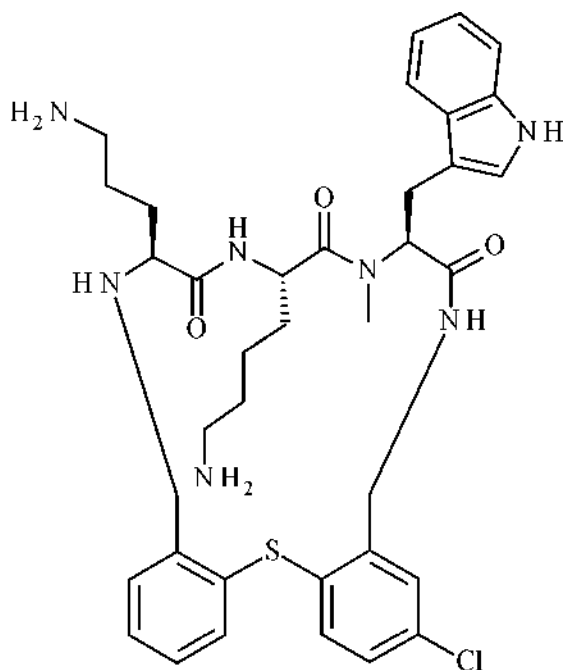
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. ácido 2-(Fmoc-amino)-2-(1-Boc-4-piperidil)acético.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 695,4; observado 696,4

Ejemplo 4

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 4 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

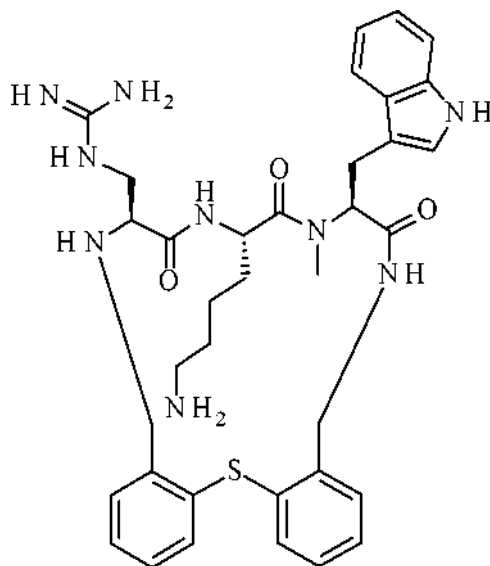
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 3

EM (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Ejemplo 5

N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-guanidina



Se preparó el ejemplo 5 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

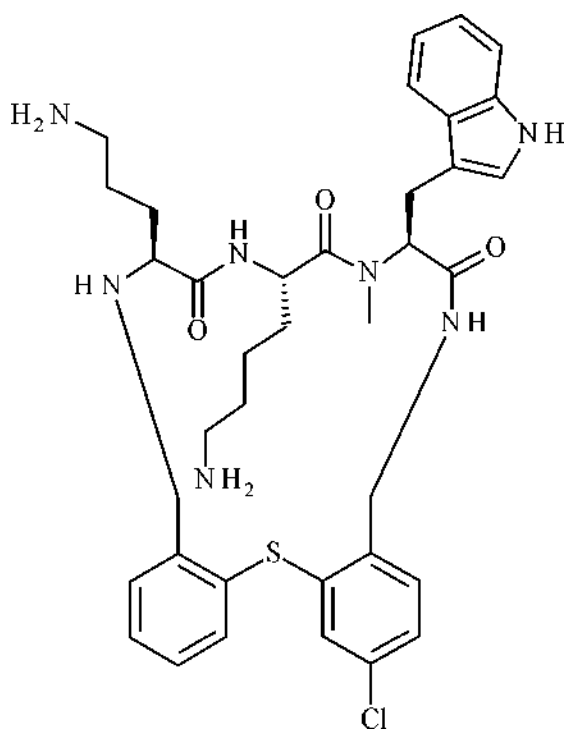
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Agp(Boc₂)-OH.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 683,3; observado 684,3

Ejemplo 6

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 6 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

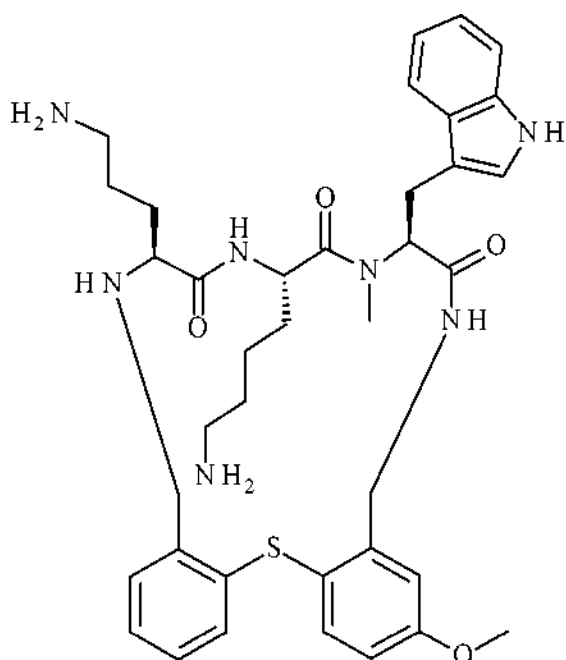
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 2

EM (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Ejemplo 7

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 7 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

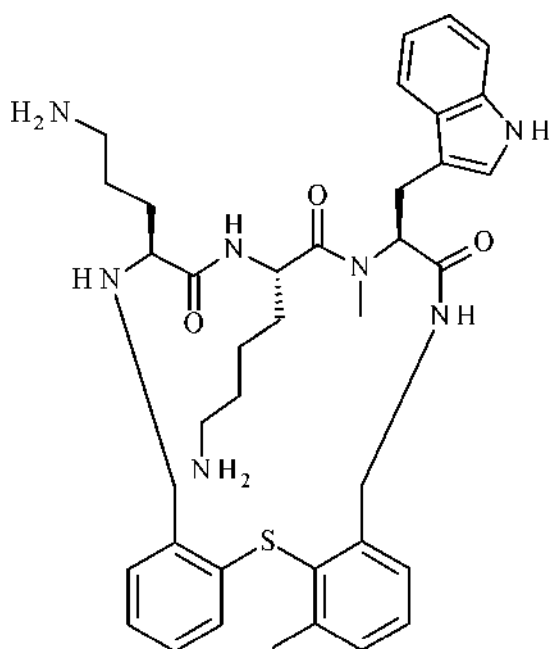
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 5

EM (M+H)⁺: esperado 699,4; observado 700,4

Ejemplo 8

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 8 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

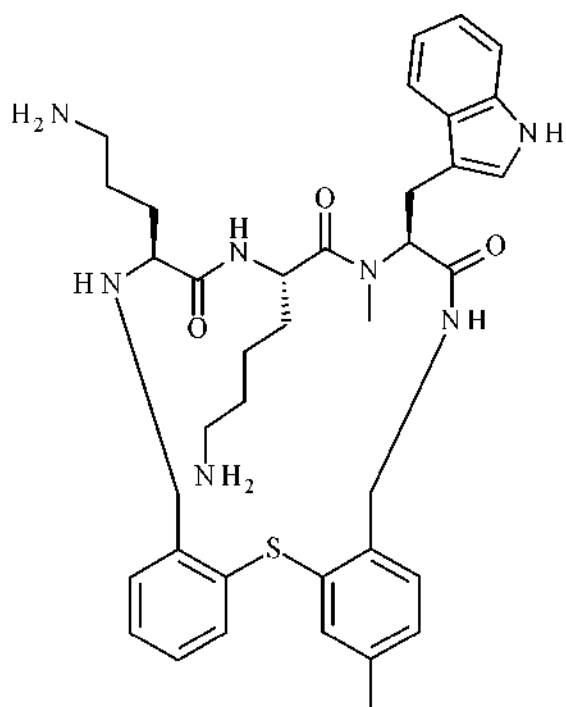
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 6

EM (M+H)⁺: esperado 683,4; observado 684,4

Ejemplo 9

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-5,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 9 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

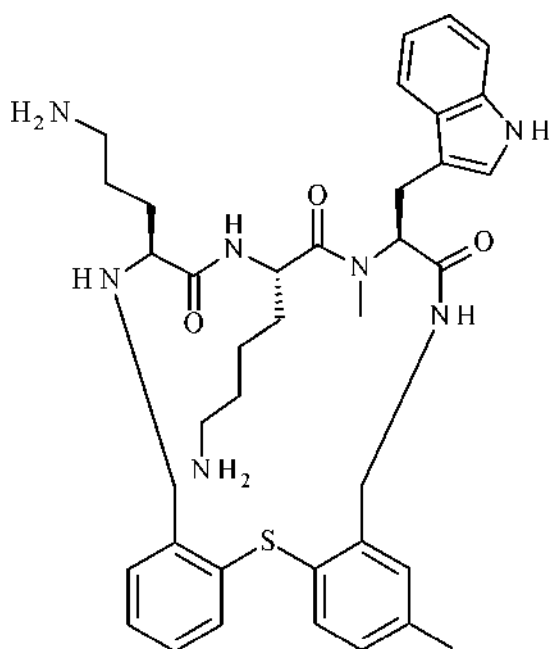
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 7

EM (M+H)⁺: esperado 683,4; observado 684,4

Ejemplo 10

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 10 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

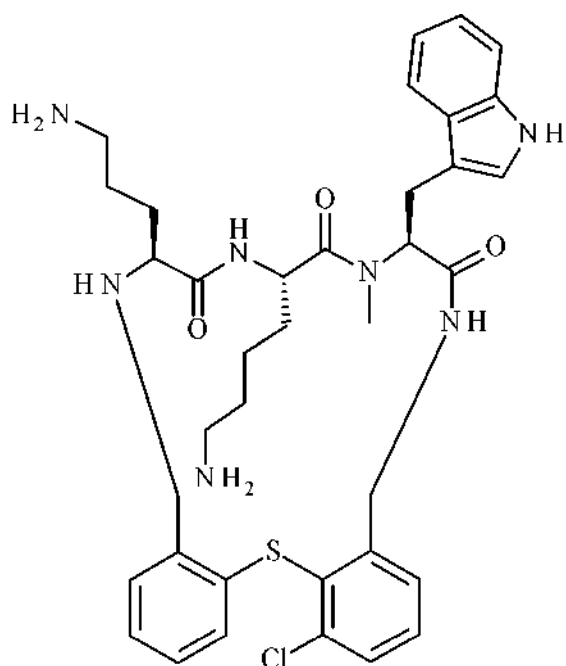
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 8

EM (M+H)⁺: esperado 683,4; observado 684,4

Ejemplo 11

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 11 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

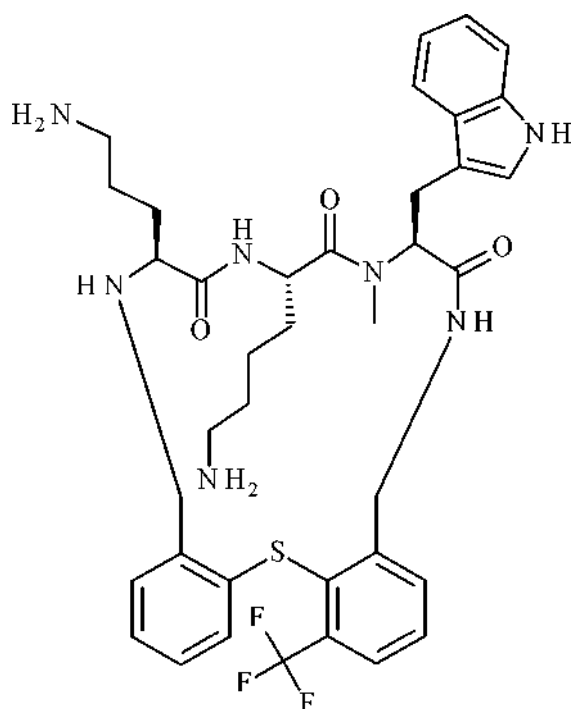
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 1

EM (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 705,2

Ejemplo 12

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 12 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

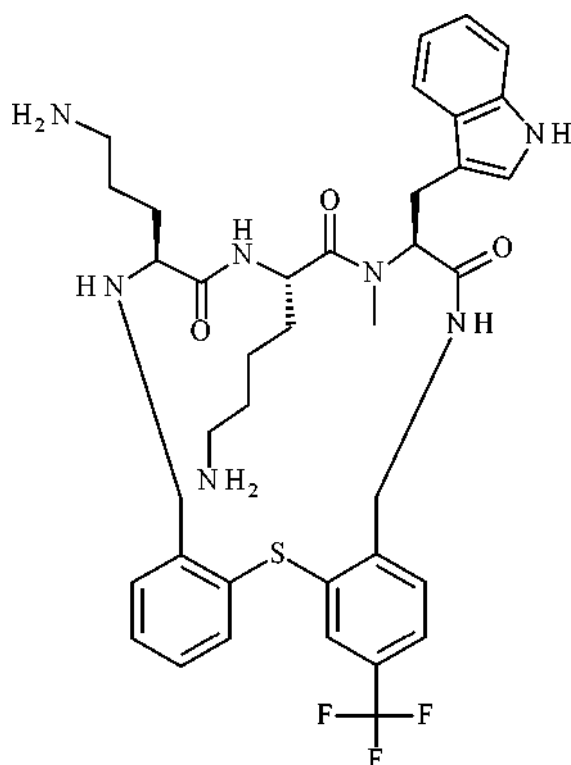
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 9

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,1

Ejemplo 13

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 13 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

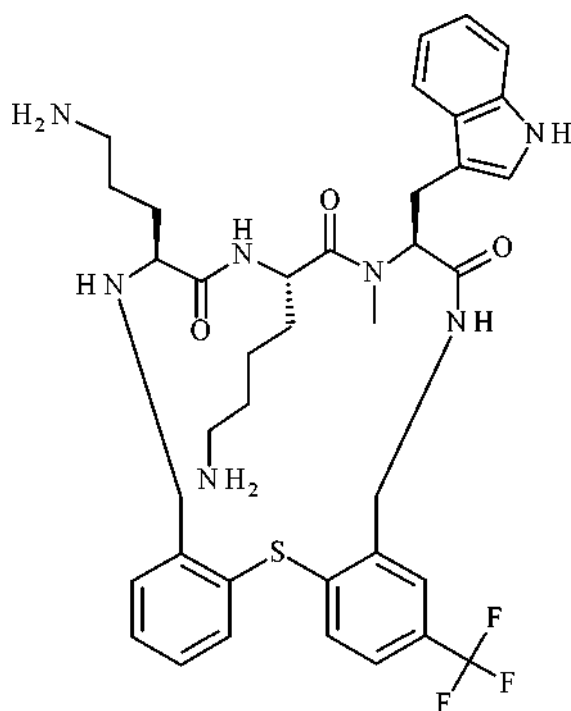
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 10

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,4

Ejemplo 14

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 14 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

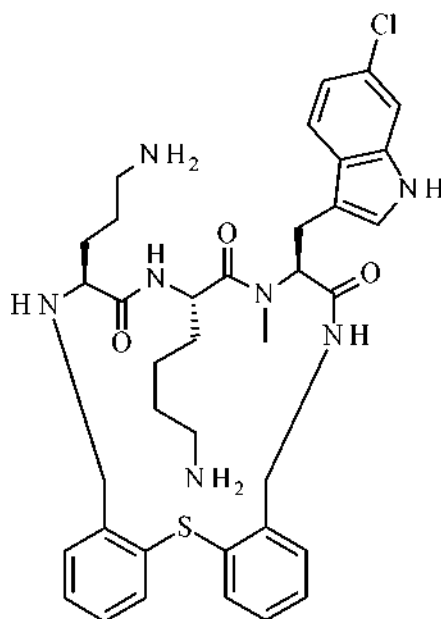
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 11

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,3

Ejemplo 15

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 15 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5

Aminoácidos:

1. Fmoc-L-6-Cl-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,

10

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 4

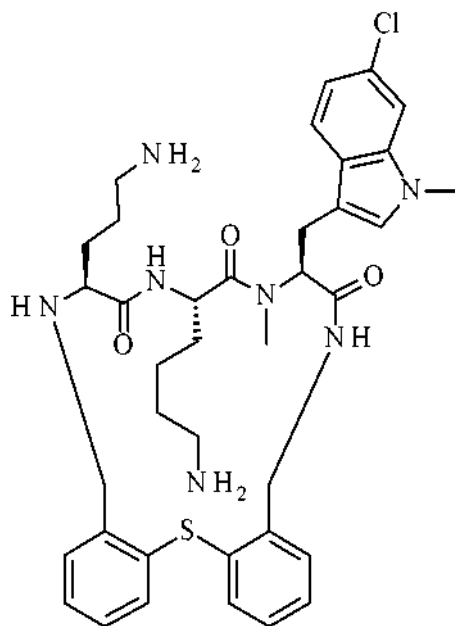
15

EM (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Ejemplo 16

20

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se produjo la N-metilación en el nitrógeno de indol tras la N-alkilación del N alfa de Trp activado. Se aisló el ejemplo 16 a partir de la mezcla bruta del ejemplo 15 usando condiciones de purificación de HPLC estándar.

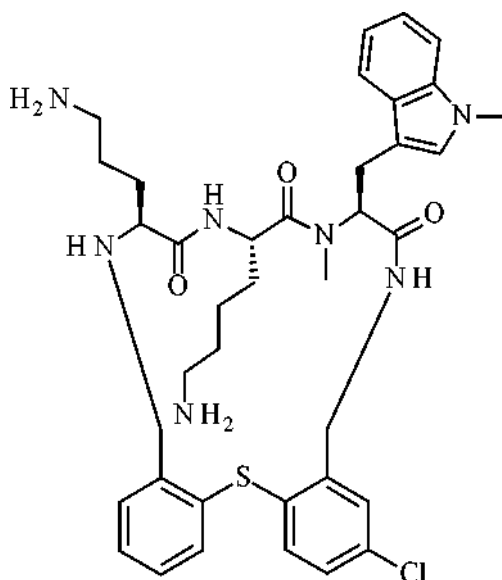
5

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 17

10

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 17 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

20

1. Fmoc-L-Trp(NMe)-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

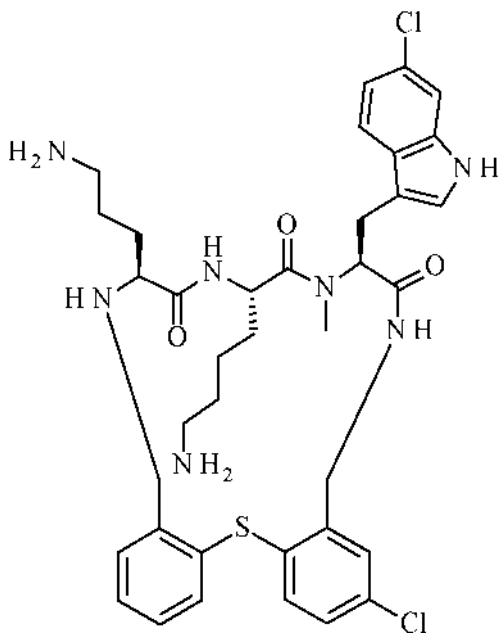
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 3

5 EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 18

10 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-cloro-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona**



15 Se preparó el ejemplo 18 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

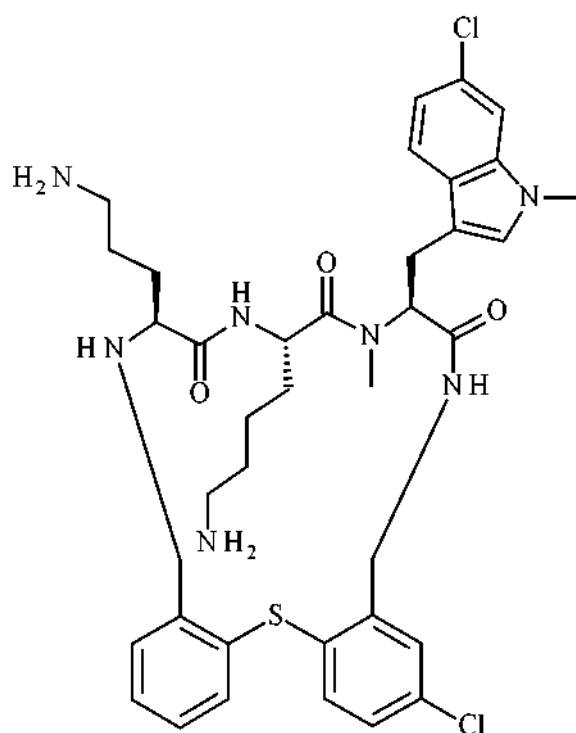
1. Fmoc-L-6-Cl-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

25 Anclaje: intermedio 3

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,3

Ejemplo 19

30 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona**

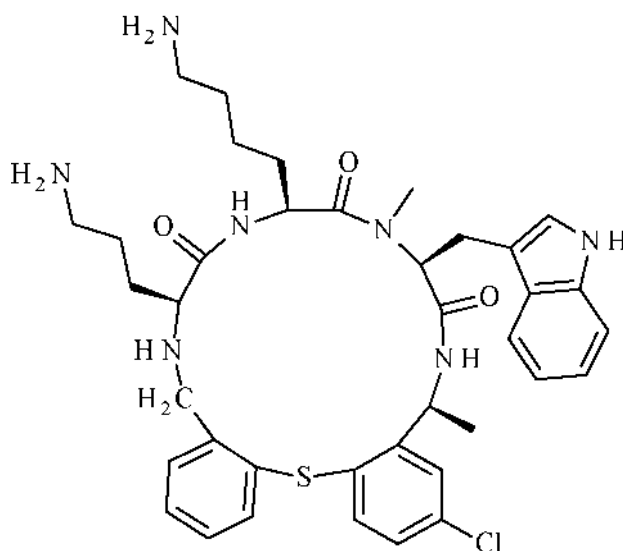


Se produjo la N-metilación en el nitrógeno de indol tras la N-alkilación del N alfa de Trp activado. Se aisló el ejemplo 19 a partir de la mezcla bruta del ejemplo 18 usando condiciones de purificación de HPLC estándar.

EM (M+H)⁺: esperado 751,3; observado 752,3

Ejemplo 20

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 20 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

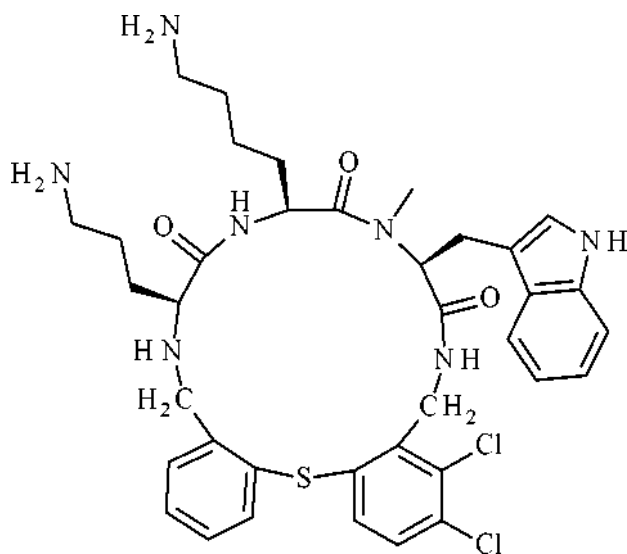
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

5 Anclaje: intermedio 12

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 21

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 21 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

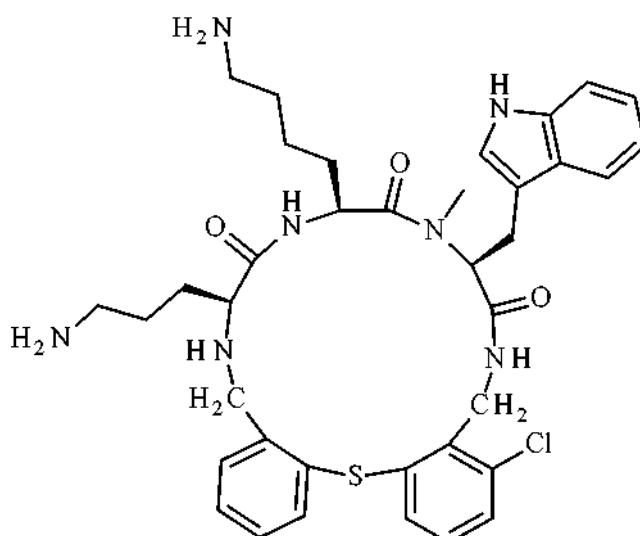
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 14

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,3

Ejemplo 22

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-7-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 22 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

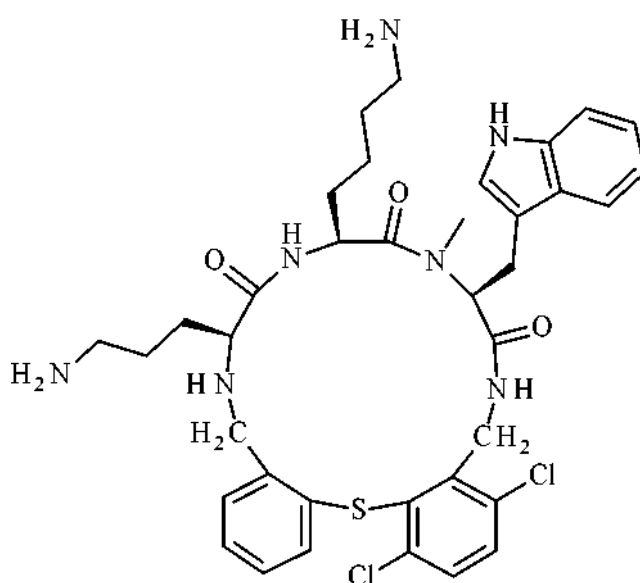
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 15

EM (M+H)⁺: esperado 703,3; observado 704,3

Ejemplo 23

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 23 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

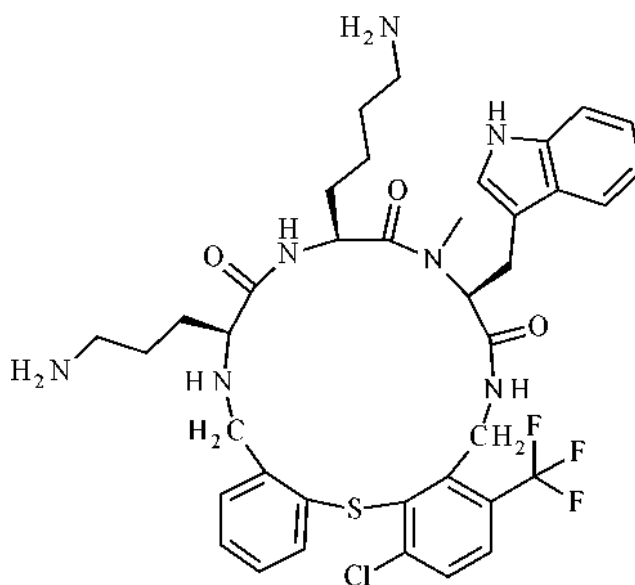
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 13

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,4

Ejemplo 24

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-7-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 24 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

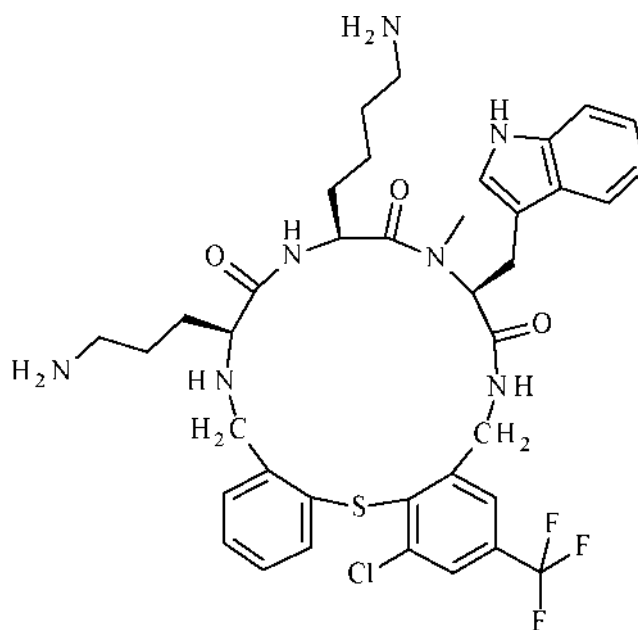
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 16

EM (M+H)⁺: esperado 771,3; observado 772,2

Ejemplo 25

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 25 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

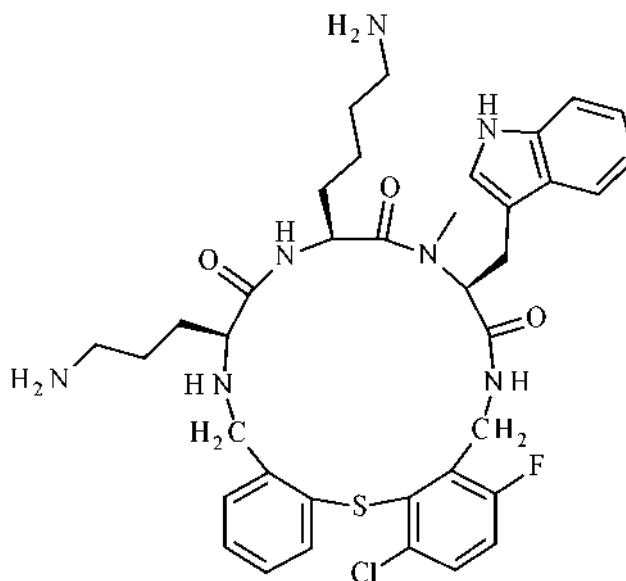
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 21

EM (M+H)⁺: esperado 771,2; observado 772,3

Ejemplo 26

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-7-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 26 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

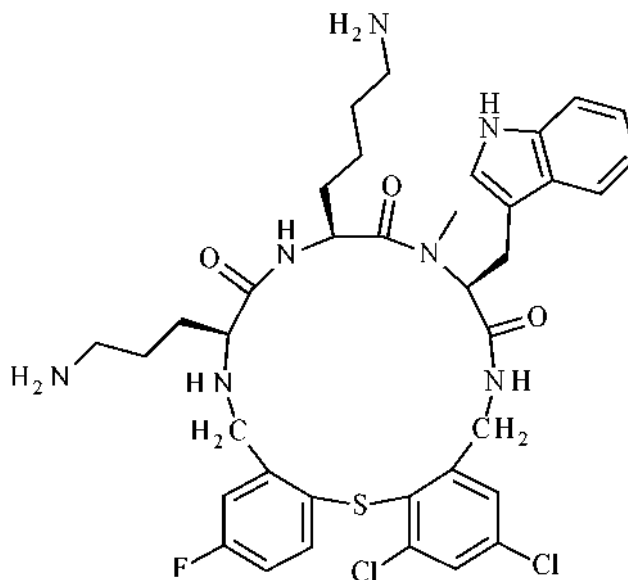
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 22

EM (M+H)⁺: esperado 721,3; observado 722,3

Ejemplo 27

(12S,15S,18S)-15-(4-Amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 27 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

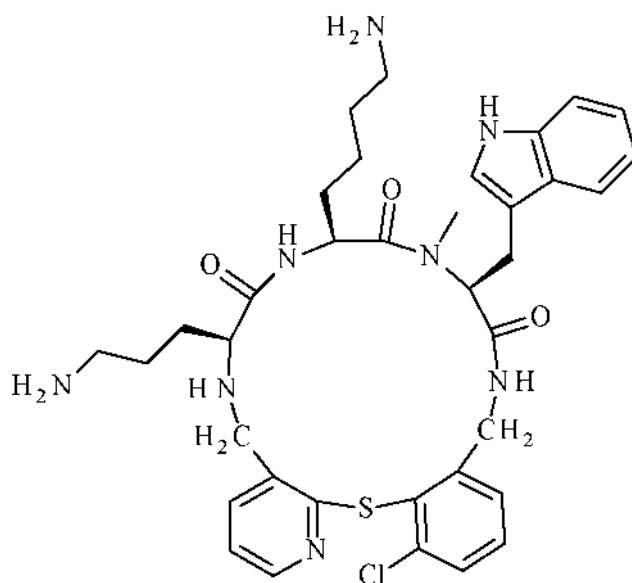
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 26

EM (M+H)⁺: esperado 755,3; observado 756,3

Ejemplo 28

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 28 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

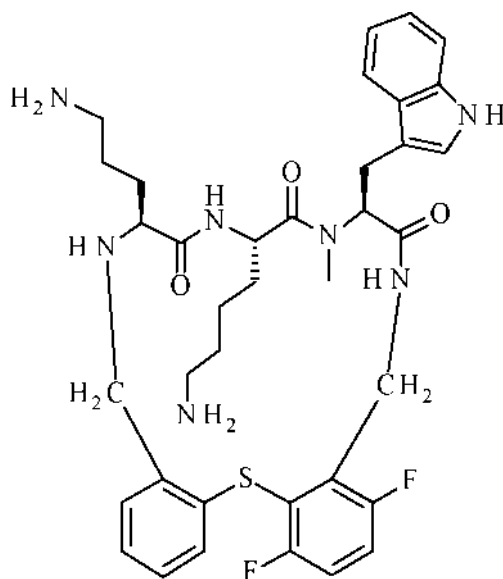
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 54

EM (M+H)⁺: esperado 704,3; observado 705,4

Ejemplo 29

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-difluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 29 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

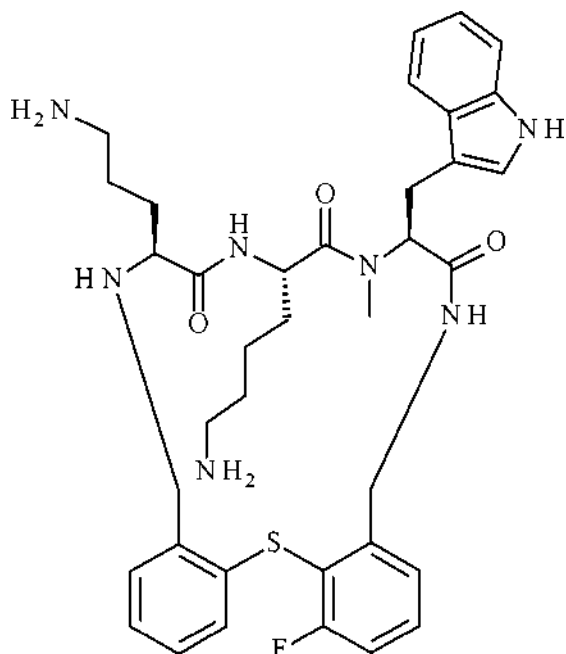
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 17

EM (M+H)⁺: esperado 705,3; observado 706,3

Ejemplo 30

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 30 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

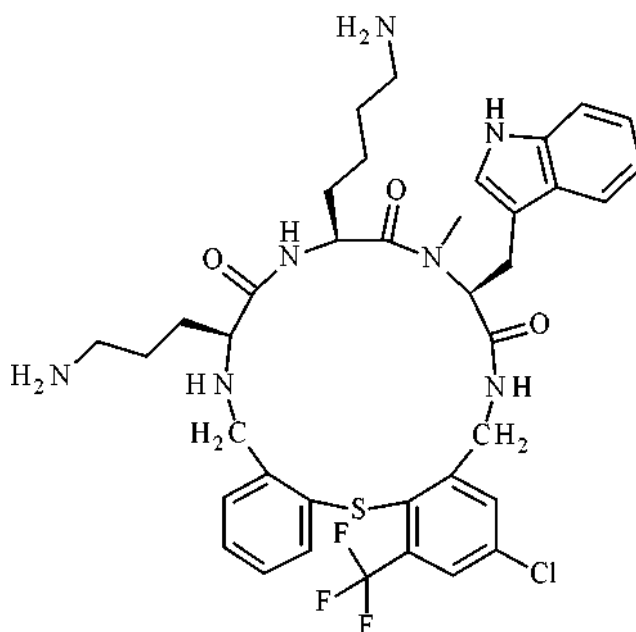
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 19

EM (M+H)⁺: esperado 687,3; observado 688,3

Ejemplo 31

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 31 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

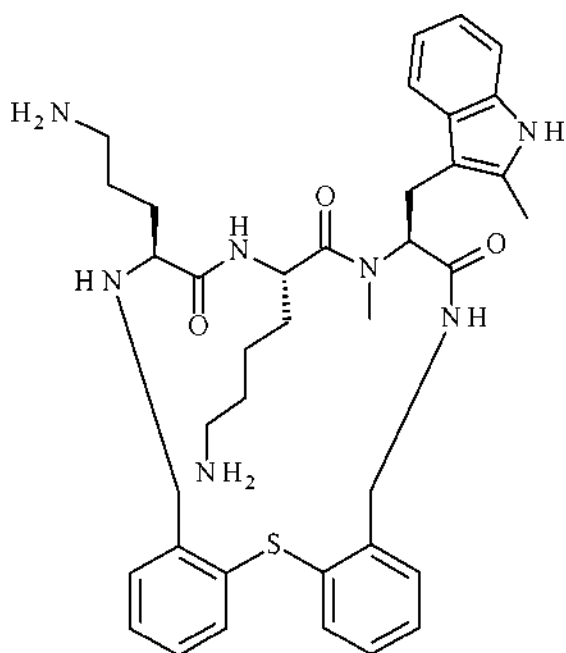
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 20

EM (M+H)⁺: esperado 771,3; observado 772,3

Ejemplo 32

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

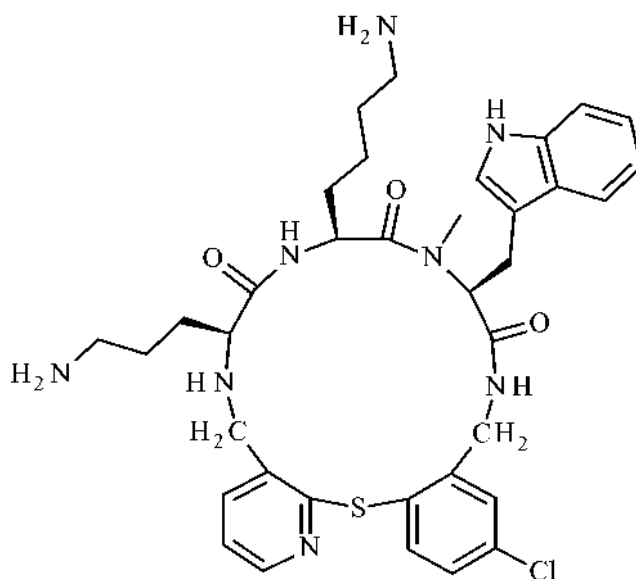
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 683,4; observado 684,4

Ejemplo 33

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 33 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5 Aminoácidos:

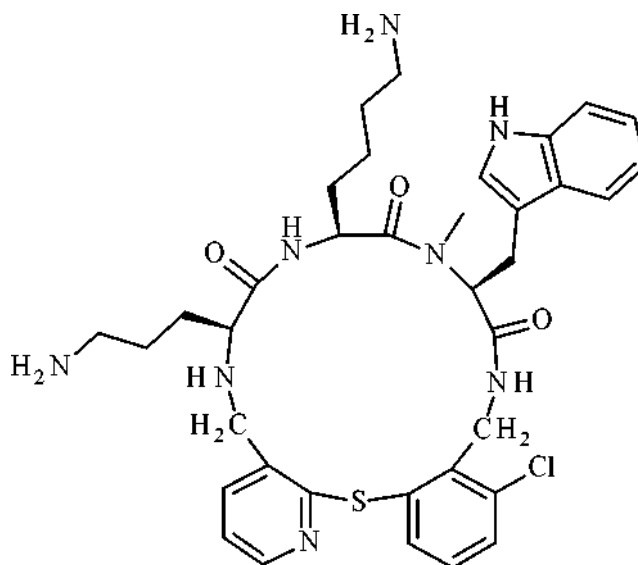
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
- 10 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 24

15 EM (M+H)⁺: esperado 704,3; observado 705,3

Ejemplo 34

20 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



25 Se preparó el ejemplo 34 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

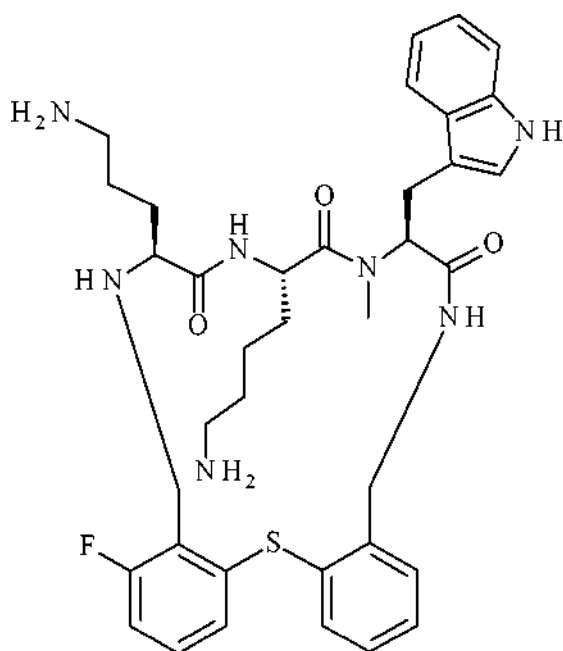
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
- 30 2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

35 Anclaje: intermedio 25

EM (M+H)⁺: esperado 704,3; observado 705,4

Ejemplo 35

40 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-22-fluoro-12-(1H-indol-3-ylmethyl)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona**



Se preparó el ejemplo 35 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

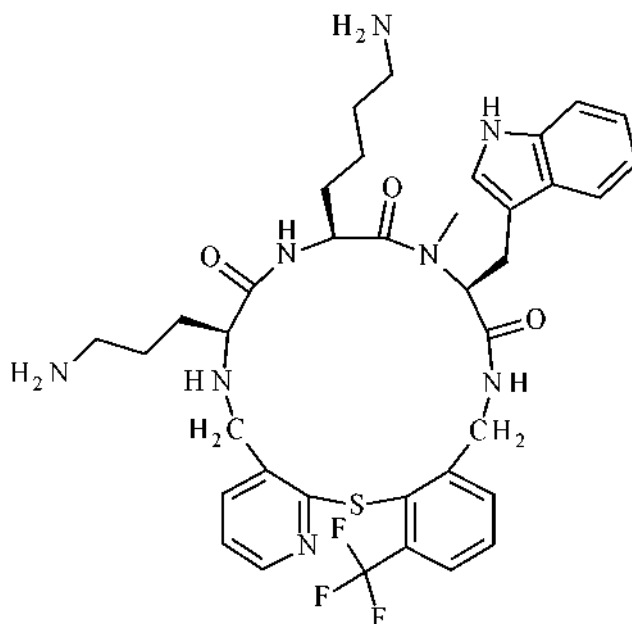
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 53

EM (M+H)⁺: esperado 687,3; observado 688,3

Ejemplo 36

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 36 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

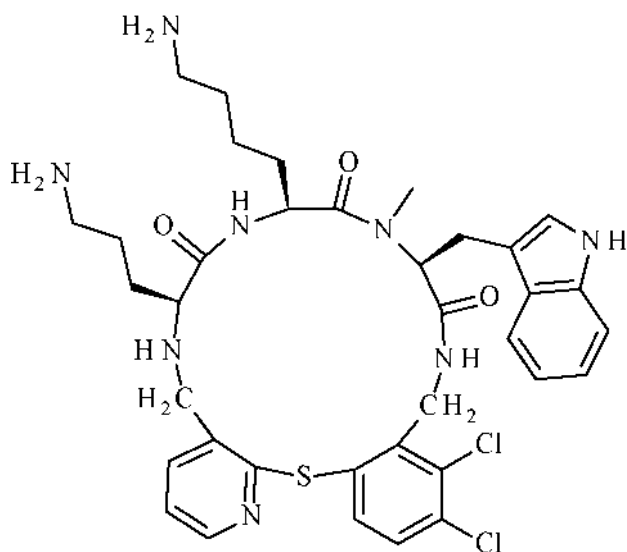
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 23

EM (M+H)⁺: esperado 738,3; observado 739,2

Ejemplo 37

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,23-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 37 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

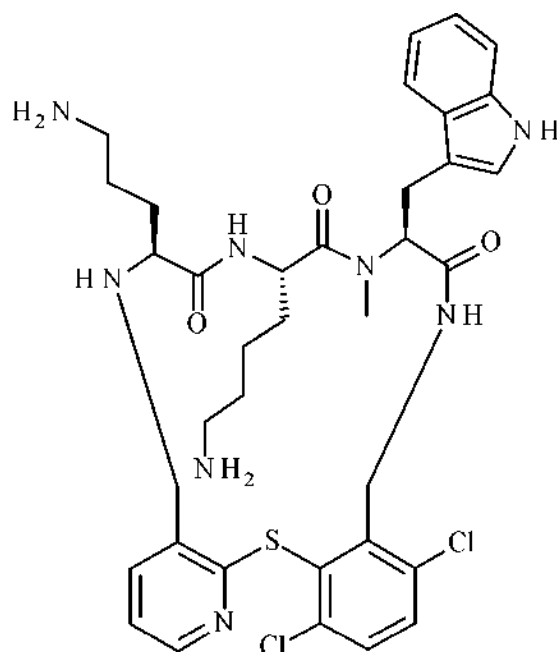
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 29

EM (M+H)⁺: esperado 738,3; observado 739,2

Ejemplo 38

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 38 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

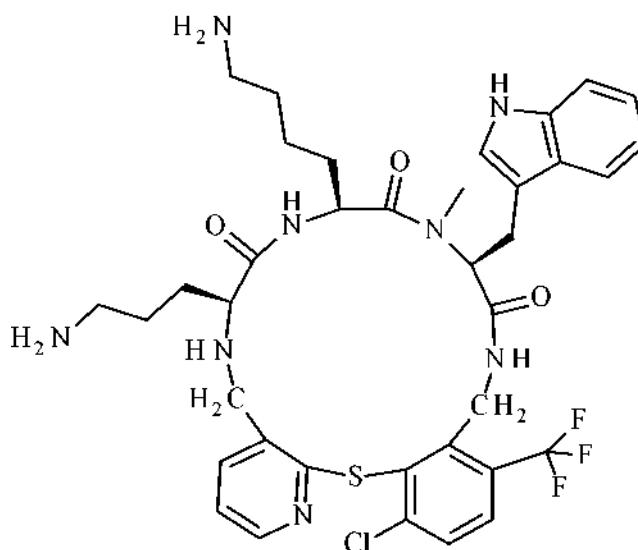
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 30

EM (M+H)⁺: esperado 738,3; observado 739,3

Ejemplo 39

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),5(7),21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 39 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

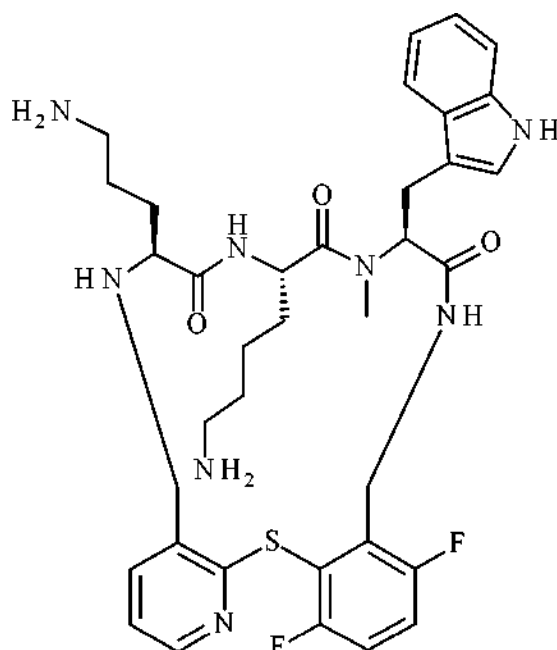
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 772,3; observado 9773,2

Ejemplo 40

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-difluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 40 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

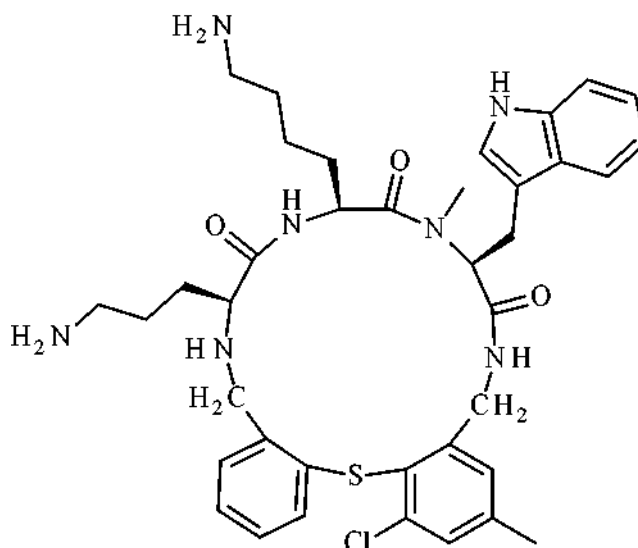
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 32

EM (M+H)⁺: esperado 706,3; observado 707,3

Ejemplo 41

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 41 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

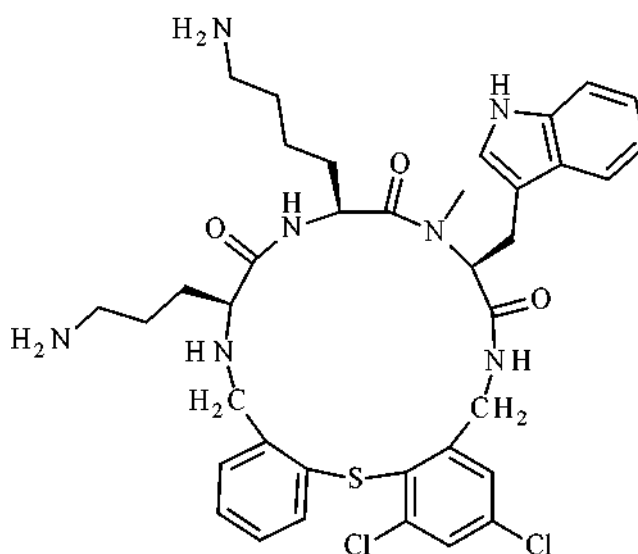
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 36

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 42

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 42 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

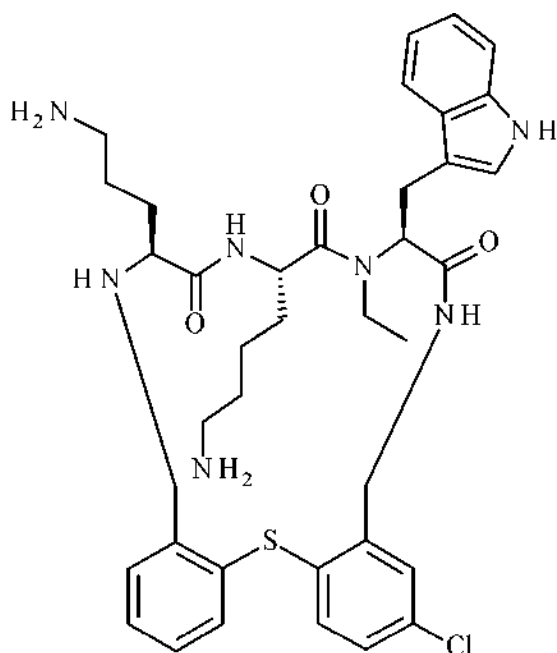
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 37

EM (M+H)⁺: esperado 737,3; observado 738,3

Ejemplo 43

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 43 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

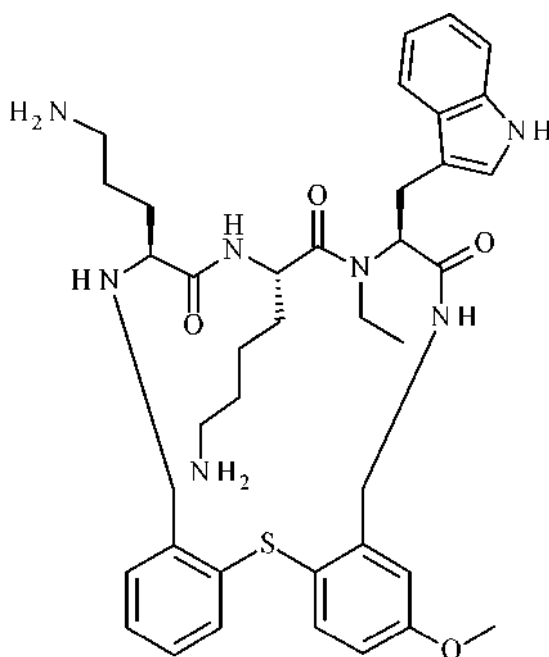
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 3

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 44

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 44 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

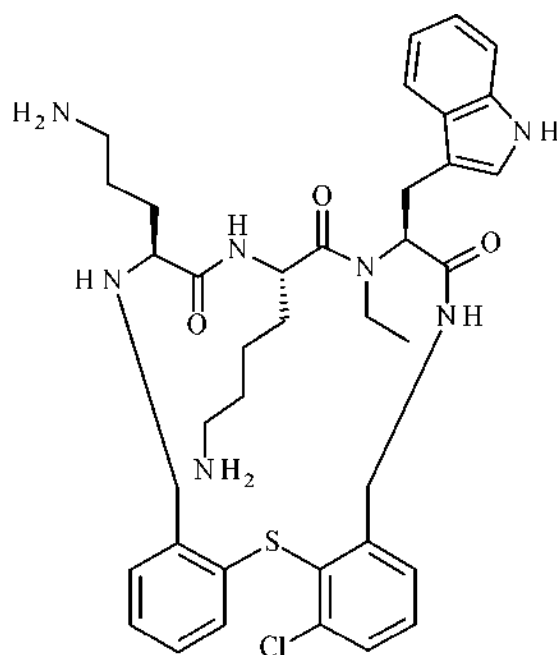
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 5

EM (M+H)⁺: esperado 729,4; observado 730,4

Ejemplo 45

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 45 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

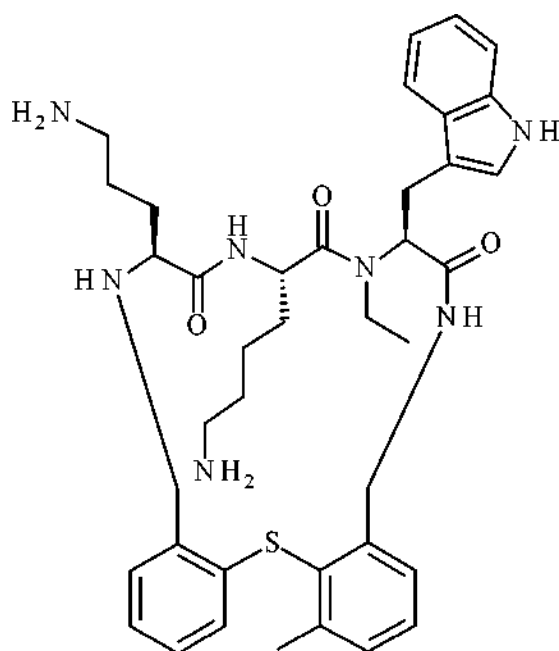
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 1

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 46

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosano-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 46 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

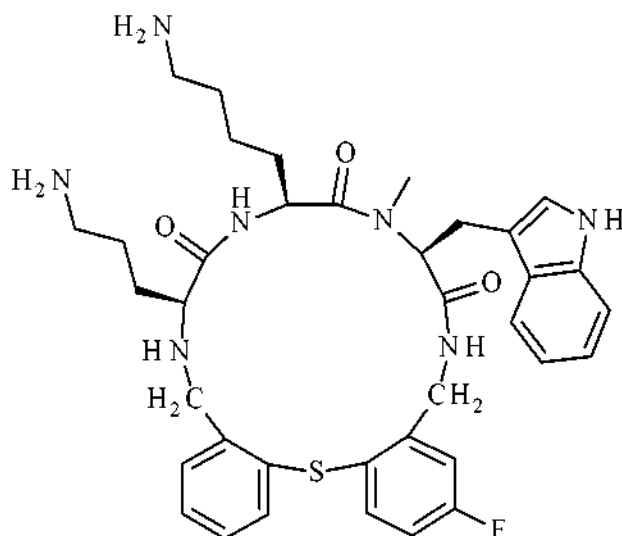
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 6

EM (M+H)⁺: esperado 697,4; observado 698,4

Ejemplo 47

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 47 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

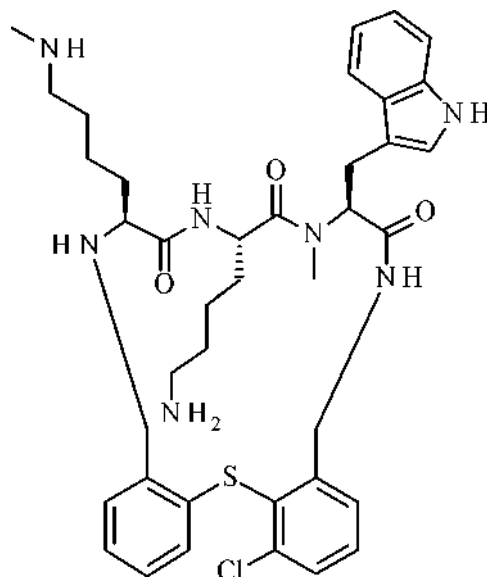
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 35

EM (M+H)⁺: esperado 687,3; observado 688,3

Ejemplo 48

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-(4-metilamino-butil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 48 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

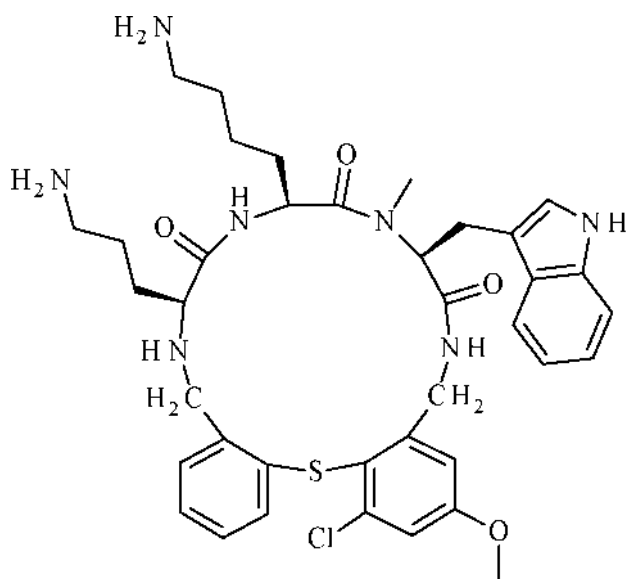
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-Lys(Me,BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 1

EM (M+H)⁺: esperado 731,4; observado 732,4

Ejemplo 49

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 49 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

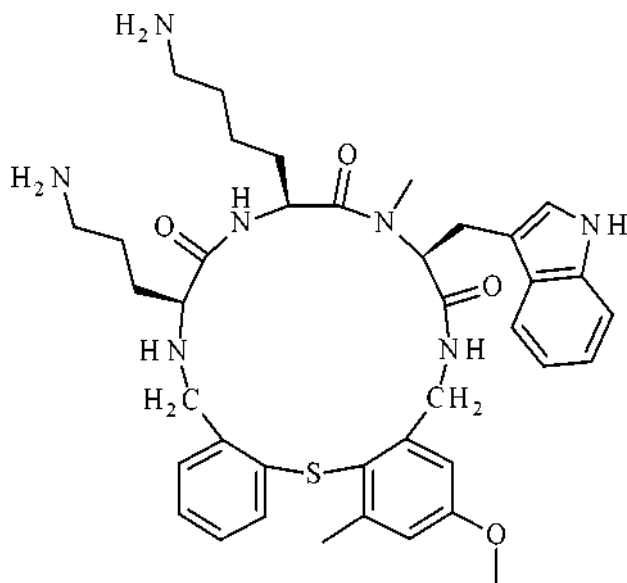
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 33

EM (M+H)⁺: esperado 733,3; observado 734,3

Ejemplo 50

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 50 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

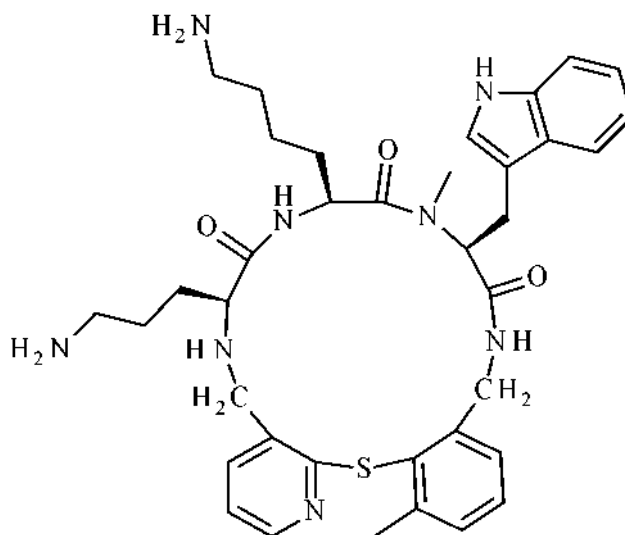
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 34

EM (M+H)⁺: esperado 713,4; observado 714,4

Ejemplo 51

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16,25-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 51 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

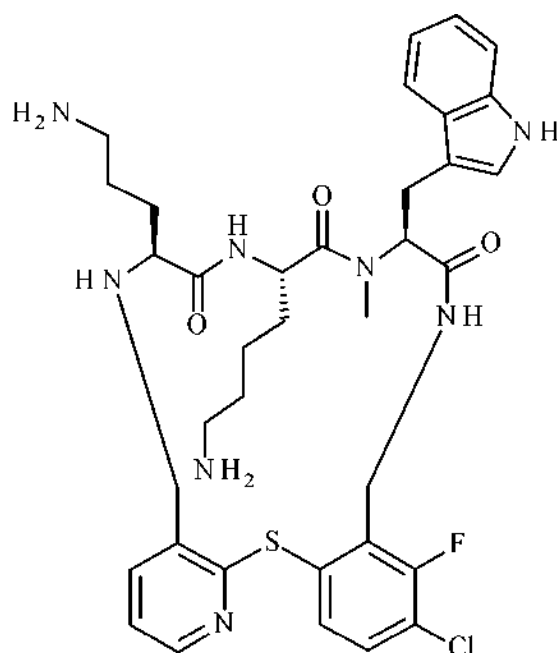
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 40

EM (M+H)⁺: esperado 684,4; observado 685,3

Ejemplo 52

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 52 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

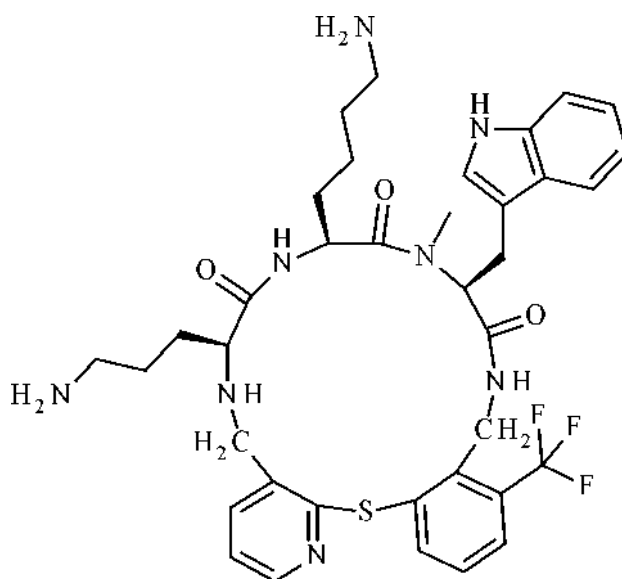
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 28

EM (M+H)⁺: esperado 722,3; observado 723,3

Ejemplo 53

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 53 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

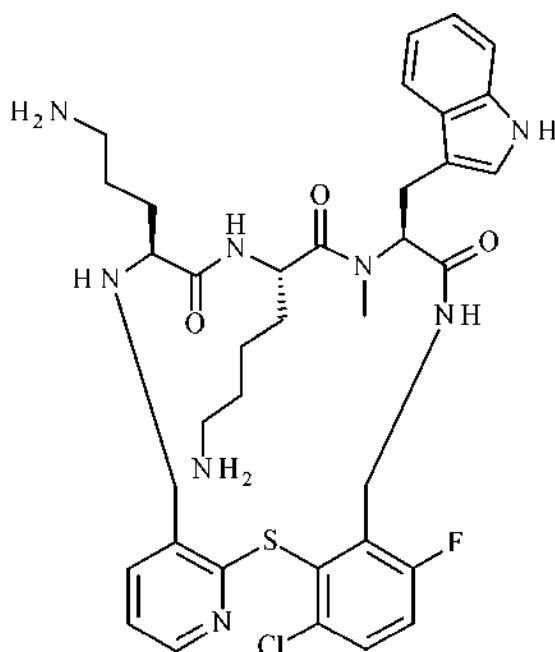
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 23

EM (M+H)⁺: esperado 738,3; observado 739,3

Ejemplo 54

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 54 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 27

EM (M+H)⁺: esperado 722,3; observado 723,3

Ejemplo 55

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

Se preparó el ejemplo 55 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

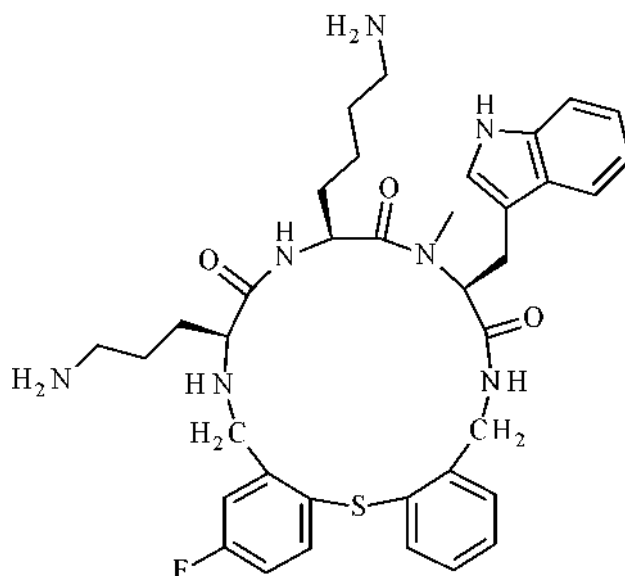
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 38

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 56

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 56 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

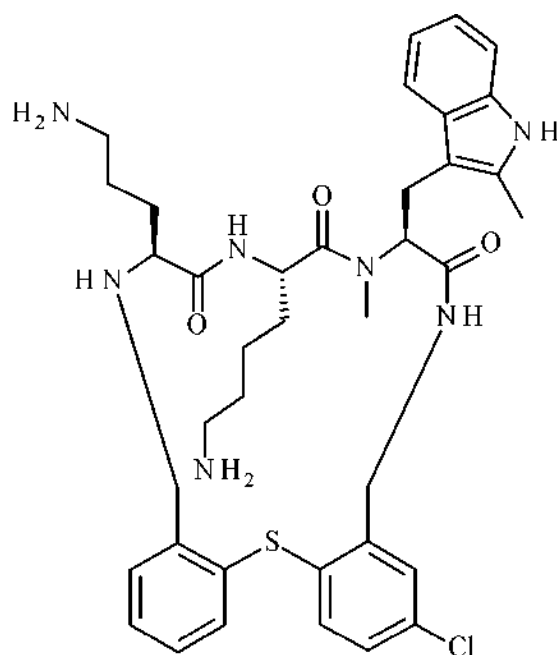
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 39

EM (M+H)⁺: esperado 687,3; observado 688,3

Ejemplo 57

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-cloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 57 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5

Aminoácidos:

1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

10

Anclaje: intermedio 3

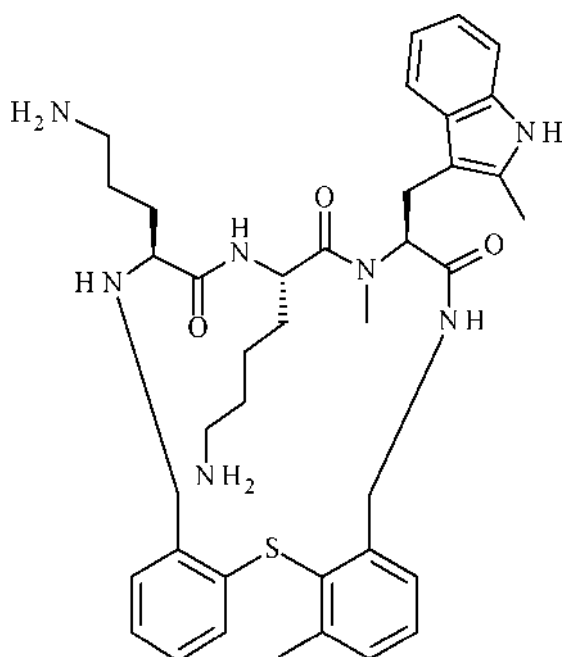
15

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 58

20

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,13-dimetil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 58 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

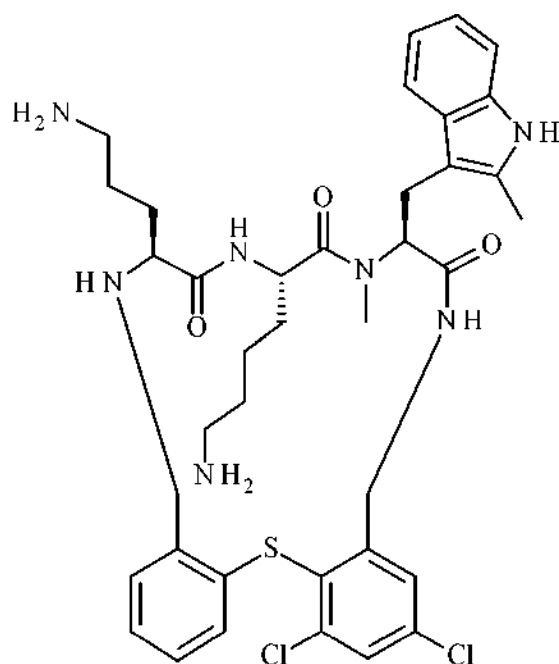
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 6

EM (M+H)⁺: esperado 697,7; observado 698,4

Ejemplo 59

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 59 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

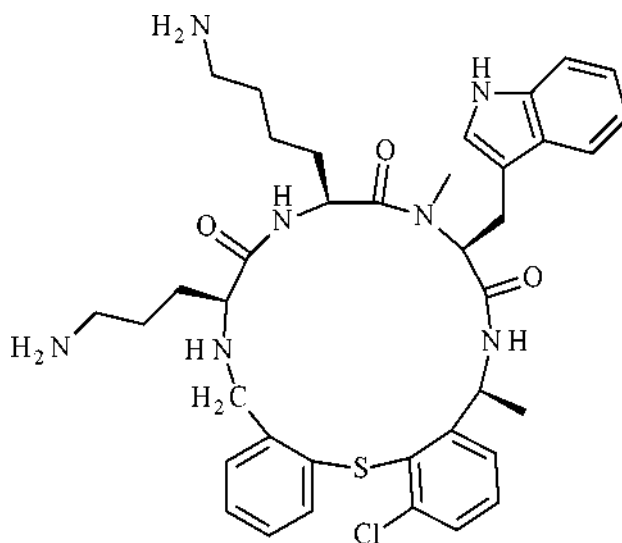
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 37

EM (M+H)⁺: esperado 751,3; observado 752,3

Ejemplo 60

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 60 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

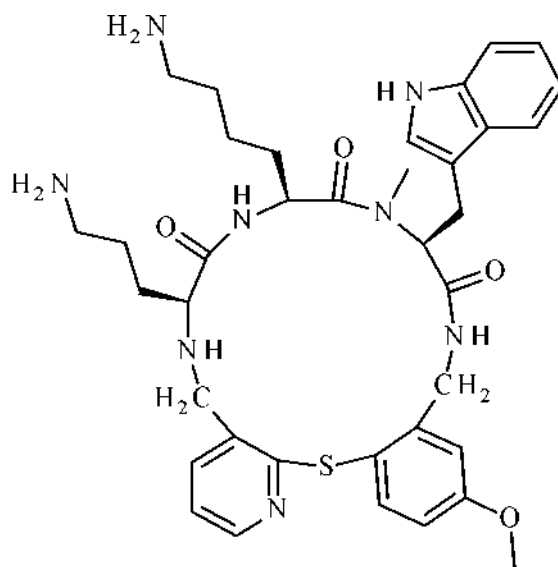
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 41

EM (M+H)⁺: esperado 717,3; observado 718,3

Ejemplo 61

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-metoxi-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 61 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

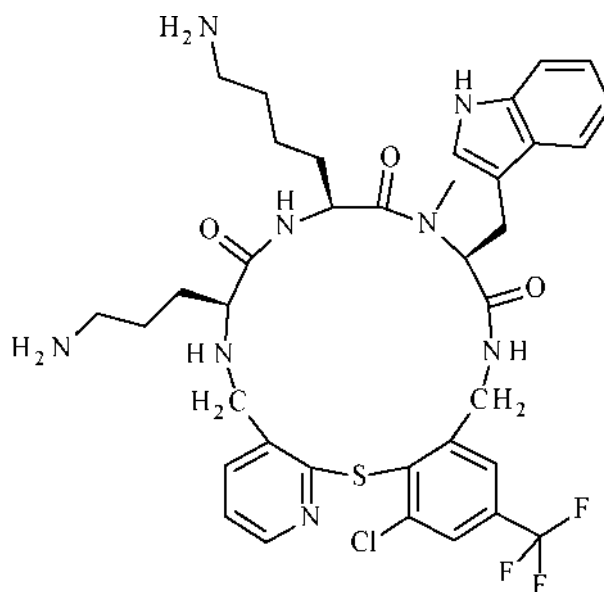
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 43

EM (M+H)⁺: esperado 700,3; observado 701,6

Ejemplo 62

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 62 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

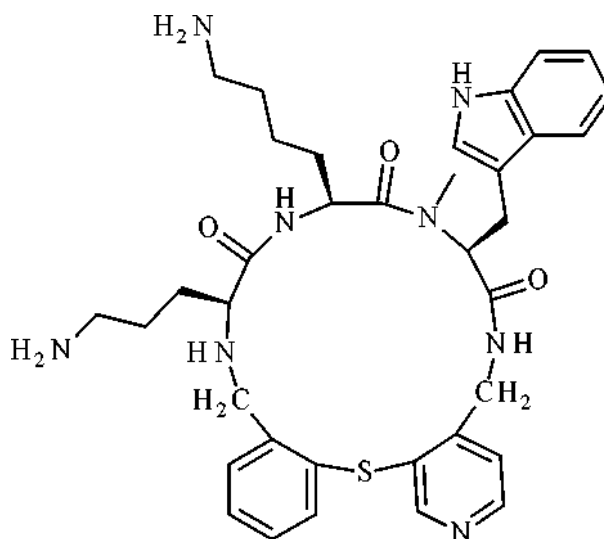
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H)⁺: esperado 772,3; observado 773,3

Ejemplo 63

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 63 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

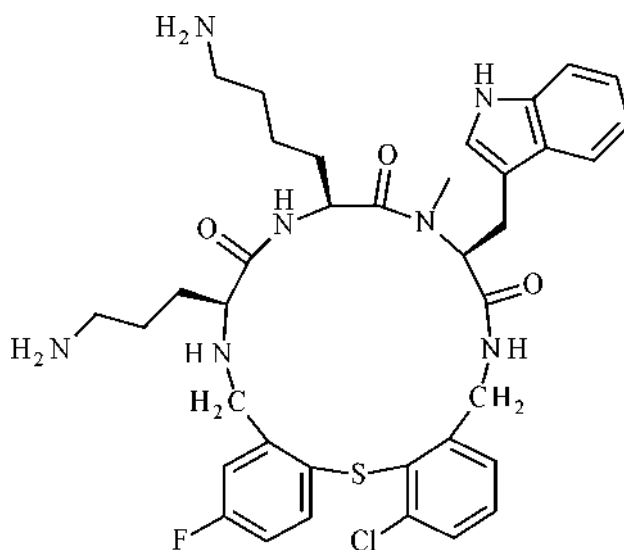
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 46

EM (M+H)⁺: esperado 670,3; observado 671,3

Ejemplo 64

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 64 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

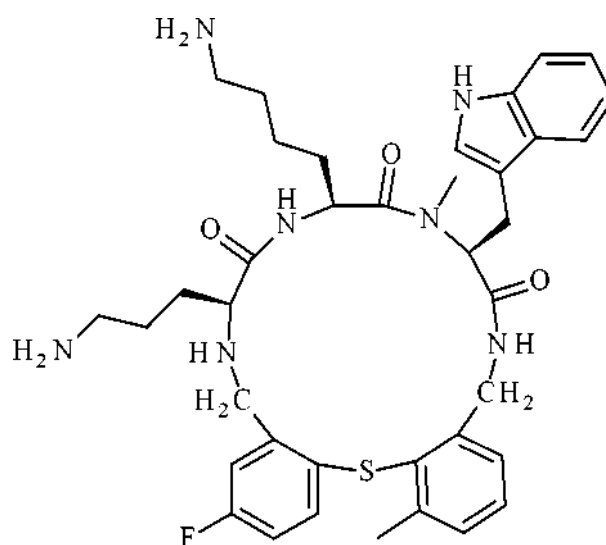
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 42

EM (M+H)⁺: esperado 721,3; observado 772,3

Ejemplo 65

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 65 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

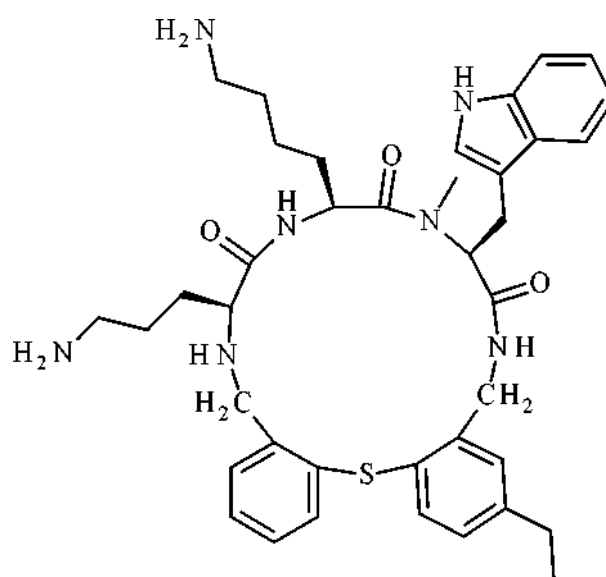
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 44

EM (M+H)⁺: esperado 701,3; observado 702,6

Ejemplo 66

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 66 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

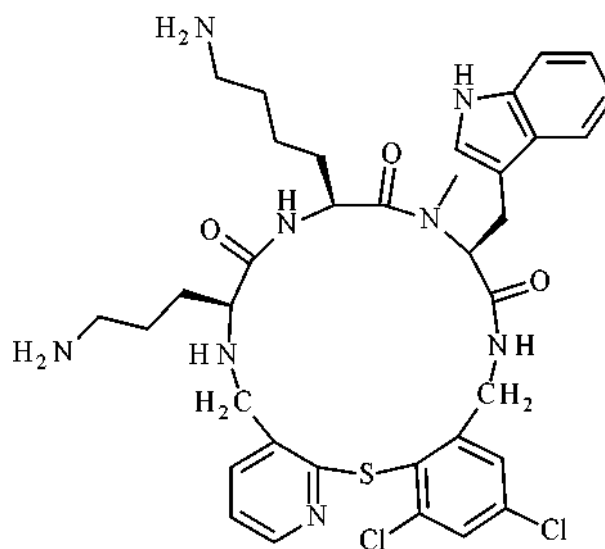
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 49

EM (M+H)⁺: esperado 997,4; observado 998,4

Ejemplo 67

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 67 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

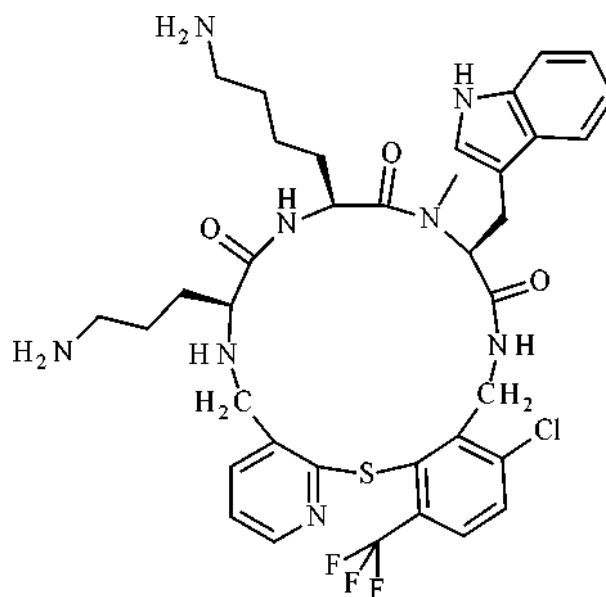
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H)⁺: esperado 738,3; observado 739,3

Ejemplo 68

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 68 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

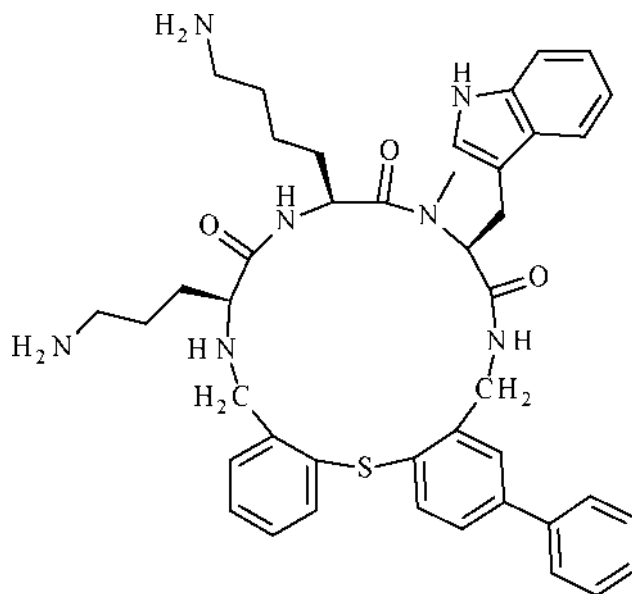
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 48

EM (M+H)⁺: esperado 772,3; observado 773,3

Ejemplo 69

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 69 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

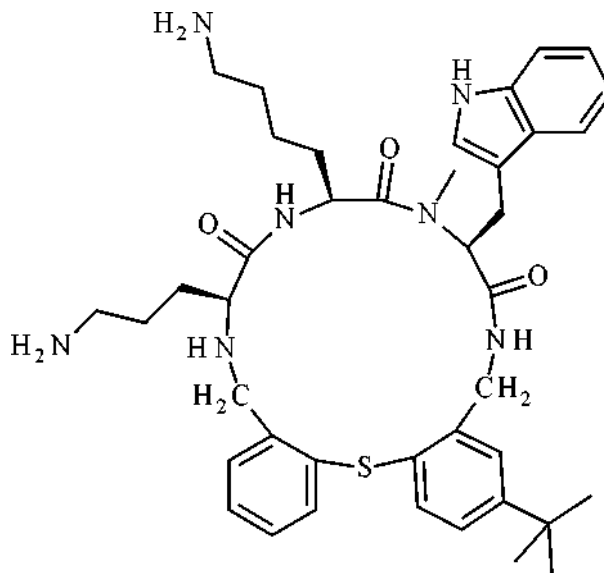
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 50

EM (M+H)⁺: esperado 745,4; observado 746,4

Ejemplo 70

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-*terc*-butil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 70 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

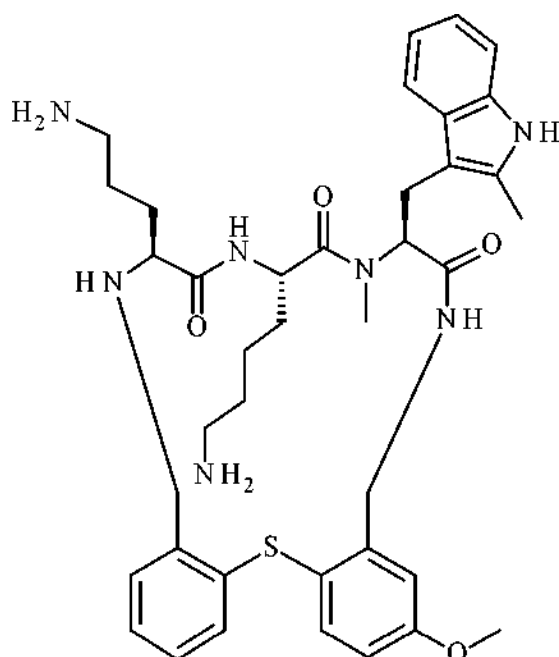
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 51

EM (M+H)⁺: esperado 725,4; observado 726,4

Ejemplo 71

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-metoxi-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 71 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

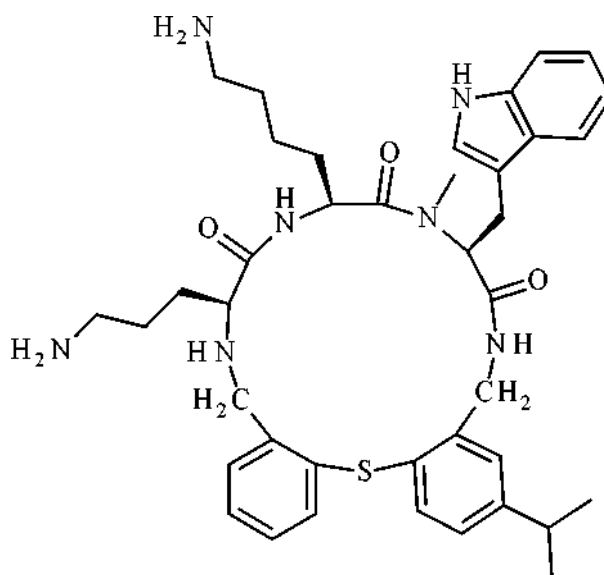
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 5

EM (M+H)⁺: esperado 713,9; observado 714,4

Ejemplo 72

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-isopropil-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 72 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

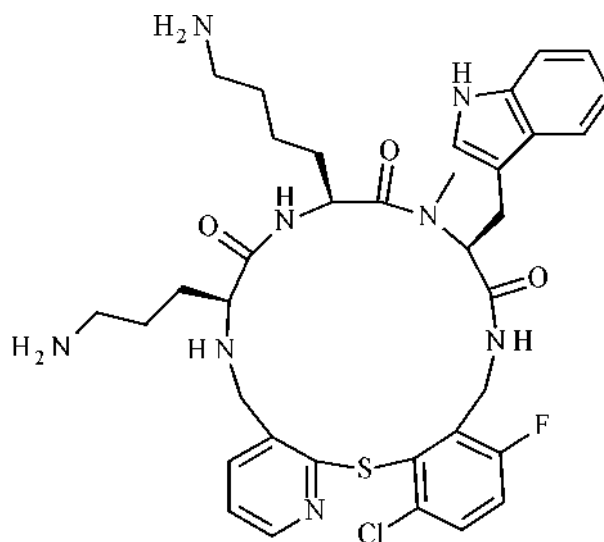
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 52

EM (M+H)⁺: esperado 711,4; observado 712,4

Ejemplo 73

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 73 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

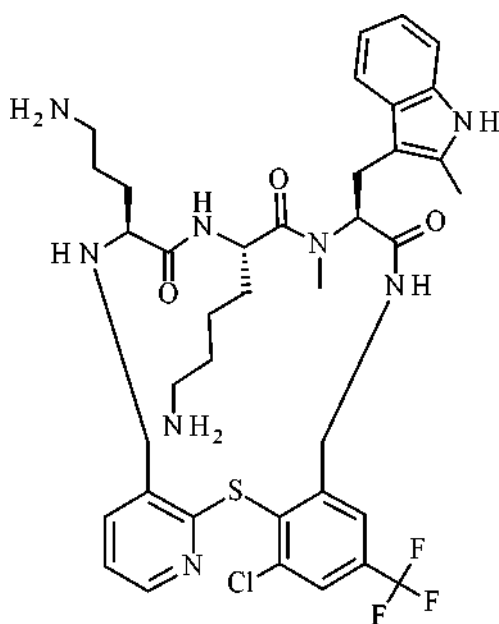
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 27

EM (M+H)⁺: esperado 722,3; observado 723,3

Ejemplo 74

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 74 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

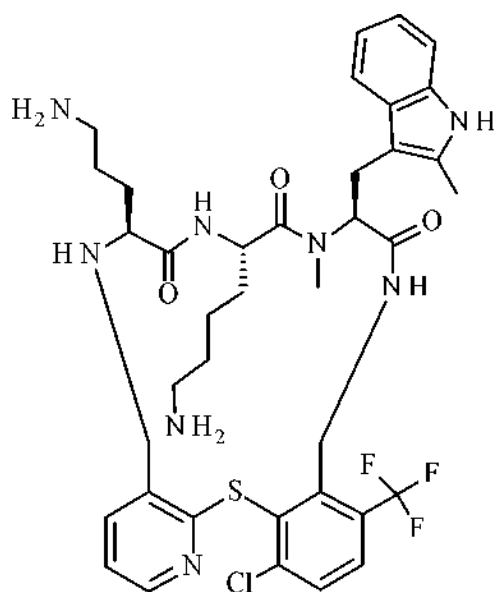
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H)⁺: esperado 786,6; observado 787,3

Ejemplo 75

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 75 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

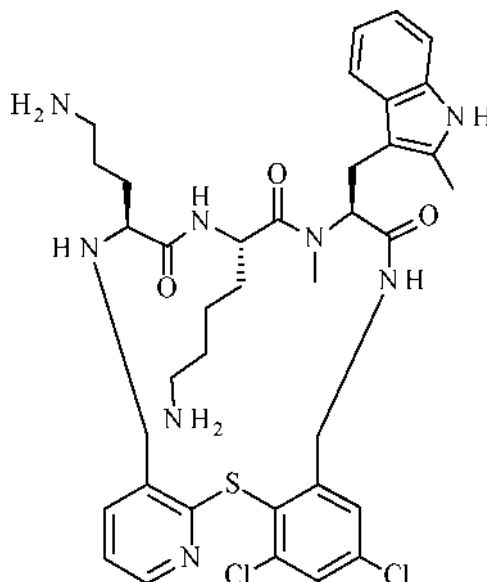
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 786,3; observado 787,3

Ejemplo 76

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 76 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

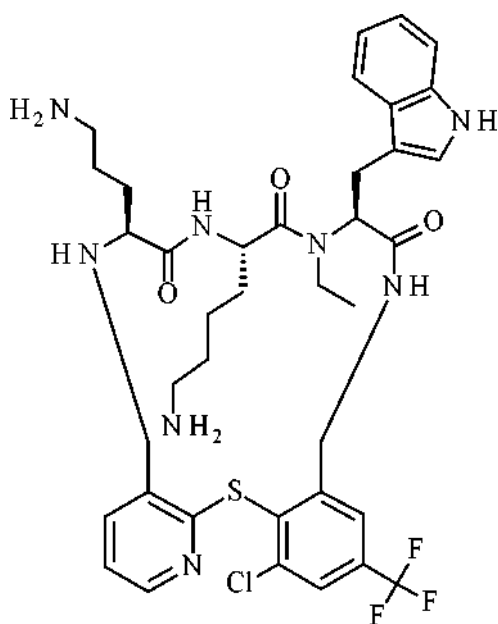
1. Fmoc-2-metil-L-Trp-OH, seguido de N-metilación en microesferas del N alfa de Trp,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H)⁺: esperado 752,3; observado 753,3

Ejemplo 77

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 77 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

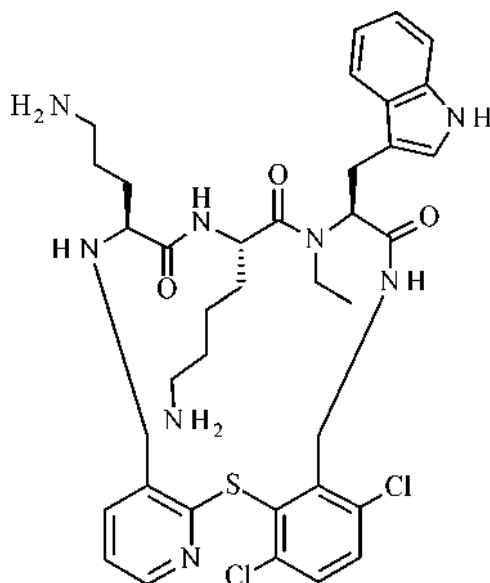
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H)⁺: esperado 786,3; observado 787,4

Ejemplo 78

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 78 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

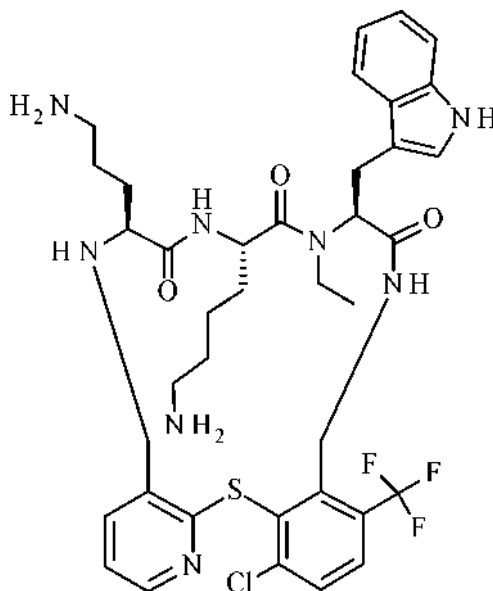
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 30

EM (M+H)⁺: esperado 752,3; observado 753,3

Ejemplo 79

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 79 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

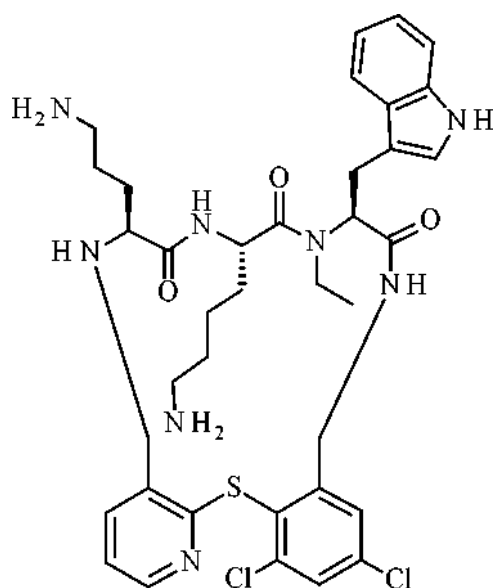
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 786,3; observado 787,3

Ejemplo 80

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 80 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

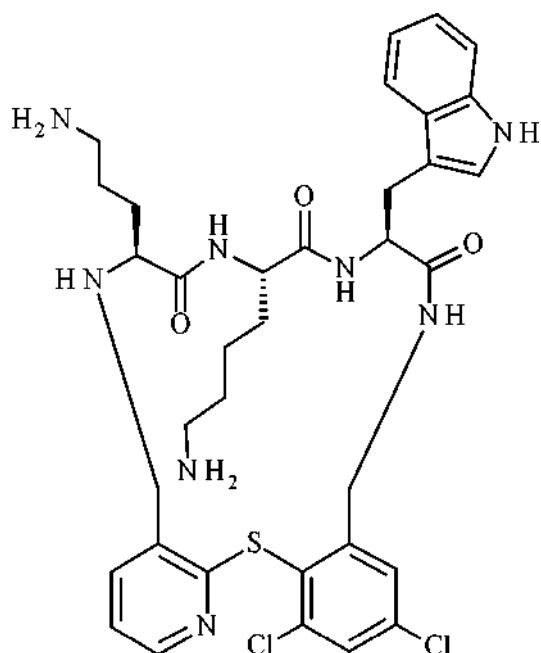
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H)⁺: esperado 752,3; observado 753,3

Ejemplo 81

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 81 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

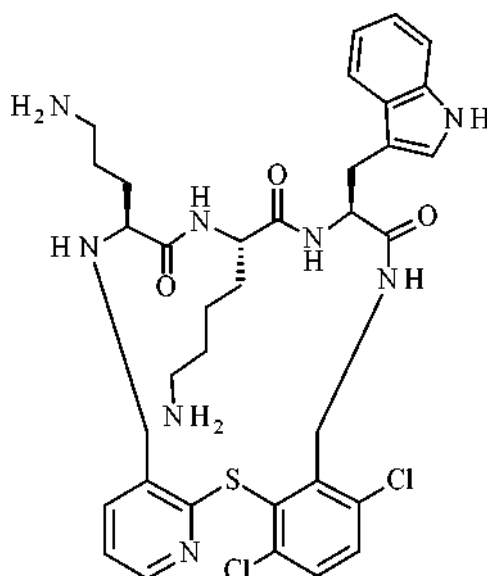
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H)⁺: esperado 724,2; observado 725,2

Ejemplo 82

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 82 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

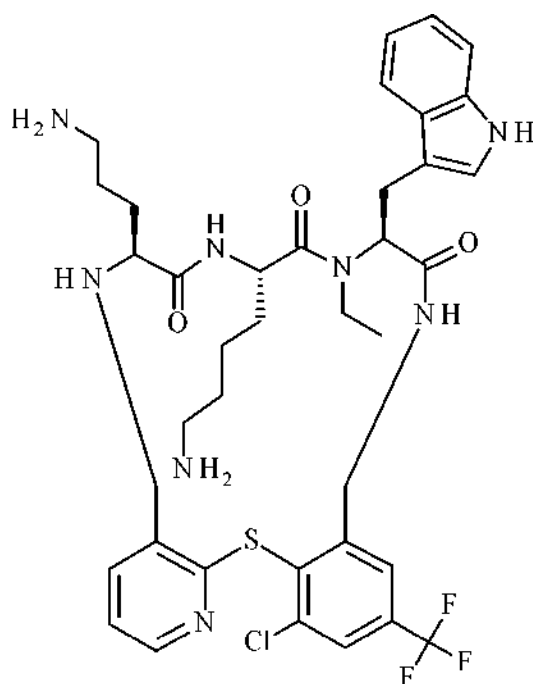
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 30

EM (M+H)⁺: esperado 724,2; observado 725,2

Ejemplo 83

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 83 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

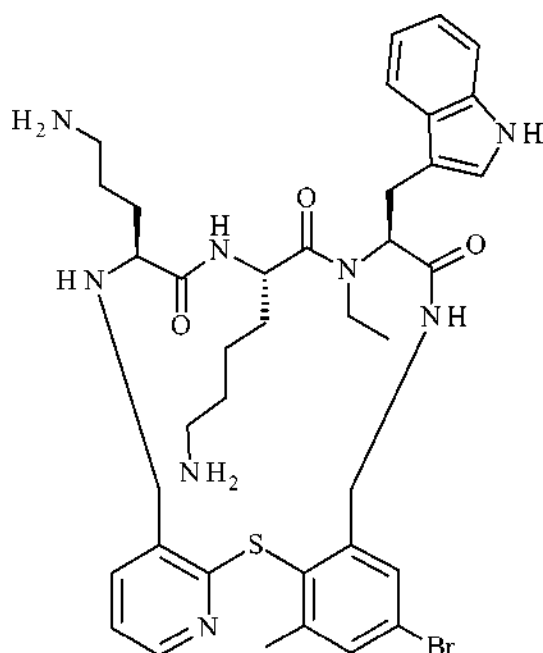
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H⁺): esperado 796,3; observado 787,3

Ejemplo 84

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-25-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 84 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

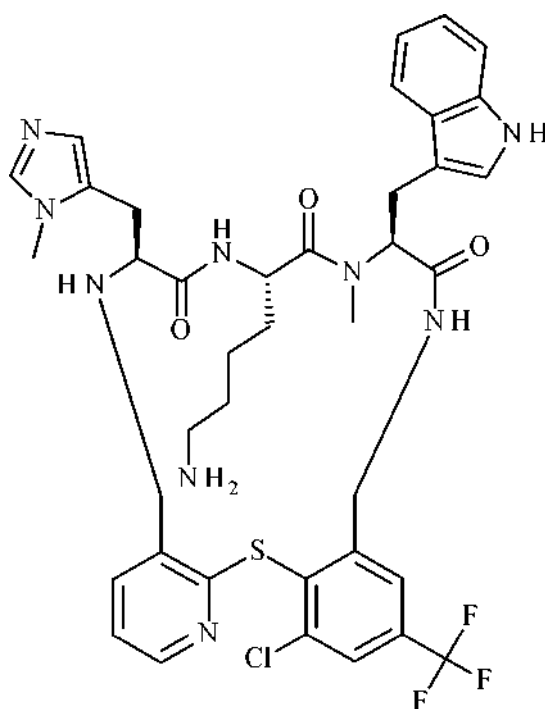
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (intermedio 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 56

EM (M+H⁺): esperado 776,8; observado 777,3

Ejemplo 85

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 85 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

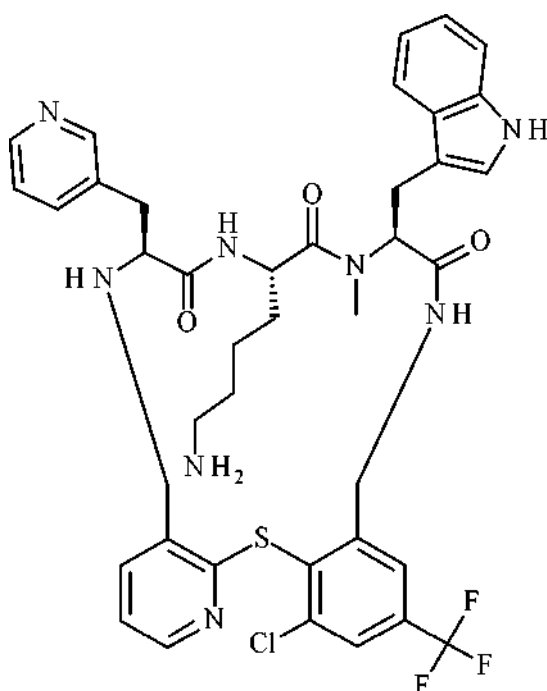
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-propiónico.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H⁺): esperado 809,3; observado 810,3

Ejemplo 86

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-piridin-3-ilmetil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 86 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

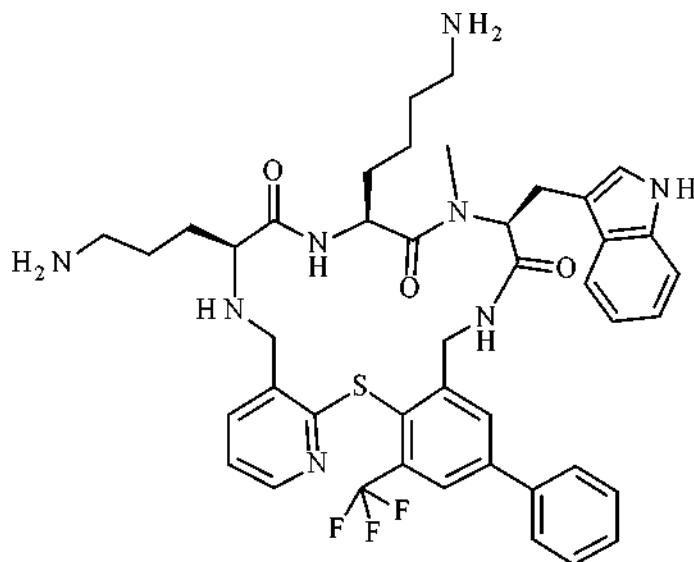
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-piridin-3-il-propiónico.

Anclaje: intermedio 45

EM (M+H⁺): esperado 806,3; observado 807,3

Ejemplo 87

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 87 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5 Aminoácidos:

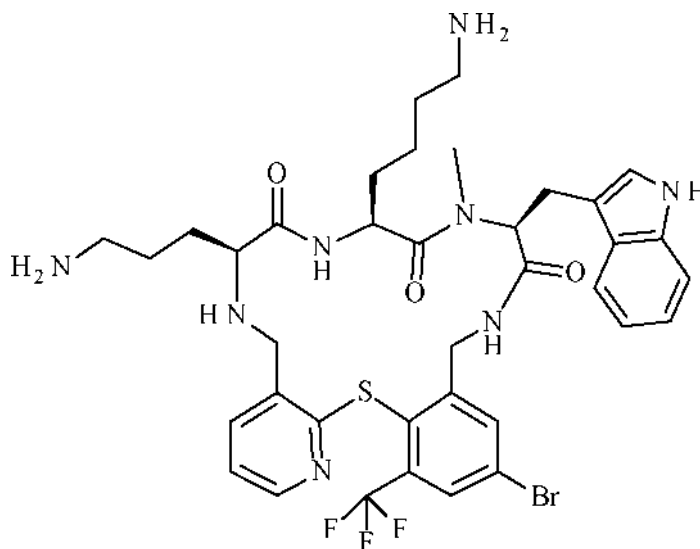
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 57

15 EM (M+H⁺): esperado 806,3; observado 807,3

Ejemplo 88

20 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



25 Se preparó el ejemplo 88 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

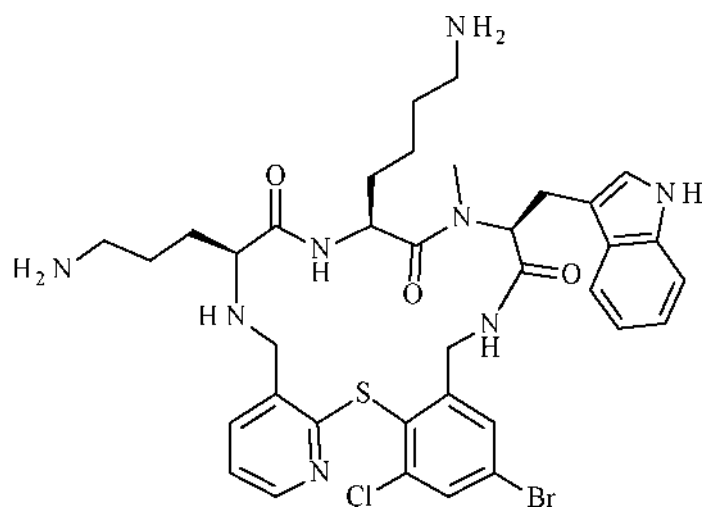
- 30 1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

35 Anclaje: intermedio 58

EM (M+H⁺): esperado 816,8; observado 817,5

40 Ejemplo 89

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 89 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

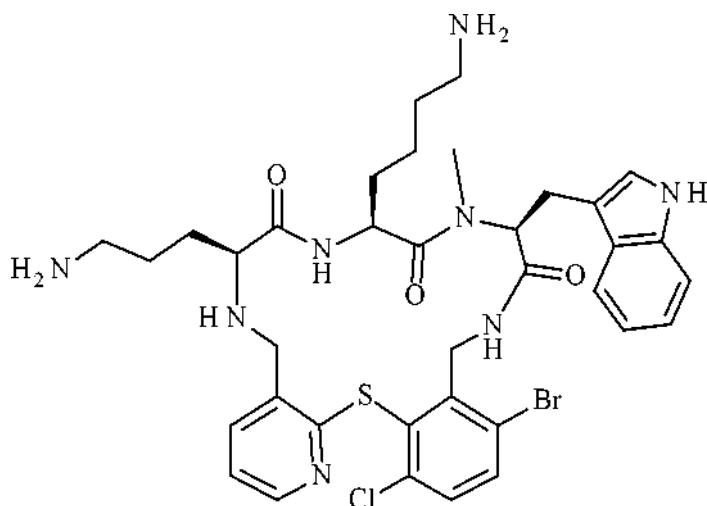
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 59

EM (M+H⁺): esperado 783,2; observado 784,2

Ejemplo 90

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 90 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

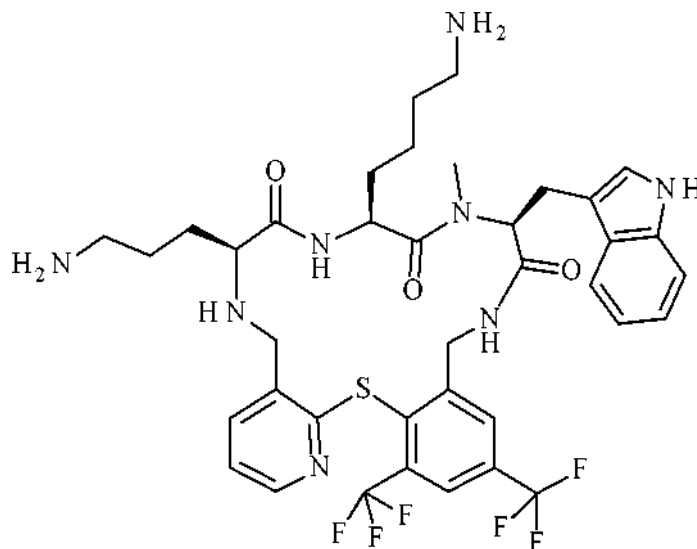
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 60

EM (M+H⁺): esperado 783,2; observado 784,2

Ejemplo 91

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23,25-bis-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 91 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

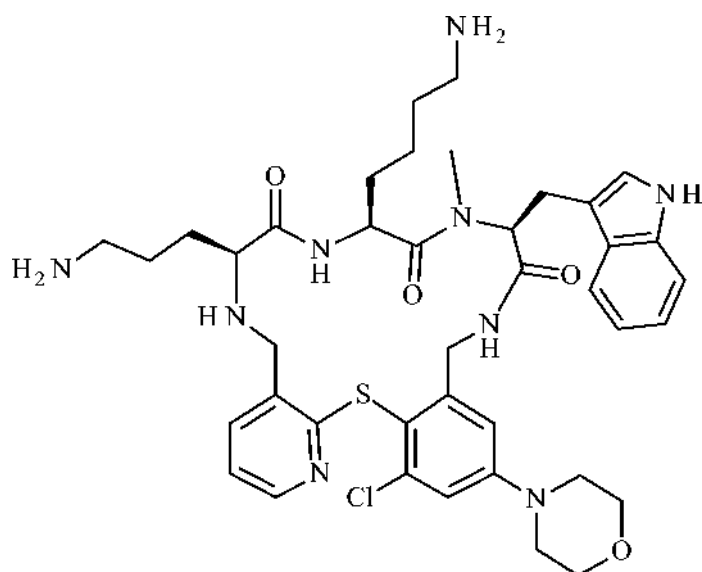
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 61

EM (M+H⁺): esperado 805,9; observado 807,3

Ejemplo 92

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 92 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

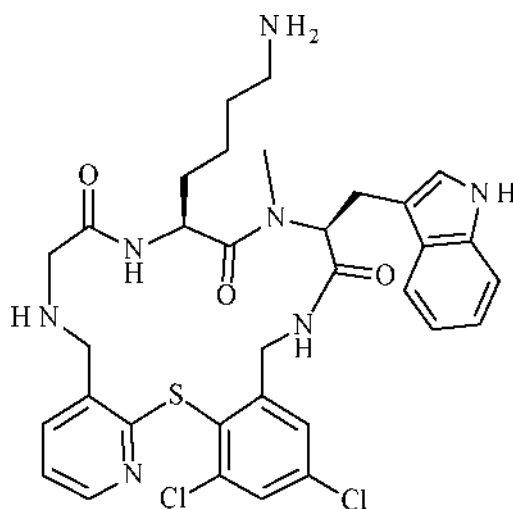
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 62

EM (M+H⁺): esperado 789,4; observado 790,3

Ejemplo 93

(14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 93 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

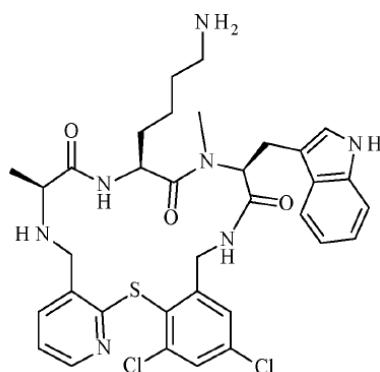
3. Fmoc-L-Gly-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 682,7; observado 683,2

Ejemplo 94

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,16-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 94 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

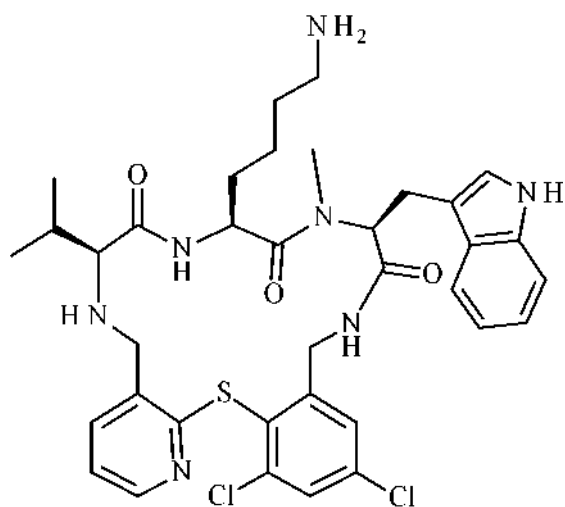
3. Fmoc-L-Ala-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 695,7; observado 696,2

Ejemplo 95

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isopropil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 95 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

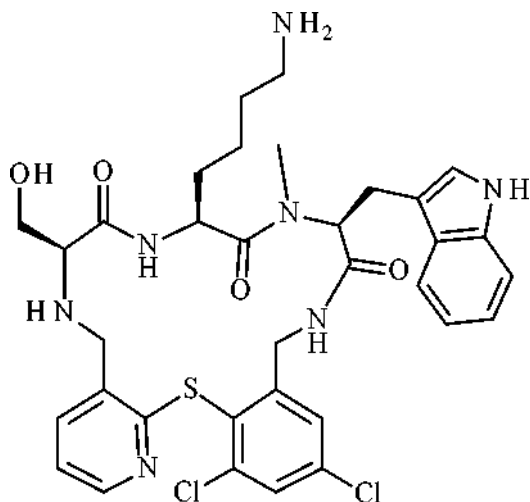
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Leu-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 723,7; observado 724,3

Ejemplo 96

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-hidroximetil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 96 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

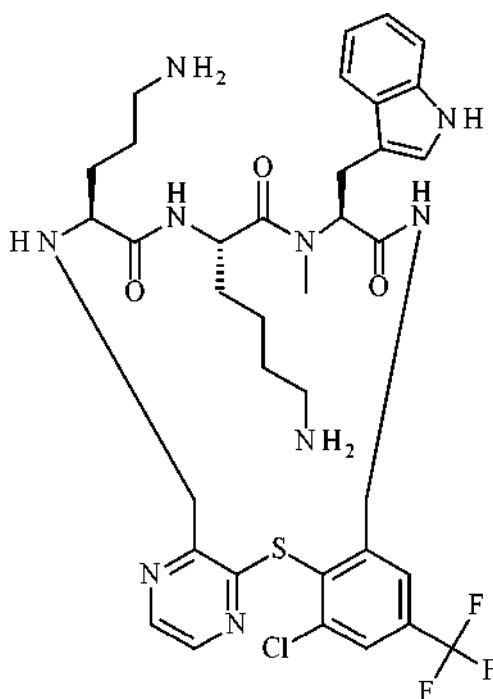
3. Fmoc-L-Ser(tBu)-OH.

5 Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 711,7; observado 712,2

Ejemplo 97

10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



15 Se preparó el ejemplo 97 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

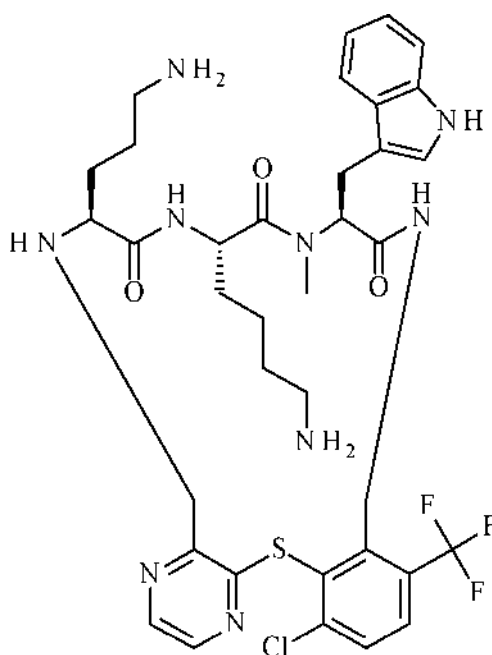
25 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 63

EM (M+H⁺): esperado 773,3; observado 774,3

Ejemplo 98

30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 98 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

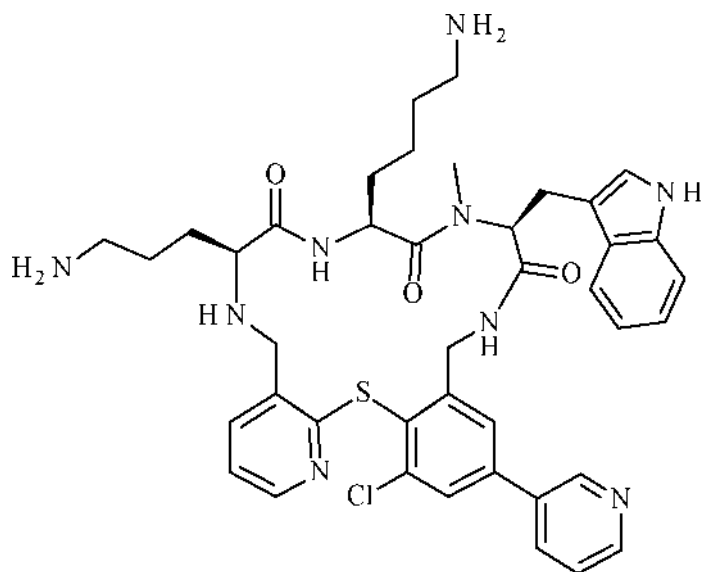
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 64

EM (M+H⁺): esperado 773,3; observado 774,3

Ejemplo 99

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 99 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

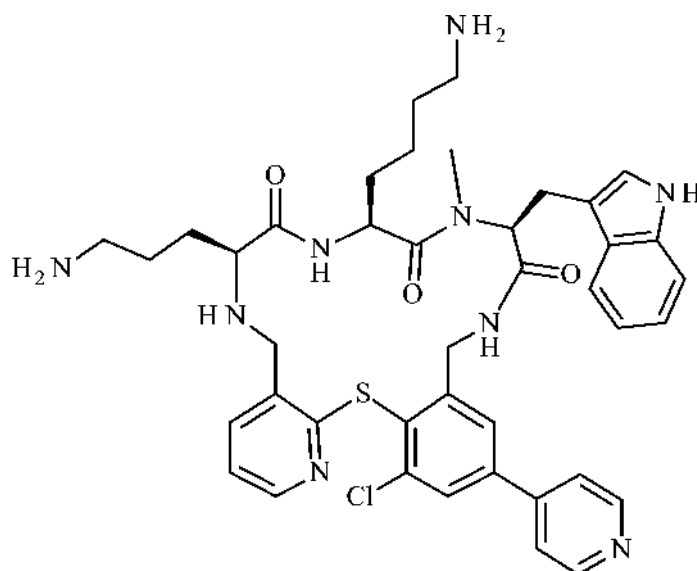
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 65

EM (M+H⁺): esperado 781,4; observado 782,4

Ejemplo 100

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 100 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

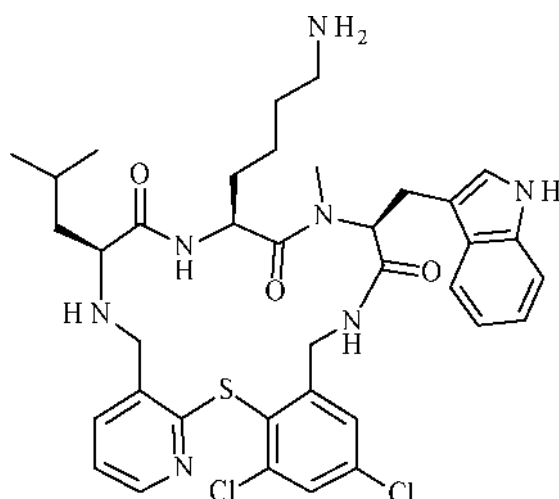
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 66

EM (M+H⁺): esperado 781,4; observado 782,4

Ejemplo 101

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isobutil-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 101 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

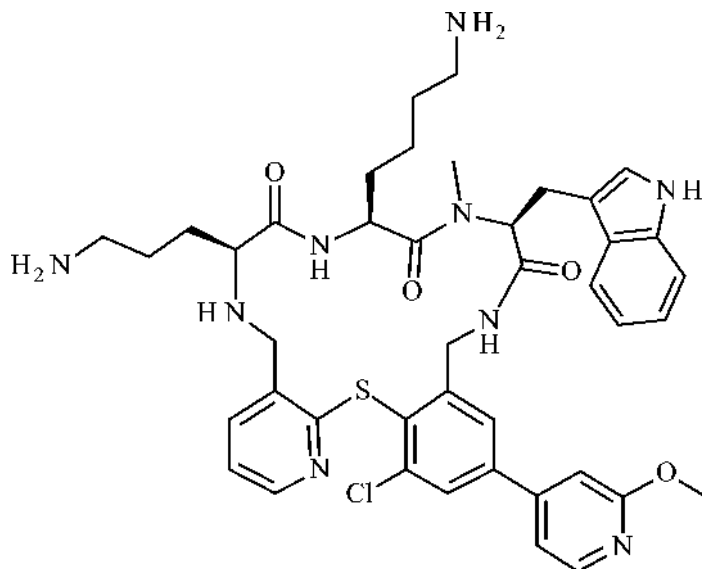
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Leu-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 737,8; observado 738,3

Ejemplo 102

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 102 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

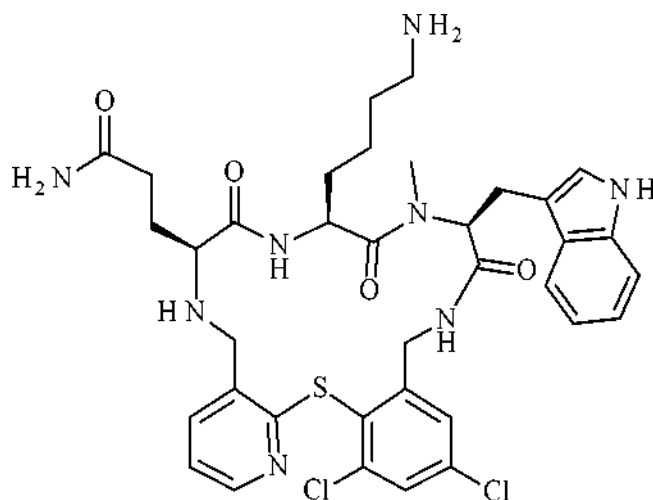
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 67

EM (M+H⁺): esperado 811,4; observado 812,4

Ejemplo 103

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 103 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

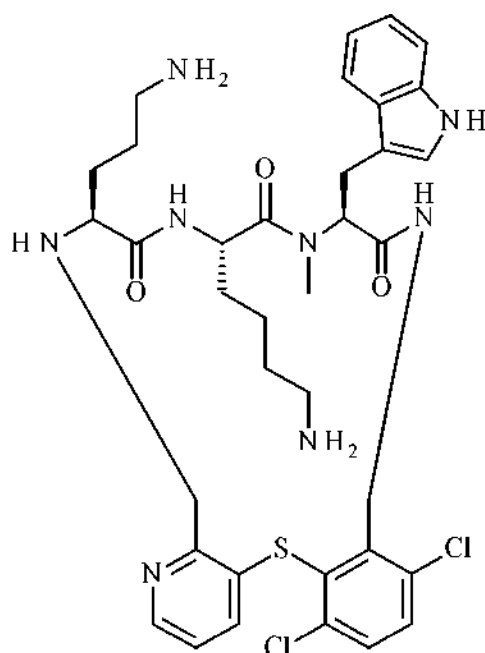
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 752,7; observado 753,3

Ejemplo 104

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 104 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

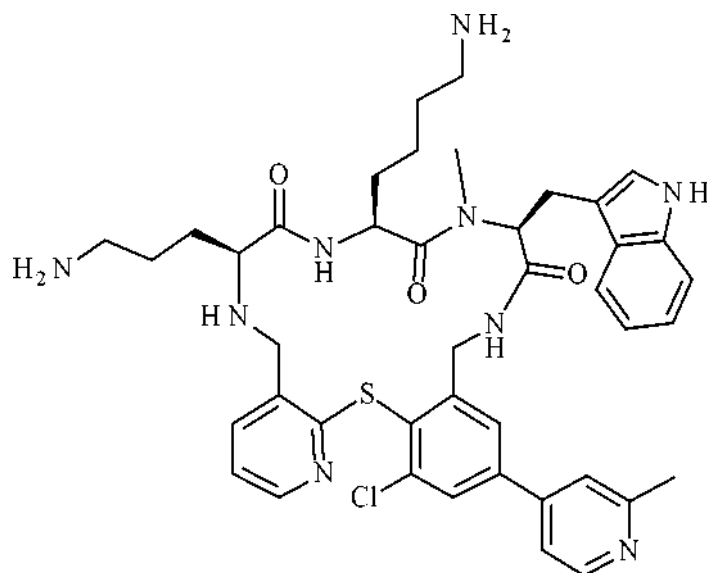
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 68

EM (M+H⁺): esperado 738,4; observado 739,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 105

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 105 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5 Aminoácidos:

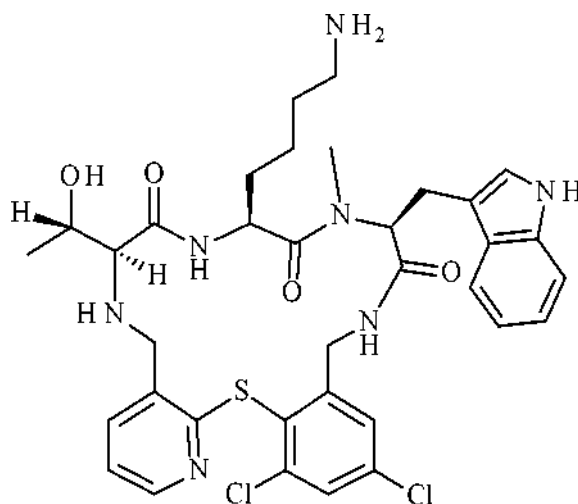
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
- 10 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 65

15 EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 106

20 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-((S)-1-hidroxi-etil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



25 Se preparó el ejemplo 106 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

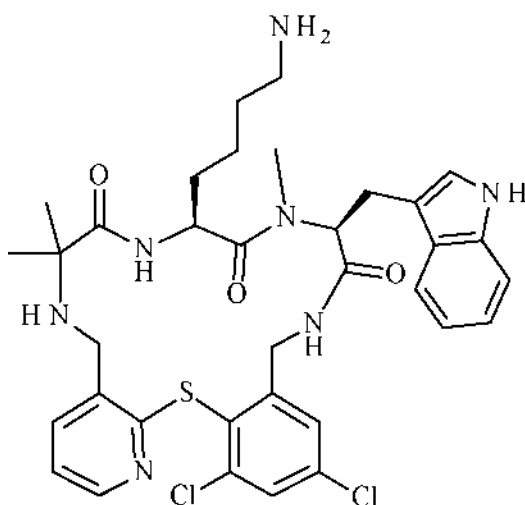
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
- 30 2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Thr(tBu)-OH.

35 Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 725,7; observado 726,3

Ejemplo 107

40 **(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11,11,16-trimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



Se preparó el ejemplo 107 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

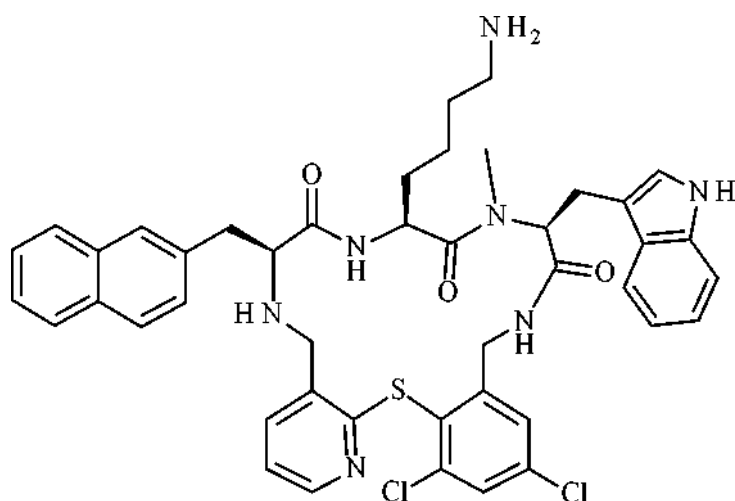
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-Aib-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 709,7; observado 710,3

Ejemplo 108

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-2-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 108 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

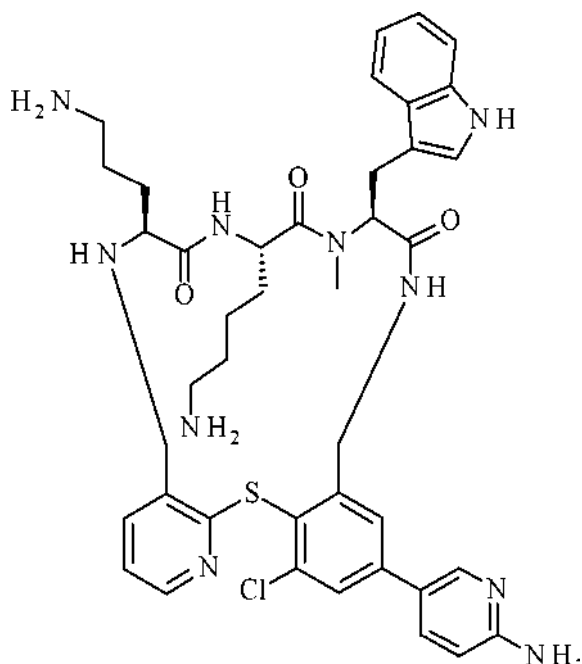
3. Fmoc-2-Nal-OH.

5 Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 821,8; observado 822,3

Ejemplo 109

10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



15 Se preparó el ejemplo 109 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

20 Aminoácidos:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

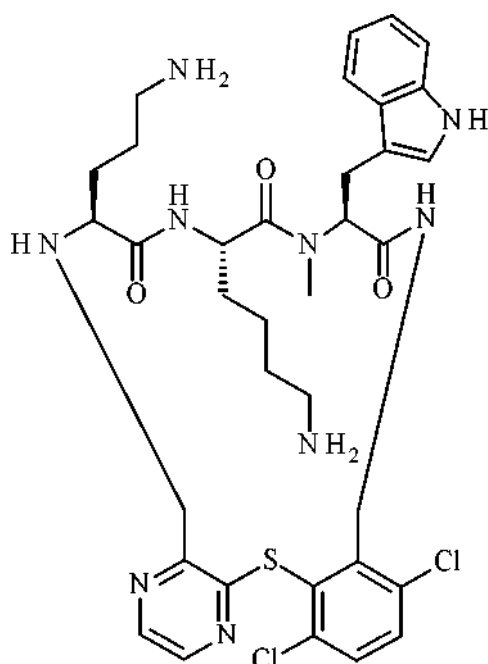
25 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 70

30 EM (M+H⁺): esperado 796,4; observado 797,3

Ejemplo 110

35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 110 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

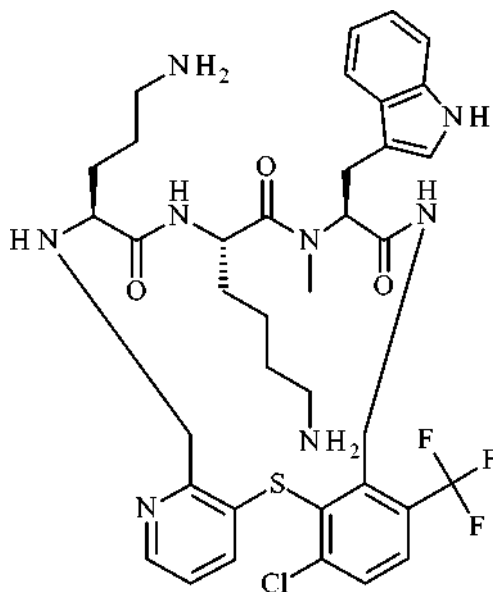
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 71

EM (M+H⁺): esperado 739,3; observado 740,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 111

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 111 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5 Aminoácidos:

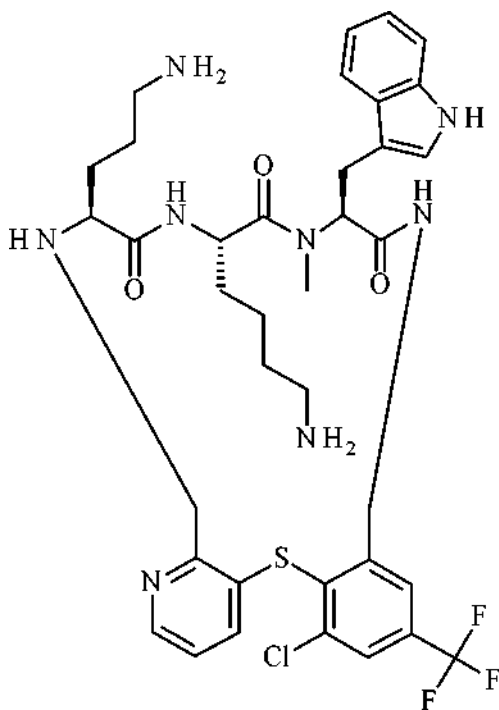
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 72

15 EM (M+H⁺): esperado 772,3; observado 773,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 112

20 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



25 Se preparó el ejemplo 112 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

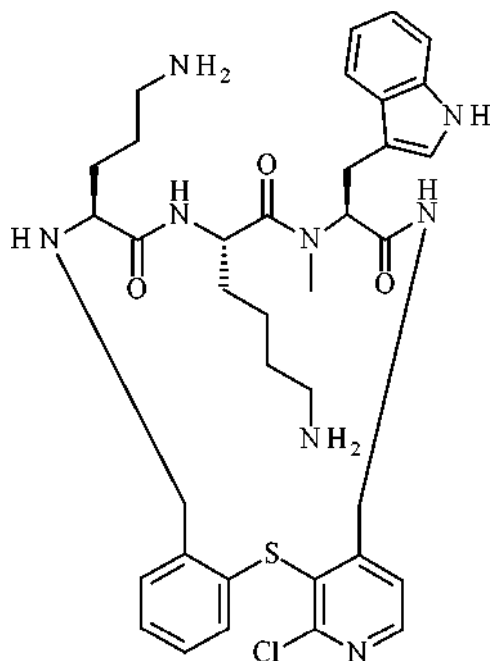
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

35 Anclaje: intermedio 73

EM (M+H⁺): esperado 772,3; observado 773,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 113

40 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-chloro-12-(1H-indol-3-ylmethyl)-13-metil-2-tia-**

5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

- 5 Se preparó el ejemplo 113 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

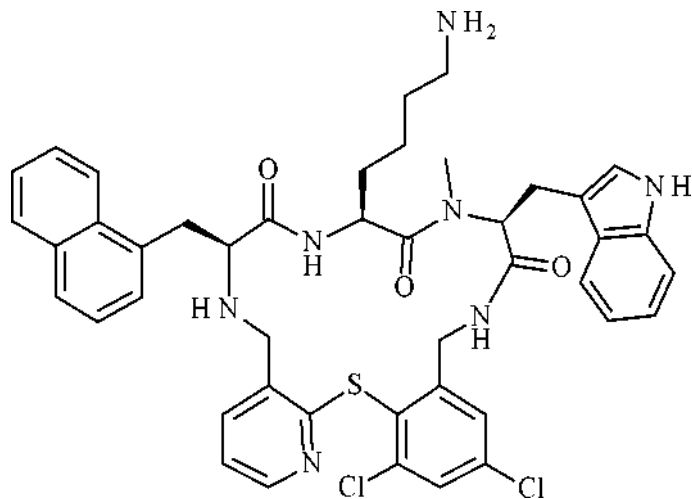
- 10 1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
15 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 74

EM (M+H⁺): esperado 704,3; observado 705,3 [(M+H)⁺]

20 **Ejemplo 114**

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-1-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 114 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

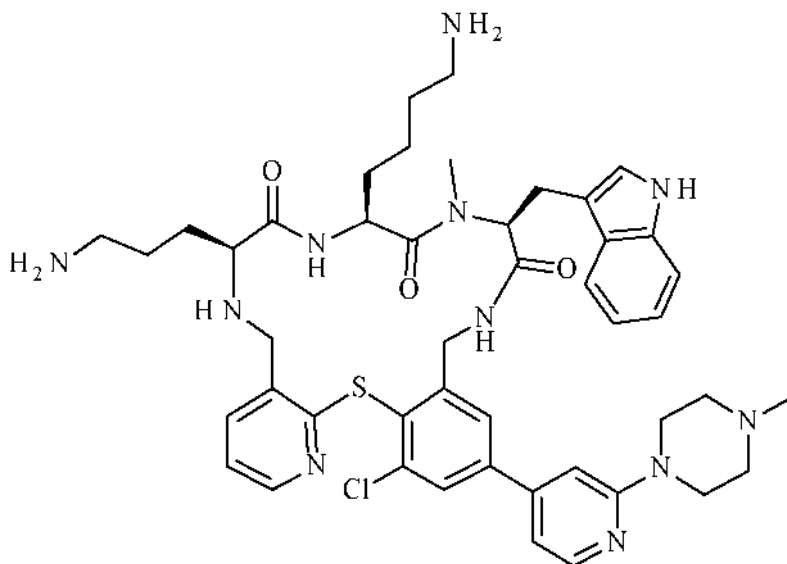
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-1-Nal-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 821,8; observado 822,3

Ejemplo 115

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-[2-(4-metil-piperacín-1-il)-piridin-4-il]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8*}]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 115 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

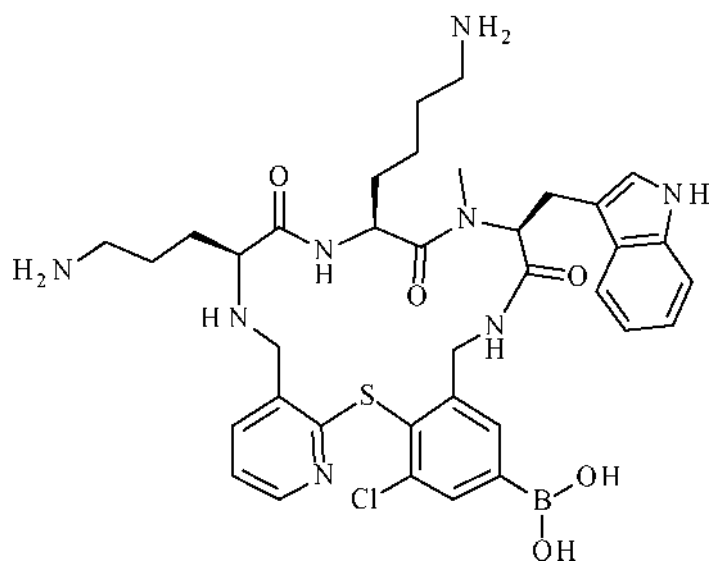
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 75

EM (M+H⁺): esperado 821,8; observado 822,3

Ejemplo 116

ácido {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-13-[(1H-indol-3-il)metil]-12-metil-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidropirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-18-il}borónico



Se preparó el ejemplo 116 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

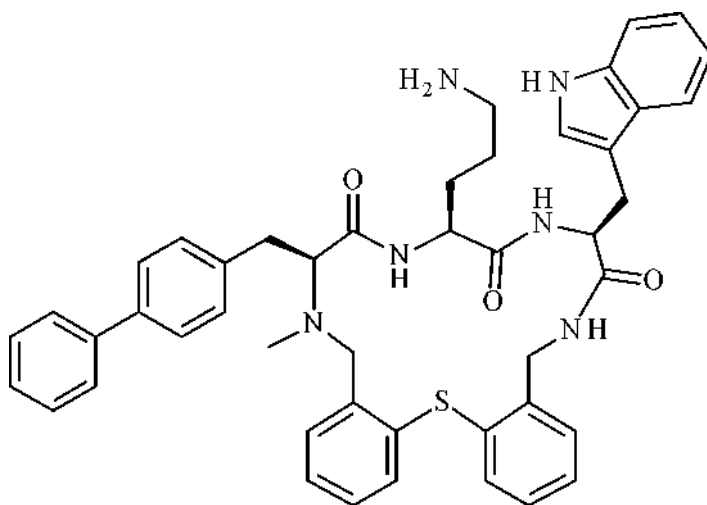
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 76

EM (M+H⁺): esperado 748,1; observado 749,4

Ejemplo 117

(12S,15S,18S)-15-(3-amino-propil)-18-bifenil-4-ilmetil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-19-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraazatriciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 117 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

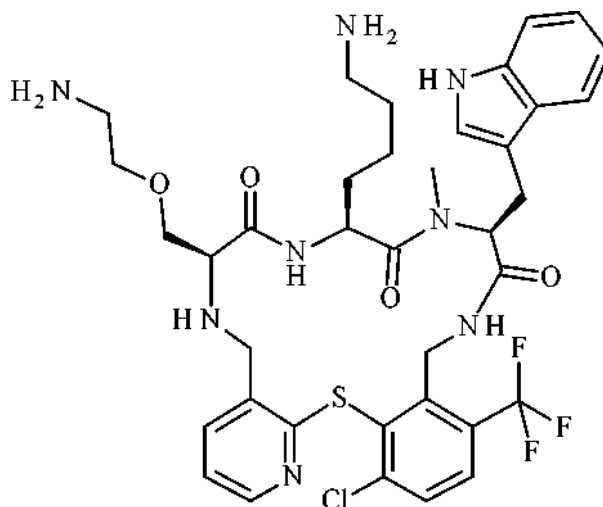
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-NMe-Bip(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 4

EM (M+H)⁺: esperado 765,35; observado 765,42

Ejemplo 118

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 118 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

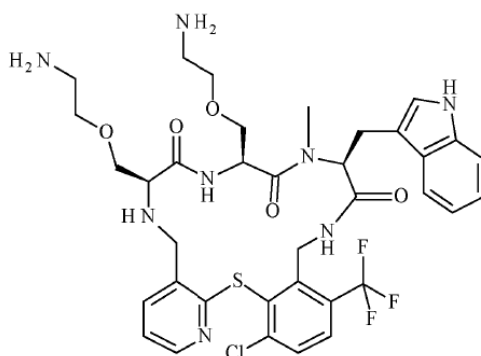
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. ácido (S)-3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 789,29; observado 789,34

Ejemplo 119

(11S,14S,17S)-11,14-bis-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 119 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

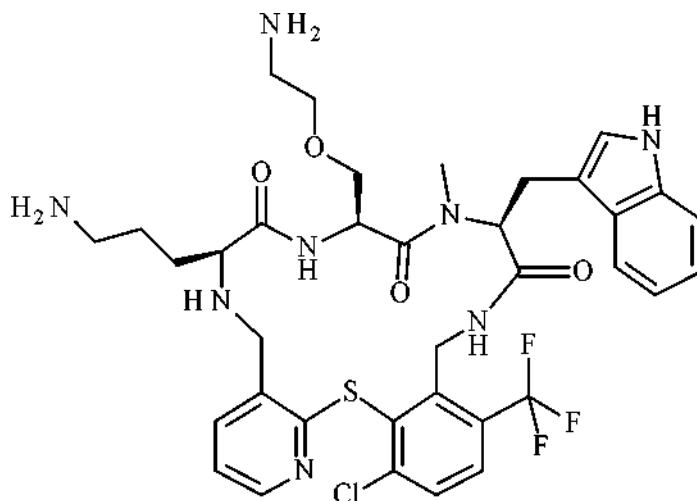
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. ácido (S)-3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico
3. ácido (S)-3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 791,26; observado 791,27

Ejemplo 120

(11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoximetil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 120 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

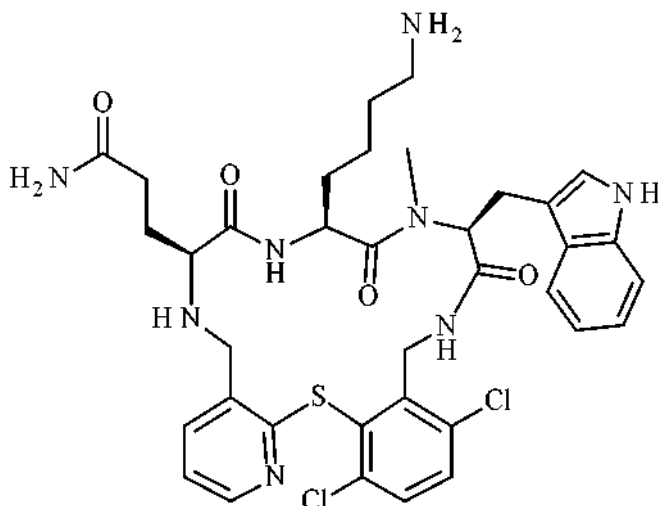
- Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
- ácido (S)-3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-propiónico
- Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 775,27; observado 775,22

Ejemplo 121

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 121 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

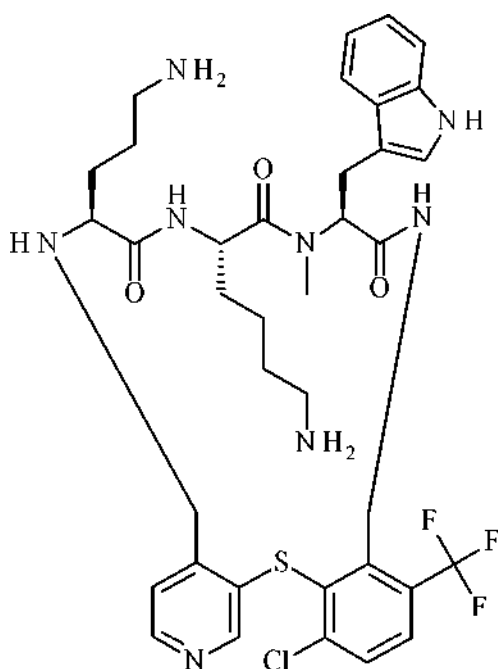
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 30

EM (M+H)⁺: esperado 752,7; observado 753,3

Ejemplo 122

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona

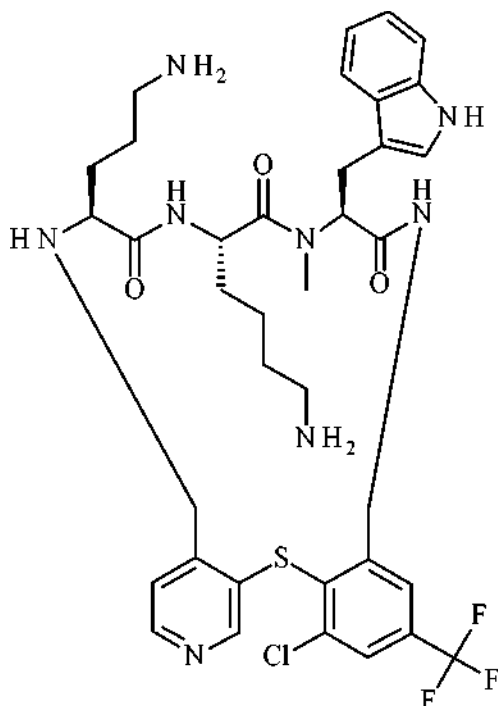


Se preparó el ejemplo 122 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 77. Macro ciclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 4 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (6 mg). EM ESI (m/z): 773,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 123

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



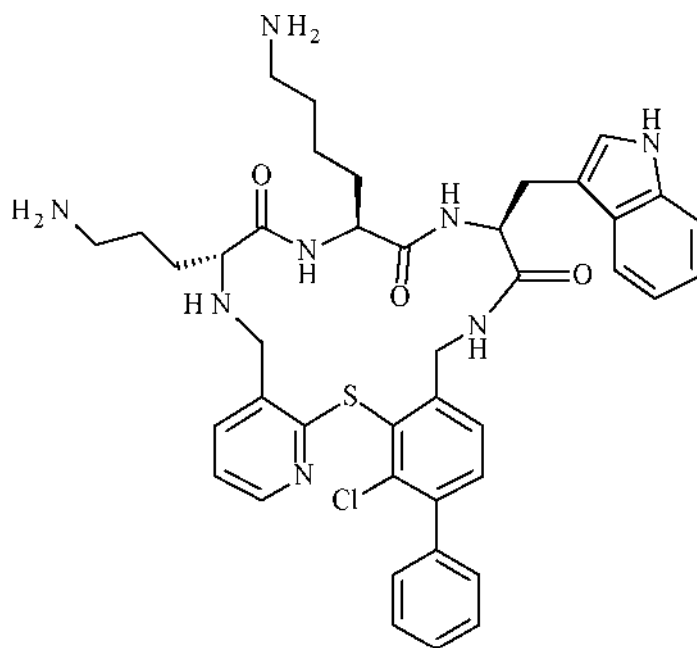
Se preparó el ejemplo 123 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 78. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido rojo (12 mg). EM ESI (m/z): 773,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 124

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 124 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

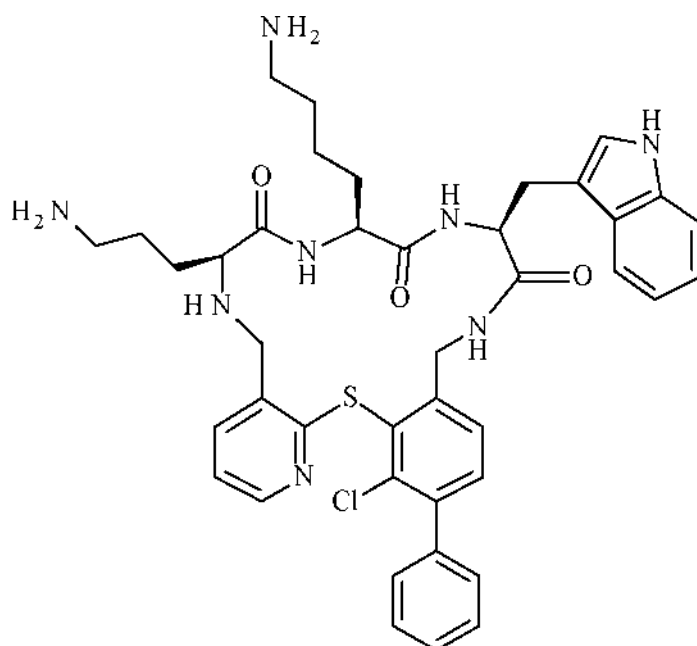
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 79

EM (M+H)⁺: esperado 767,32; observado 767,33

Ejemplo 125

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 125 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

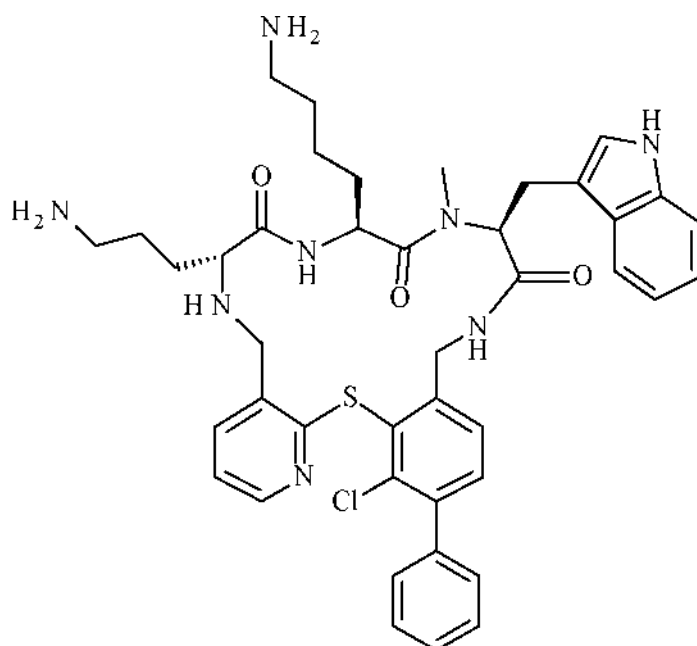
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 79

EM (M+H)⁺: esperado 767,32; observado 767,32

Ejemplo 126

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 126 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

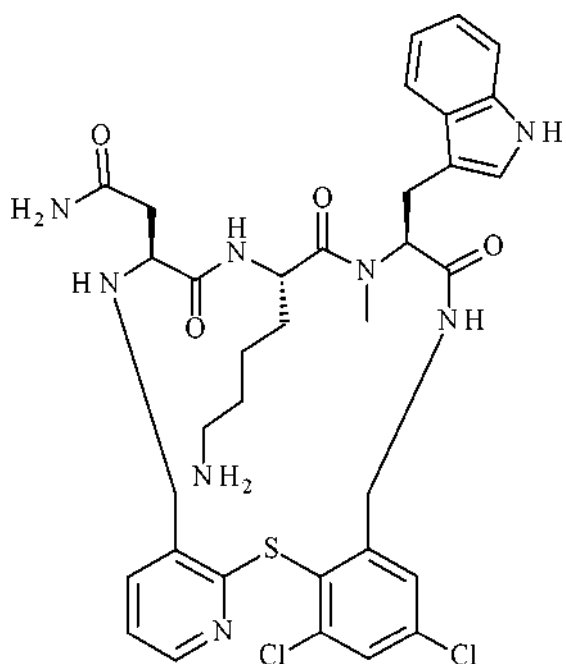
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 79

EM (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,34

Ejemplo 127

2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-acetamida



Se preparó el ejemplo 127 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

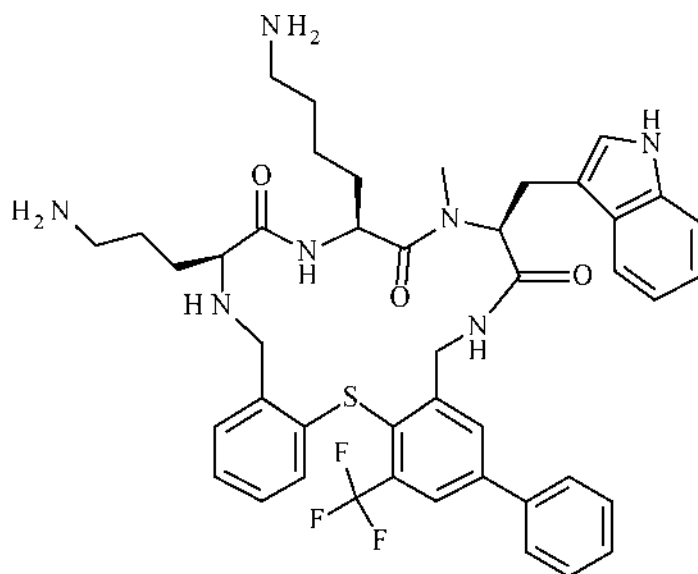
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Asn(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 738,7; observado 739,2

Ejemplo 128

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 128 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

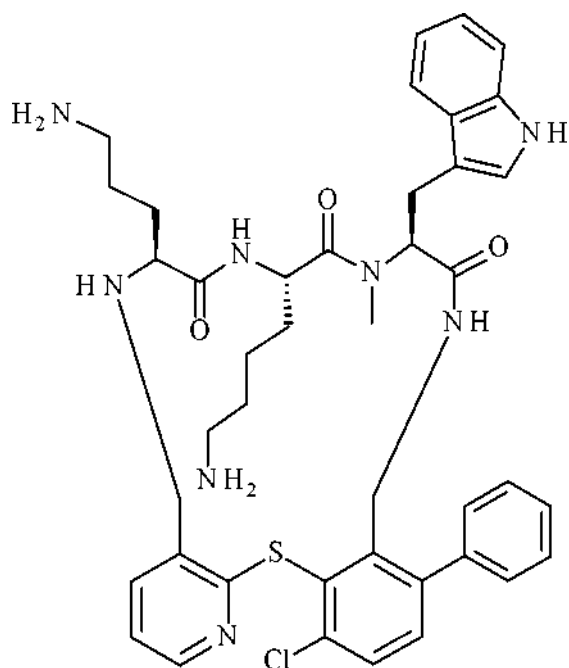
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 80

EM (M+H)⁺: esperado 814,36; observado 814,37

Ejemplo 129

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 129 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

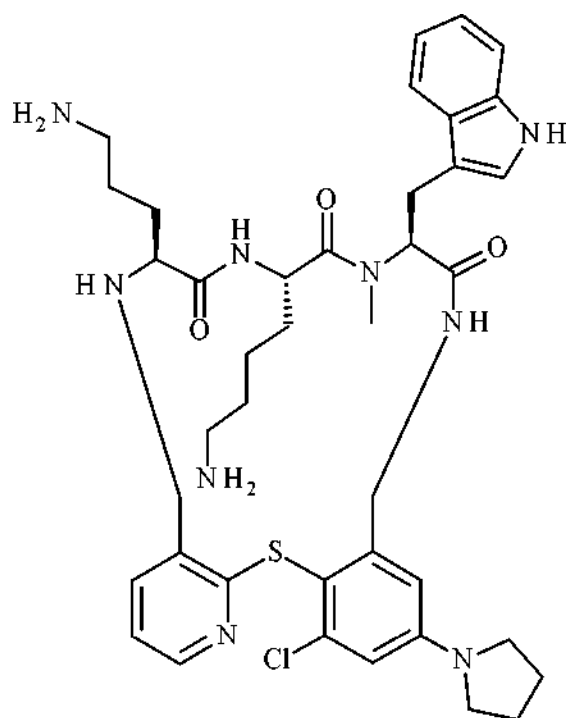
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 81

EM (M+H)⁺: esperado 780,4; observado 781,3

Ejemplo 130

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirrolidin-1-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 130 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

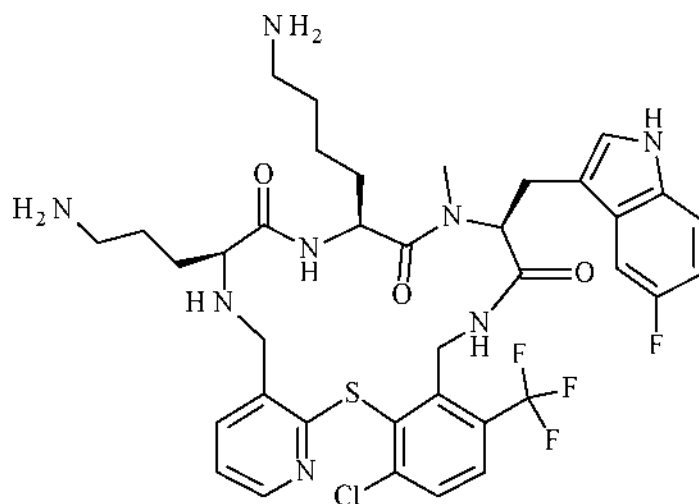
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 134

EM (M+H⁺): esperado 773,4; observado 774,4

Ejemplo 131

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 131 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

5 Aminoácidos:

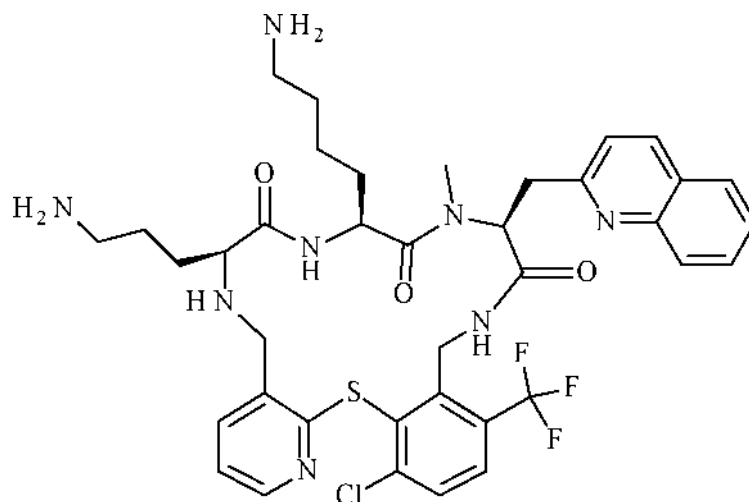
1. Fmoc-L-NMe-5-F-Trp-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
- 10 3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

15 EM (M+H)⁺: esperado 791,28; observado 791,44

Ejemplo 132

20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-quinolin-2-ilmetil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



25 Se preparó el ejemplo 132 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

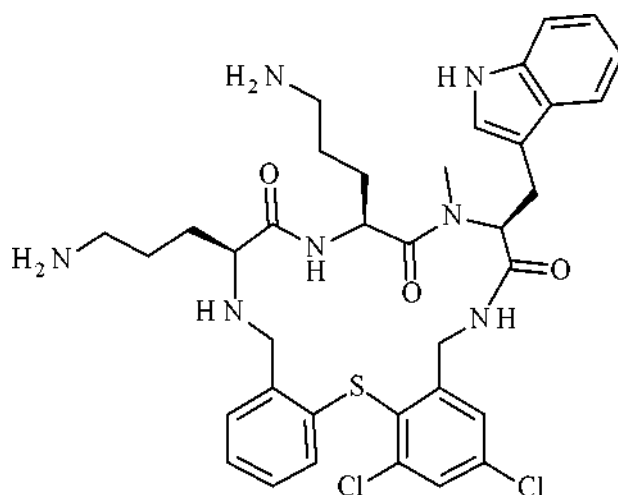
1. Fmoc-L-NMe-β-(2-quinolil)-Ala-OH,
- 30 2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

35 Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 785,29; observado 785,43

Ejemplo 133

40 (12S,15S,18S)-15,18-bis-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 133 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

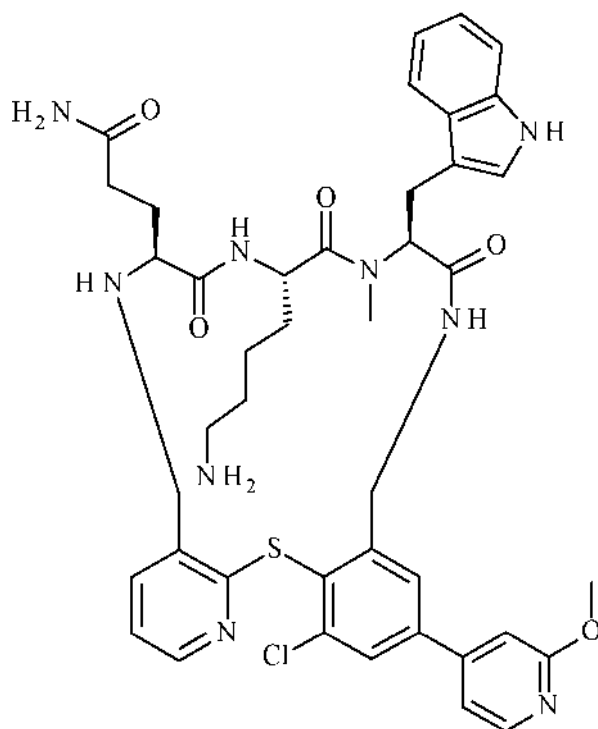
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H)⁺: esperado 724,25; observado 724,20

Ejemplo 134

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23 exaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 134 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

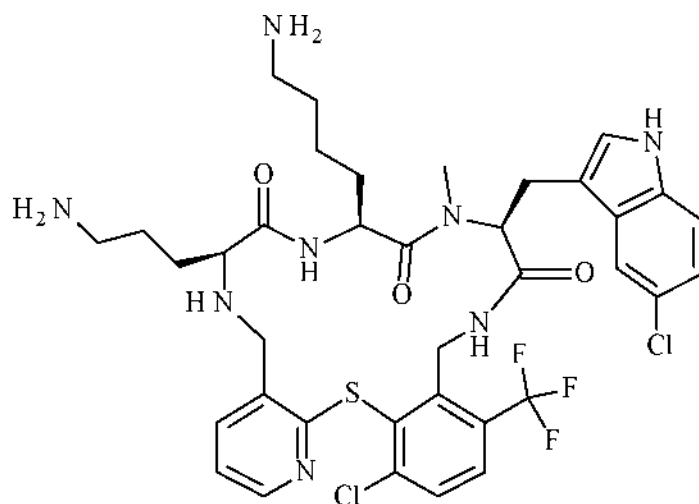
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 67

EM (M+H⁺): esperado 825,4; observado 826,3

Ejemplo 135

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 135 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

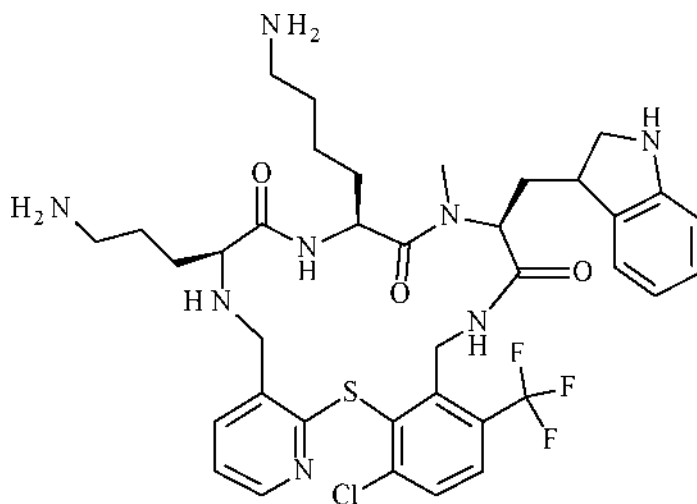
1. Fmoc-L-NMe-5-Cl-Trp-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 807,25; observado 807,39

Ejemplo 136

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 136 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

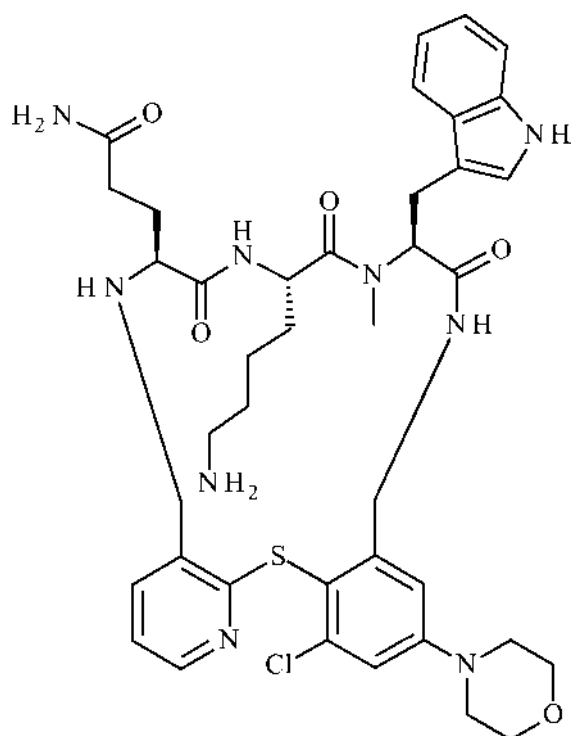
1. Fmoc-L-NMe-DHT(BOC)-OH (en el que DHT es dihidrotriptófano),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 31

EM (M+H)⁺: esperado 775,30; observado 775,42

Ejemplo 137

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 137 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

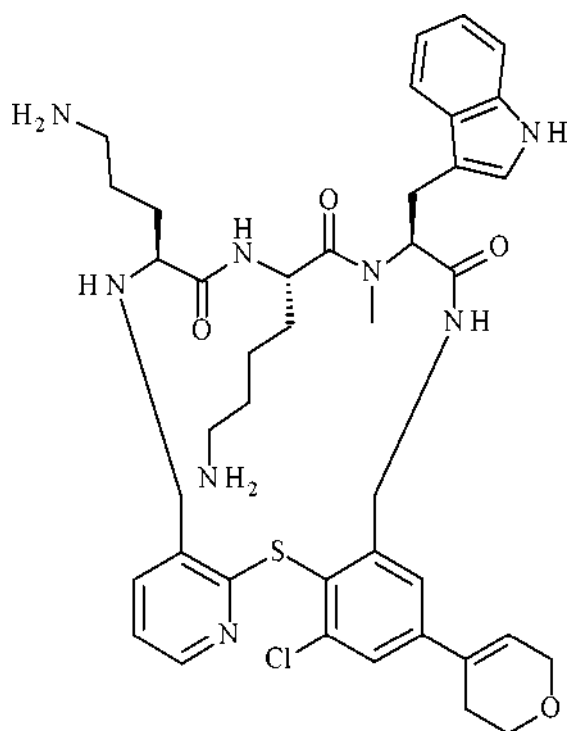
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 62

EM (M+H⁺): esperado 803,4; observado 804,3

Ejemplo 138

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 138 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

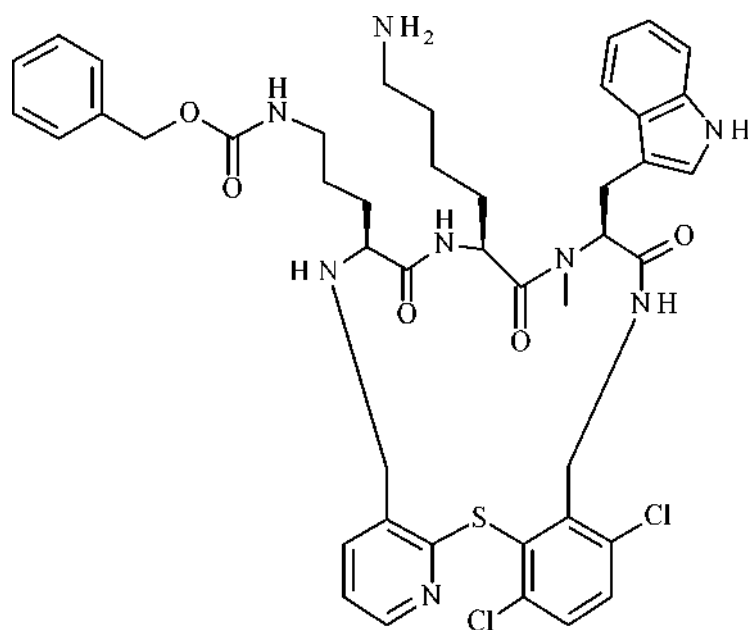
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 83

EM (M+H⁺): esperado 786,4; observado 787,4

Ejemplo 139

Éster bencílico del ácido {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propiarbámico



Se preparó el ejemplo 139 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

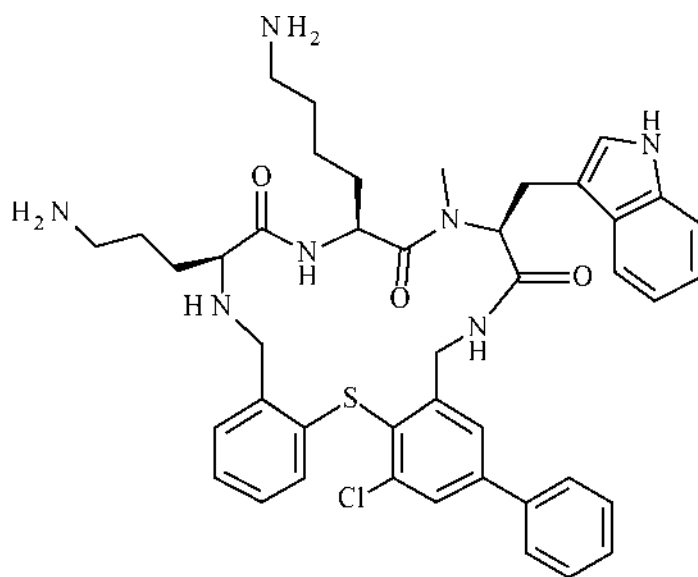
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(CBZ)-OH.

Anclaje: intermedio 30

EM (M+H⁺): esperado 872,9; observado 873,3

Ejemplo 140

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



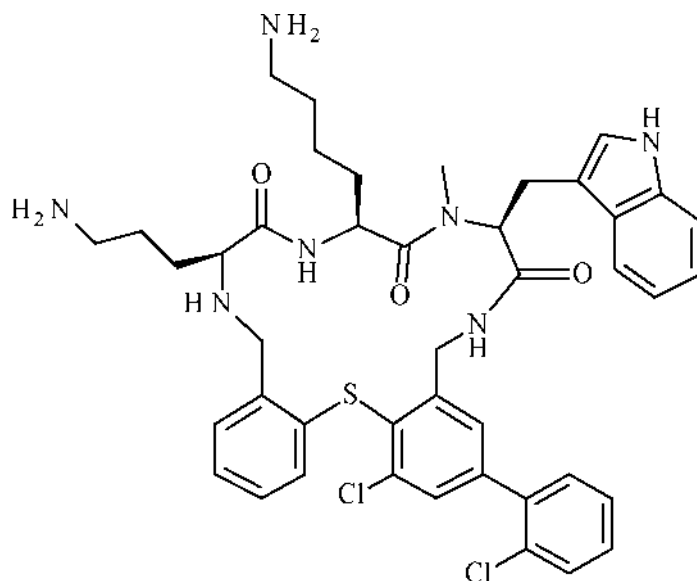
Se preparó el ejemplo 140 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 135
- Derivado de ácido borónico: ácido fenilborónico

5 EM (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Ejemplo 141

10 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-6-(2-cloro-fenil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona**



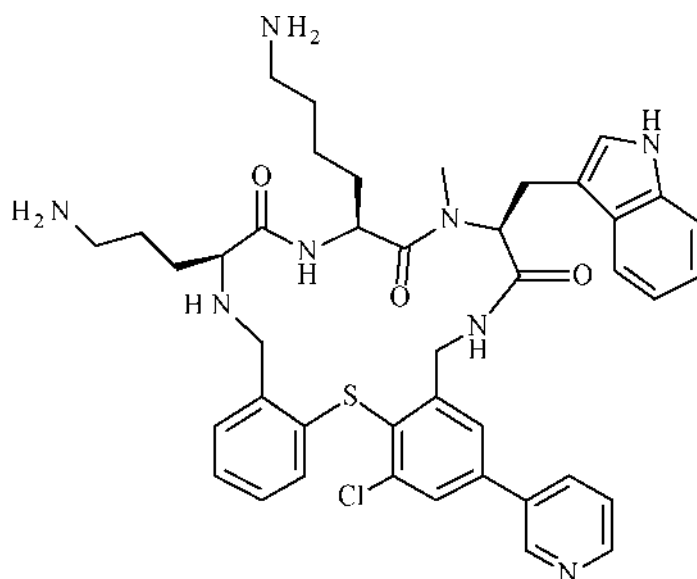
15 Se preparó el ejemplo 141 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 135
- Derivado de ácido borónico: ácido (2-clorofenil)borónico

20 EM (M+H)⁺: esperado 814,30; observado 814,5

Ejemplo 142

25 **(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona**



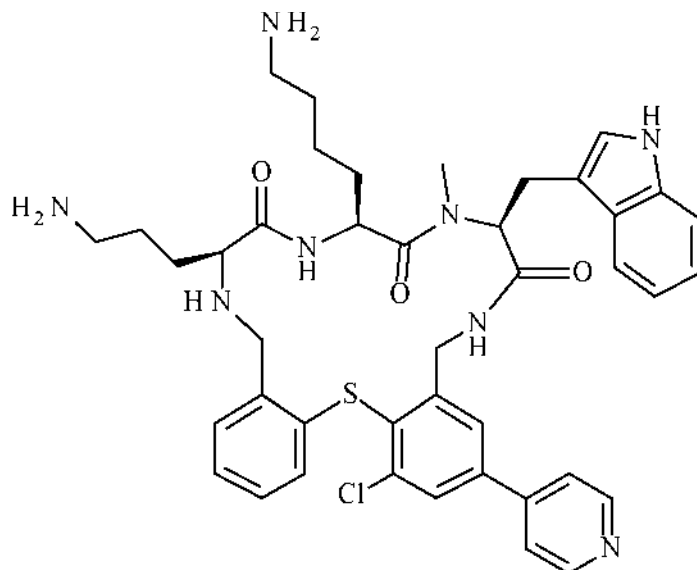
Se preparó el ejemplo 142 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 135
- Derivado de ácido borónico: ácido piridin-3-ilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,6

Ejemplo 143

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



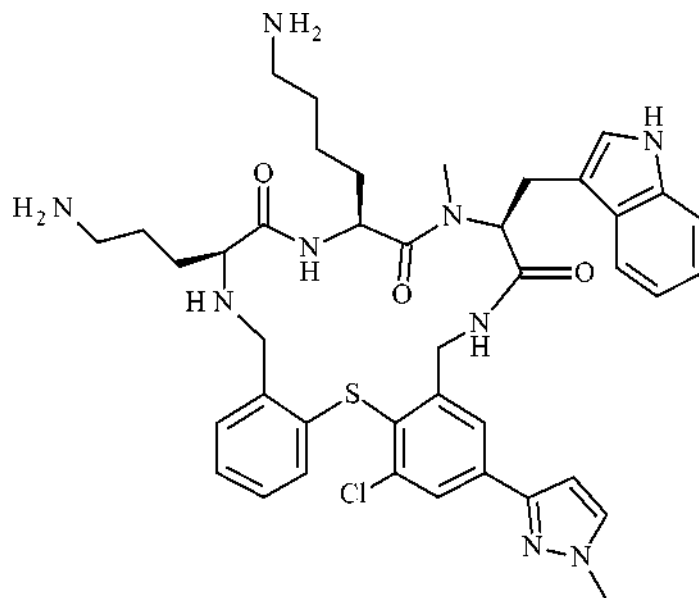
Se preparó el ejemplo 143 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 135
- Derivado de ácido borónico: ácido piridin-4-ilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,5

Ejemplo 144

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



Se preparó el ejemplo 144 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

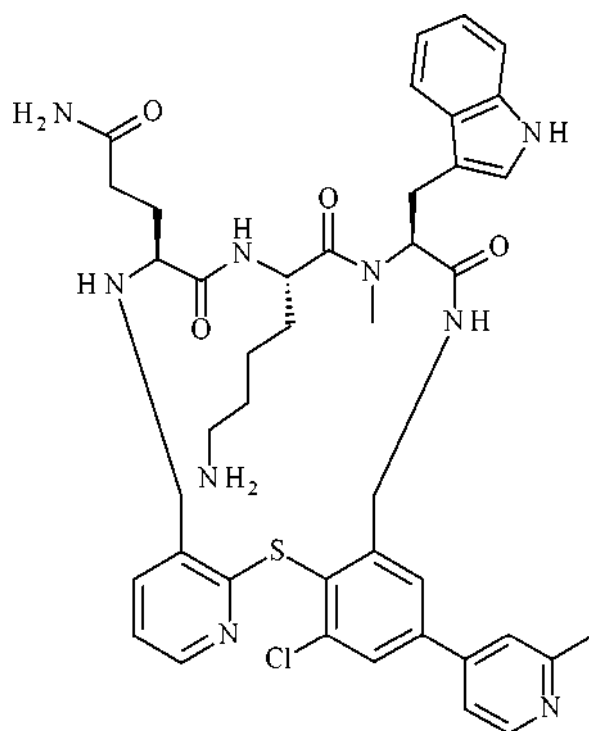
- Intermedio de macrociclo: intermedio 135

- Derivado de ácido borónico: 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

EM (M+H)⁺: esperado 783,34; observado 784,4

Ejemplo 145

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 145 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

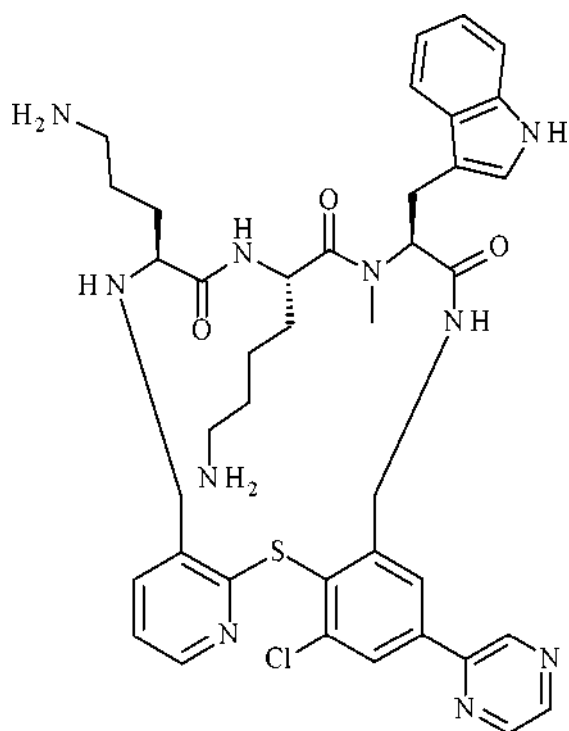
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 69

EM (M+H⁺): esperado 809,4; observado 810,3

Ejemplo 146

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piracin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 146 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

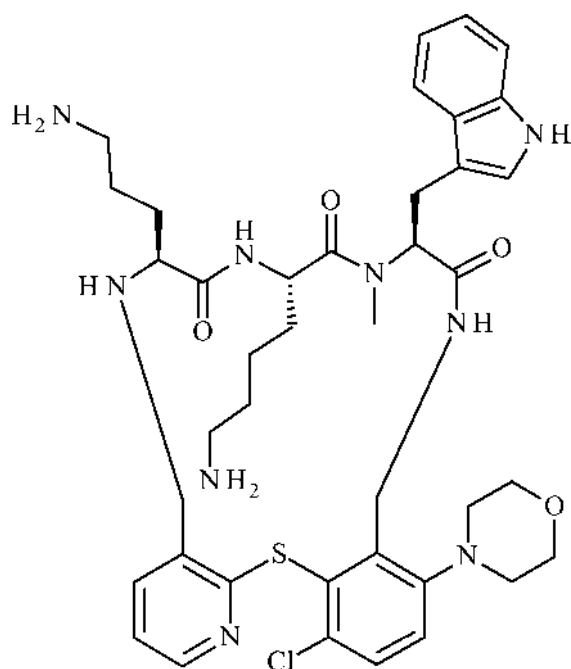
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 84

EM (M+H⁺): esperado 782,4; observado 783,3

Ejemplo 147

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 147 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

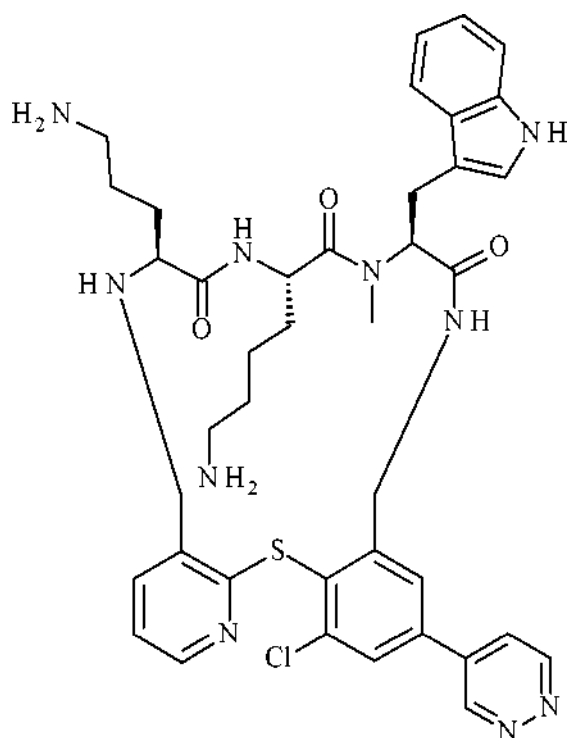
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 85

EM (M+H⁺): esperado 789,4; observado 790,4

Ejemplo 148

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridacin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 148 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

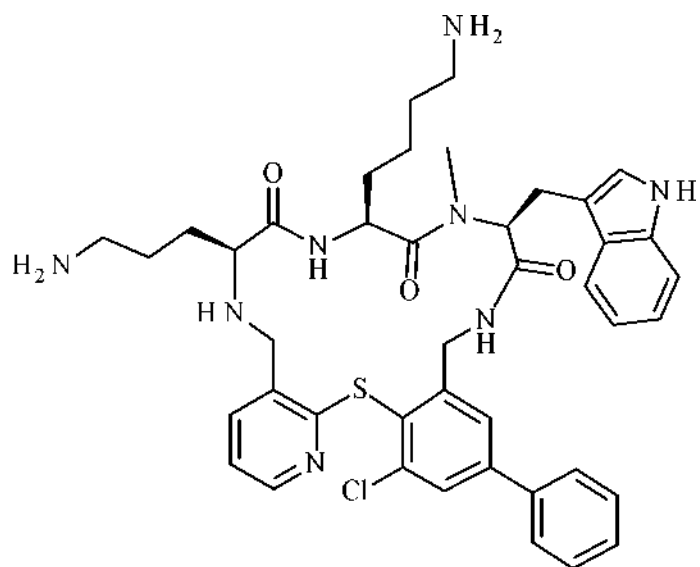
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 86

EM (M+H⁺): esperado 782,4; observado 783,3

Ejemplo 149

11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 149 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

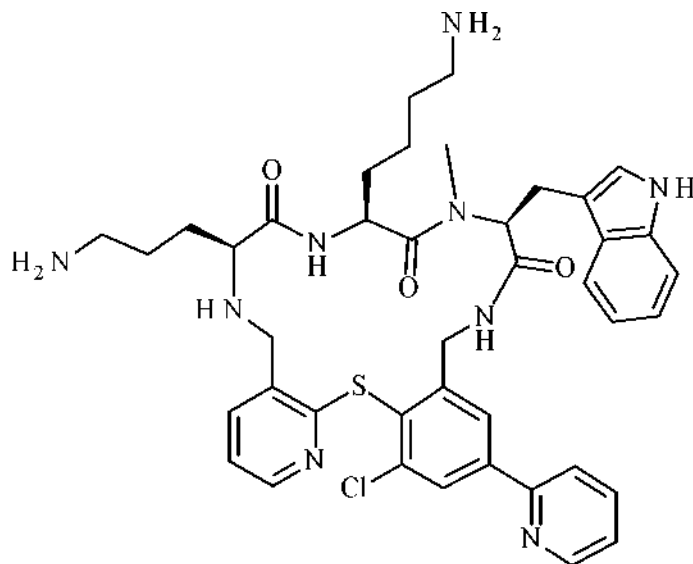
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 87

EM (M+H⁺): esperado 780,4; observado 781,5

Ejemplo 150

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15-18-triona



Se preparó el ejemplo 150 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

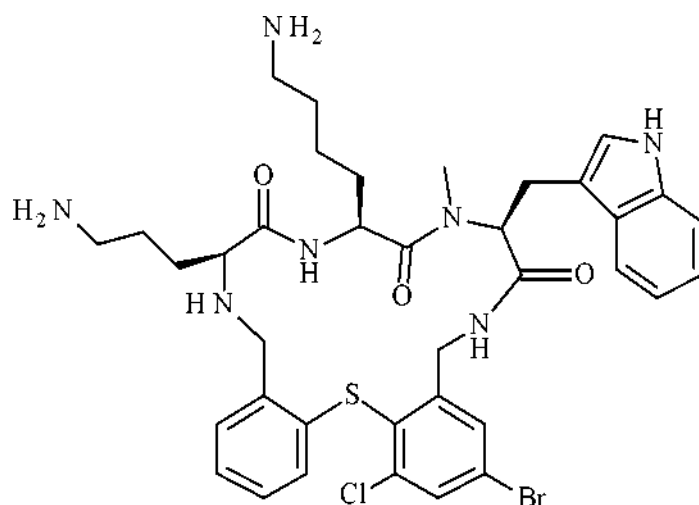
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 88

EM (M+H⁺): esperado 781,4; observado 782,6

Ejemplo 151

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

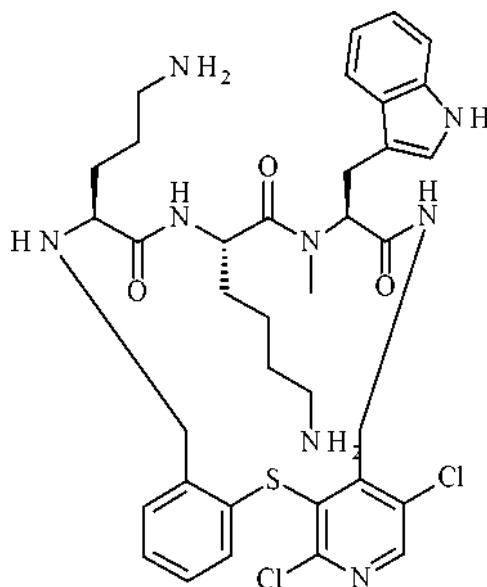


Se preparó el ejemplo 151 por desprotección de BOC del intermedio 135.

5 EM (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,3

Ejemplo 152

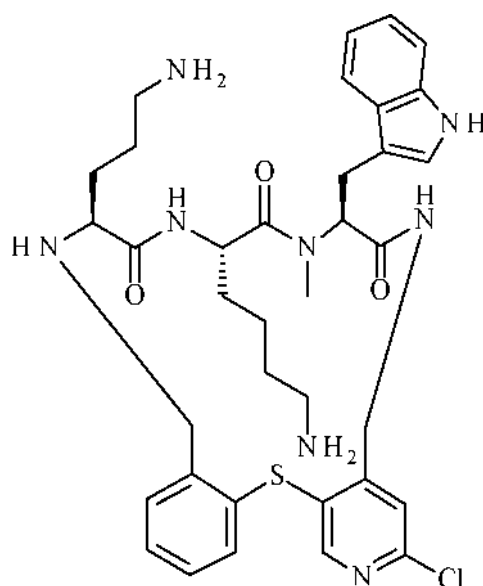
10 (8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1,4-dicloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tiazatetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



15 Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 90. Macrociclación: 1,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. durante la noche. Desprotección: DCM/TFA 1:1 a 40 °C. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo azul (13 mg). EM ESI (m/z): 739,3 [(M+H)⁺]

20 Ejemplo 153

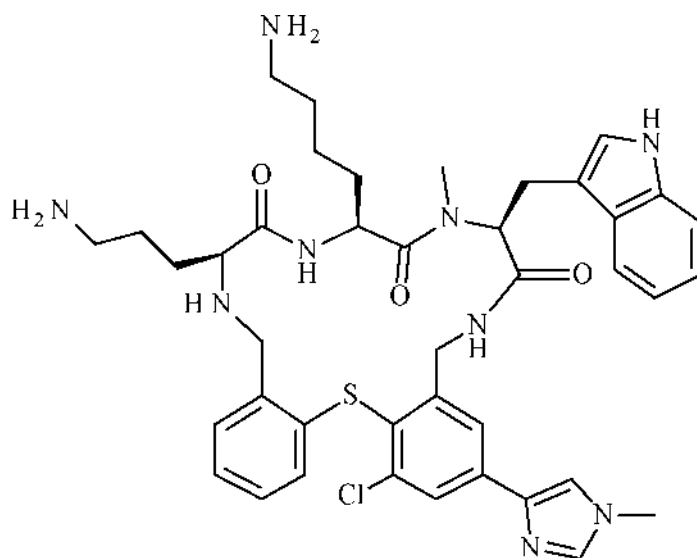
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tiazatetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 91 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.012 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. durante la noche. Desprotección: DCM/TFA 1:1 a 30 °C. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanquecino (6 mg). EM ESI (m/z): 705,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 154

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



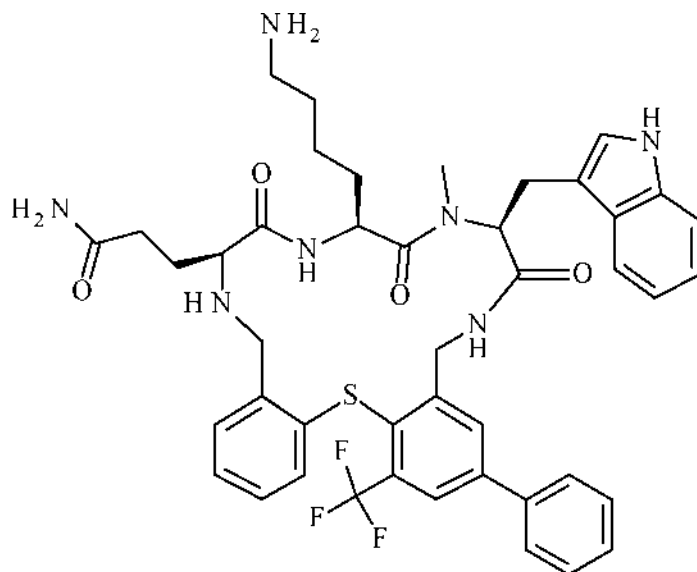
Se preparó el ejemplo 154 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 135
- Derivado de ácido borónico: 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol

EM (M+H)⁺: esperado 784,34; observado 784,4

Ejemplo 155

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



5

Se preparó el ejemplo 155 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

10 Aminoácidos:

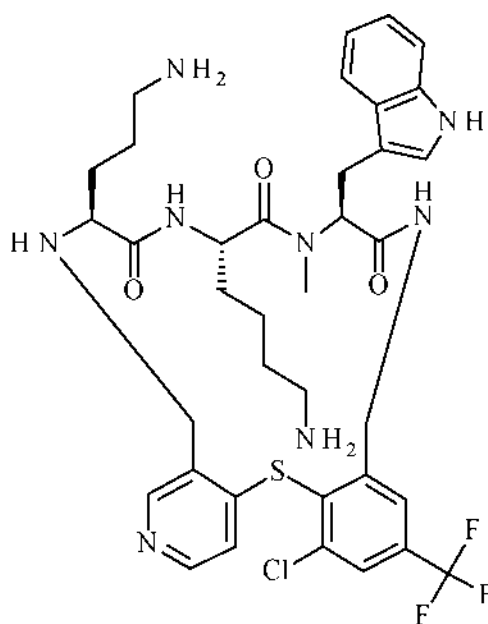
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
- 15 3. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH.

Anclaje: intermedio 80

20 EM (M+H)⁺: esperado 828,34; observado 828,6

Ejemplo 156

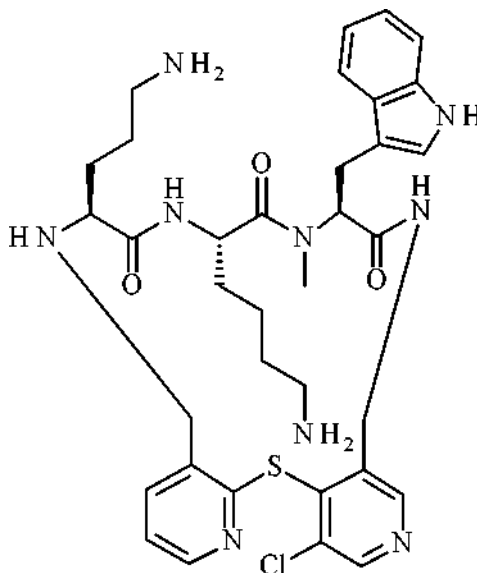
25 **(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-18-(trifluorometil)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona**



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 92 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.01 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1 a 30 °C. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (3 mg). EM ESI (m/z): 773,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 157

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona

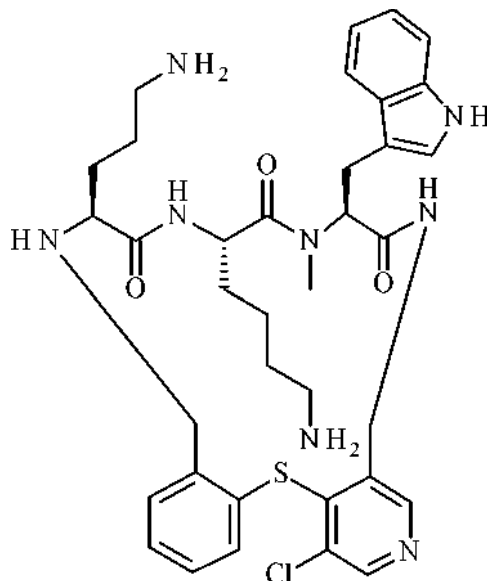


Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 93 usando DMF/MeOH/AcOH 1:1:0.02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1, a continuación, concentración a vacío, adición de agua y agitación durante la noche. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (31 mg). EM ESI (m/z): 706,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 158

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-

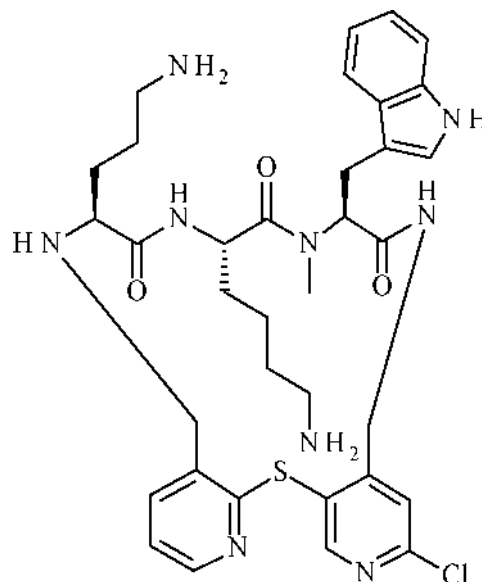
octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



5 Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1 eq de intermedio 94 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.01 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1 a 30 °C. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (9 mg). EM ESI (m/z): 705,3 [(M+H)⁺]

10 Ejemplo 159

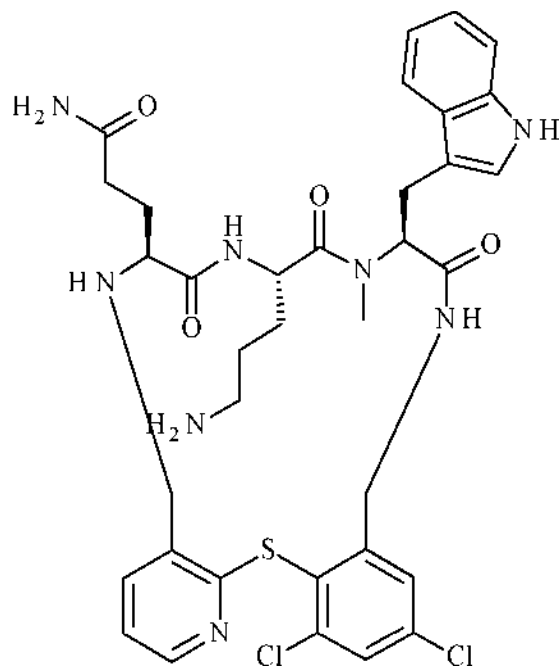
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



20 Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 95 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.01 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1 a 30 °C. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (4 mg). EM ESI (m/z): 706,5 [(M+H)⁺]

25 Ejemplo 160

3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-

4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida

5 Se preparó el ejemplo 160 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

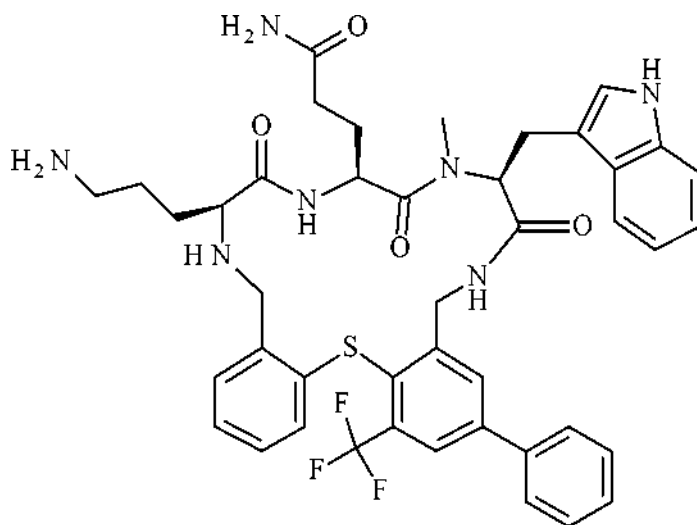
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 738,7; observado 739,7

Ejemplo 161

3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 161 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando

los siguientes materiales de partida:

Aminoácidos:

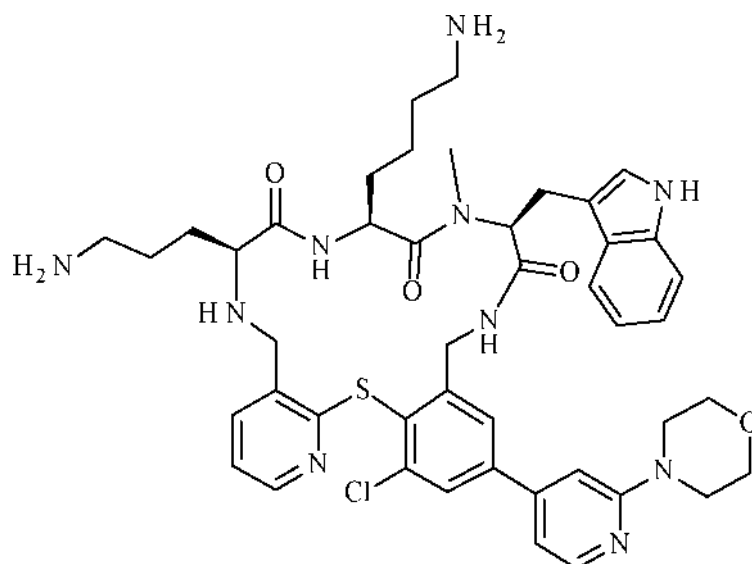
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 80

EM (M+H)⁺: esperado 814,33; observado 814,4

Ejemplo 162

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 162 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

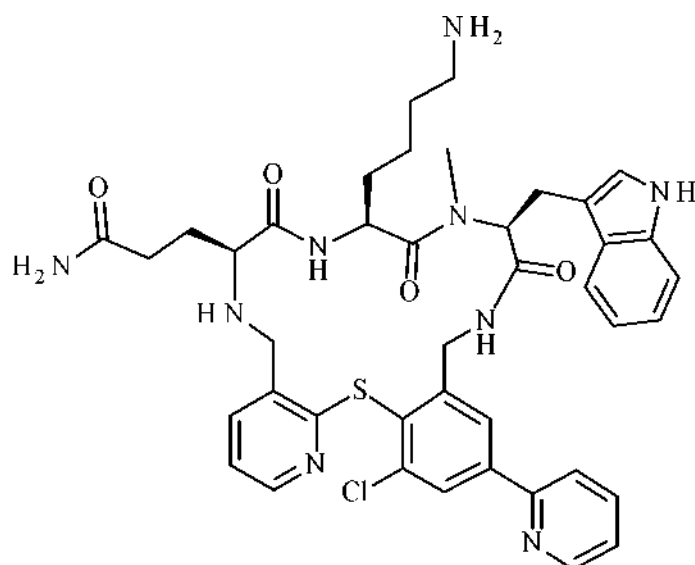
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 96

EM (M+H)⁺: esperado 867,6; observado 868,5

Ejemplo 163

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 163 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

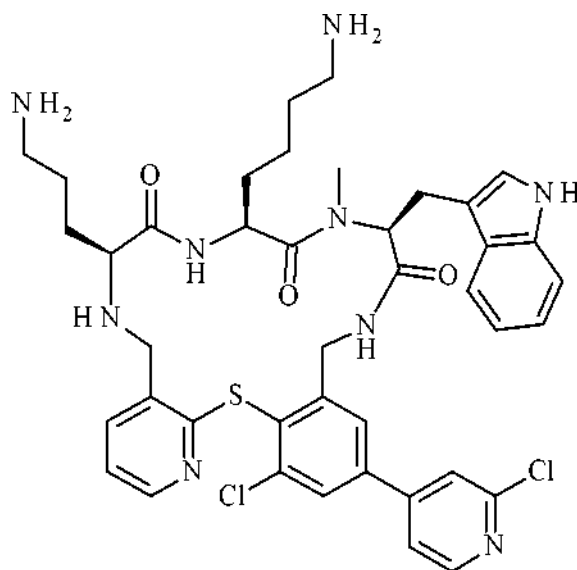
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 88

EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,6

Ejemplo 164

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 164 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

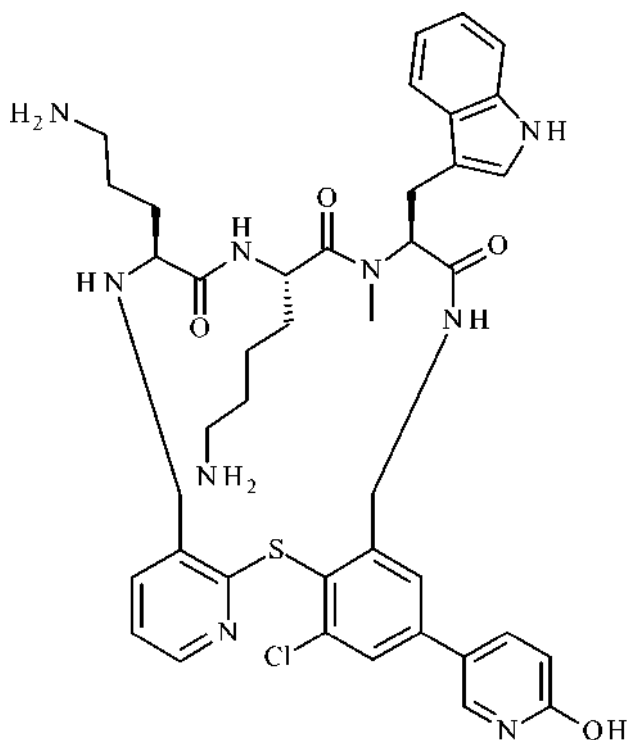
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

5 Anclaje: intermedio 97

EM (M+H⁺): esperado 815,8; observado 816,6

Ejemplo 165

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 165 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

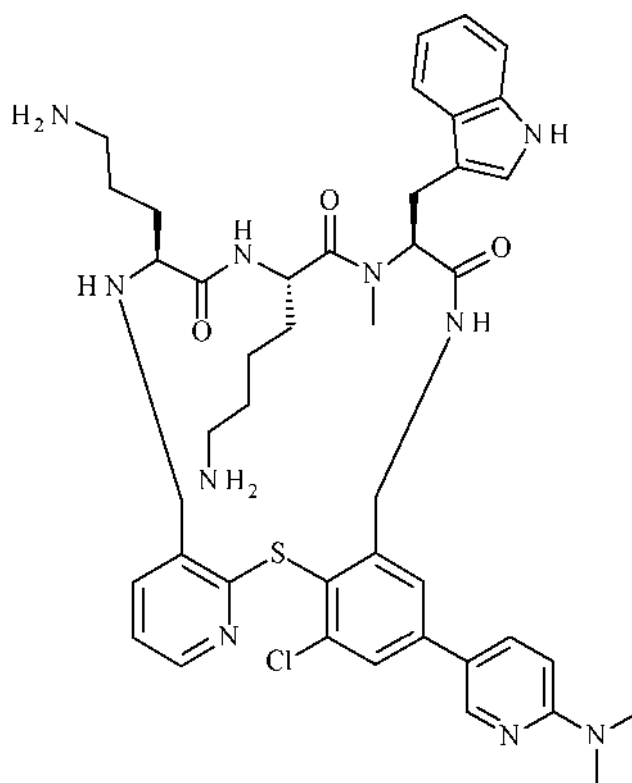
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 98

EM (M+H⁺): esperado 797,4; observado 798,3

Ejemplo 166

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 166 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

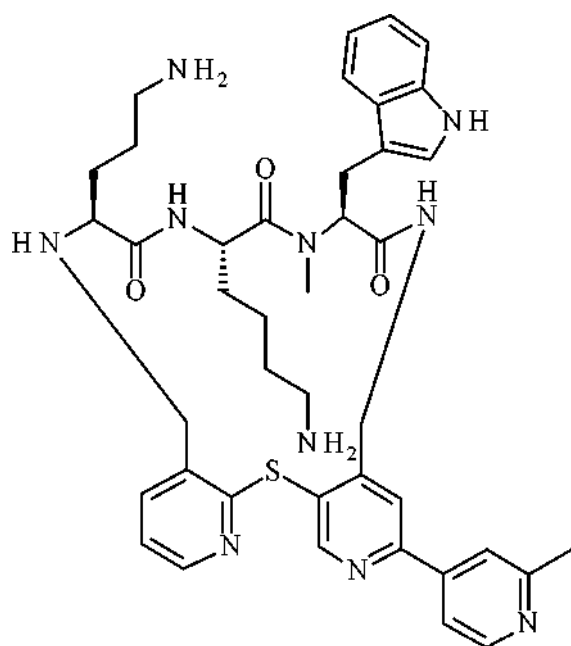
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 99

EM (M+H⁺): esperado 824,5; observado 825,5

Ejemplo 167

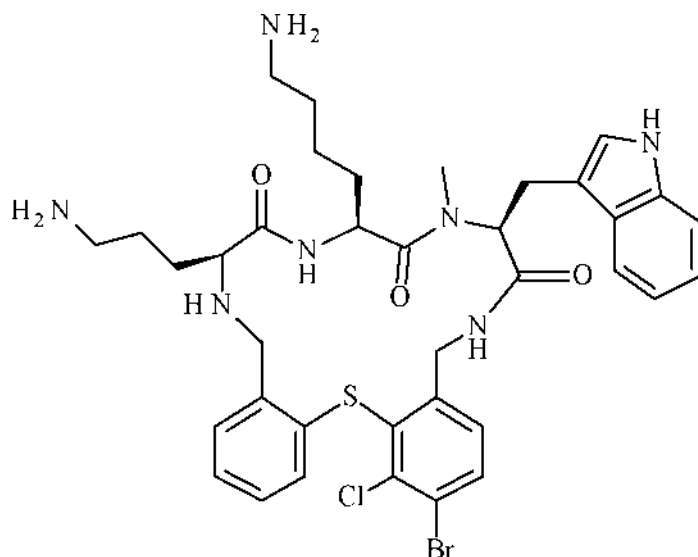
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 95 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.01 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 2,4 eq de HATU, 10 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico. Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, a continuación, agitación en acetonitrilo/agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (12 mg). EM ESI (m/z): 763,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 168

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

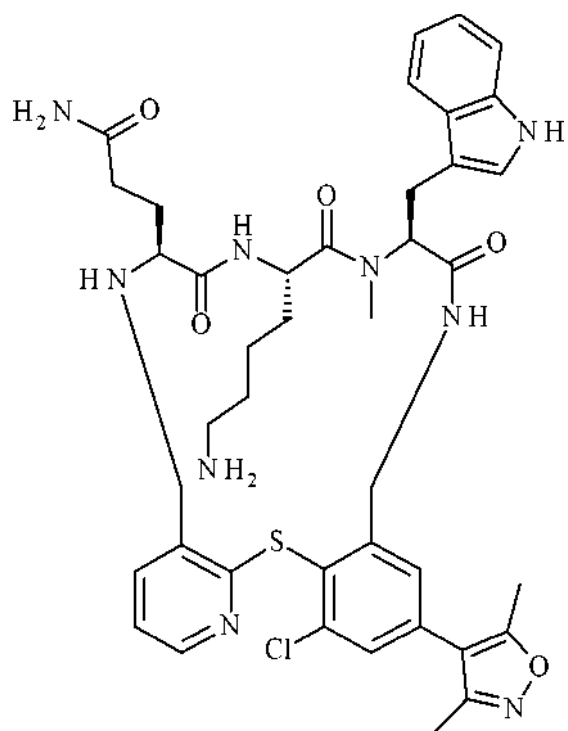


Se preparó el ejemplo 168 por desprotección de BOC del intermedio 136.

EM (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,5

Ejemplo 169

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-

propionamida

5 Se preparó el ejemplo 169 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

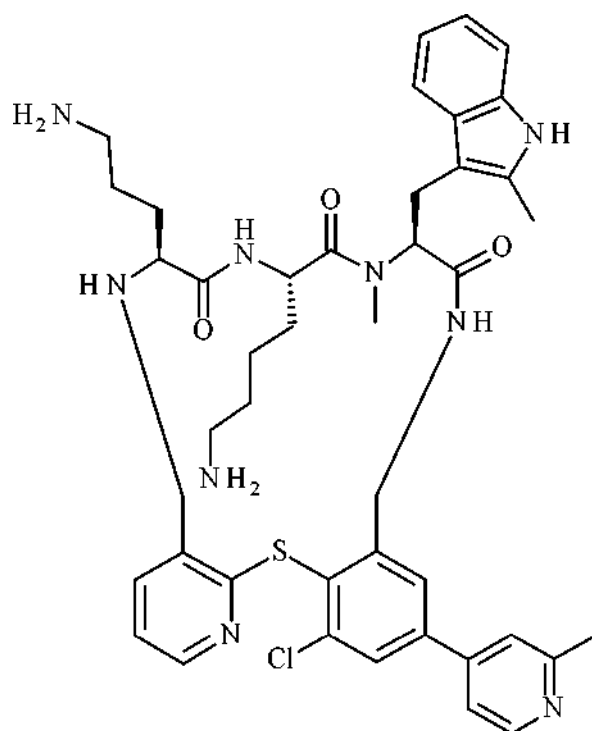
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
- 10 2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 101

15 EM (M+H⁺): esperado 813,4; observado 814,3

Ejemplo 170

20 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



Se preparó el ejemplo 170 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

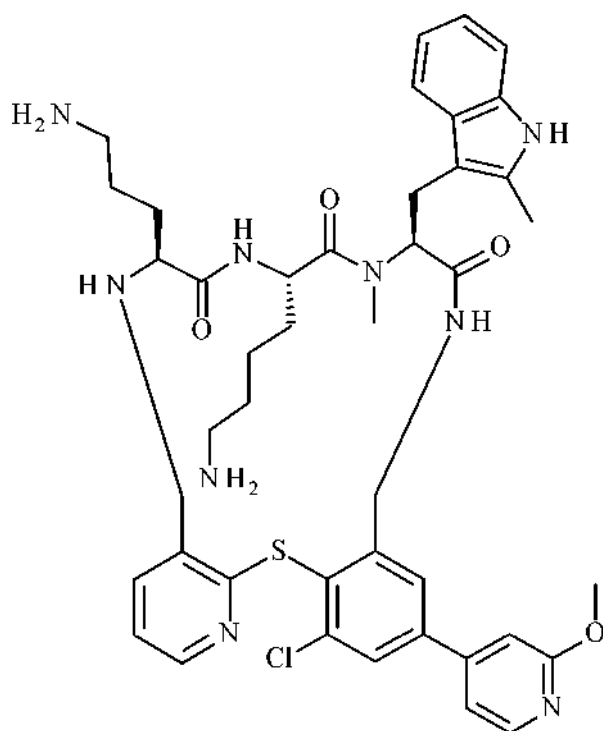
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 69

EM (M+H⁺): esperado 809,5; observado 810,4

Ejemplo 171

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 171 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

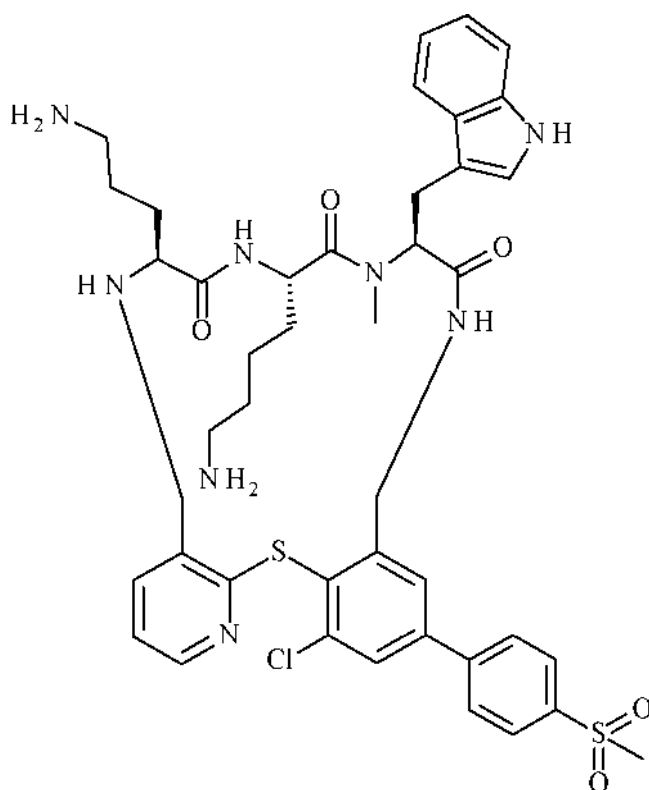
1. ácido (S)-2-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 67

EM (M+H⁺): esperado 825,4; observado 826,4

Ejemplo 172

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(4-metanosulfonyl-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 172 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

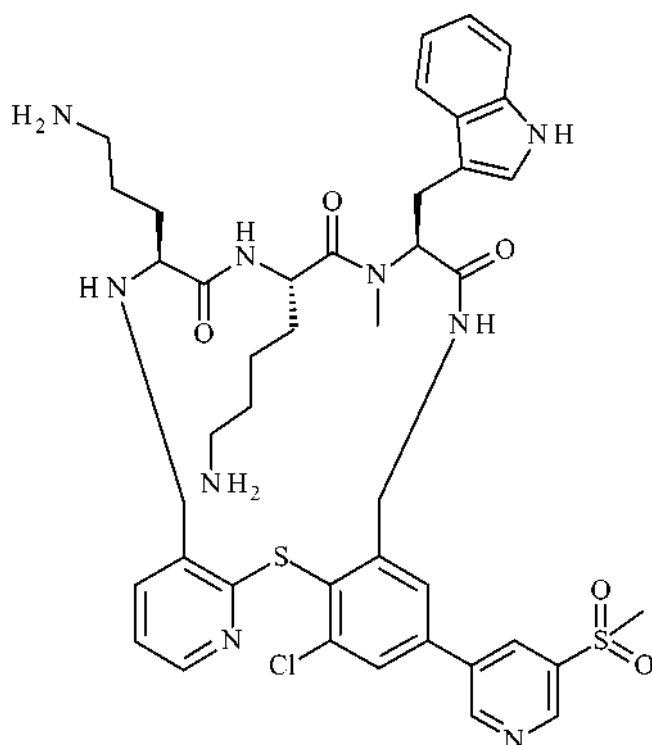
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 102

EM (M+H⁺): esperado 858,5; observado 859,3

Ejemplo 173

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 173 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

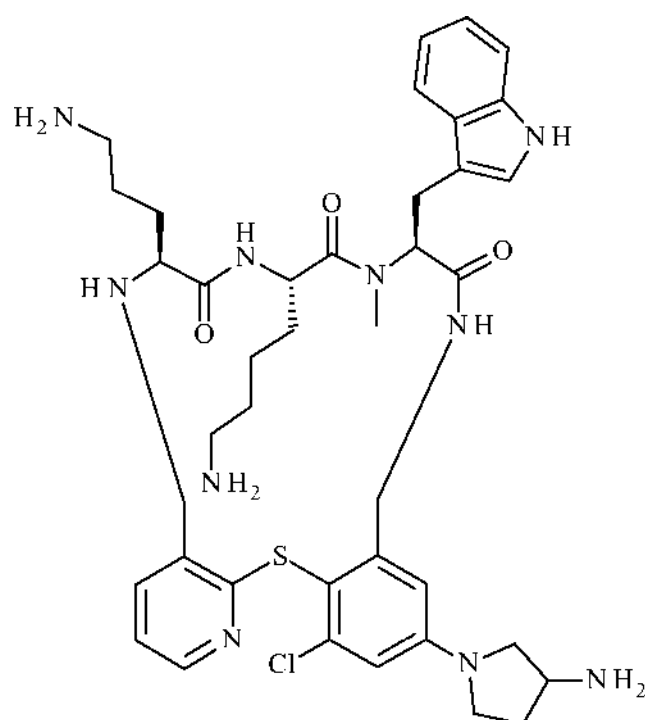
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 103

EM (M+H⁺): esperado 859,5; observado 860,3

Ejemplo 174

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-amino-pirrolidin-1-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 174 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

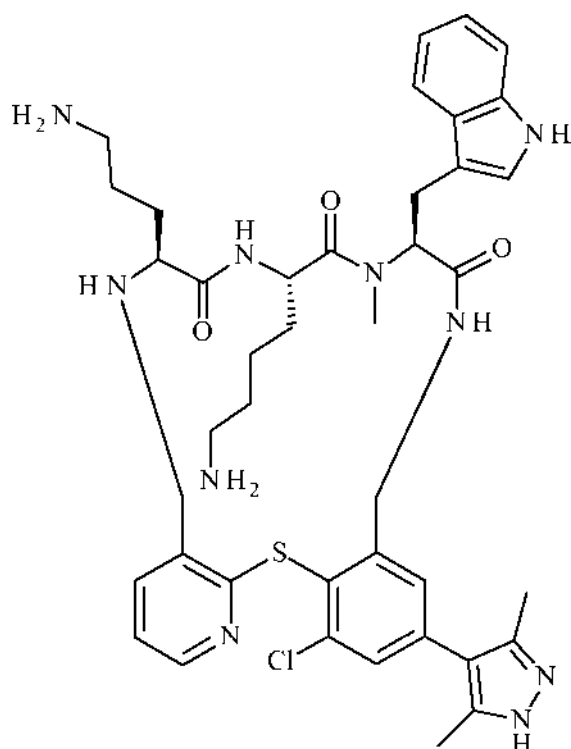
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 82

EM (M+H⁺): esperado 788,4; observado 789,4

Ejemplo 175

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 175 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

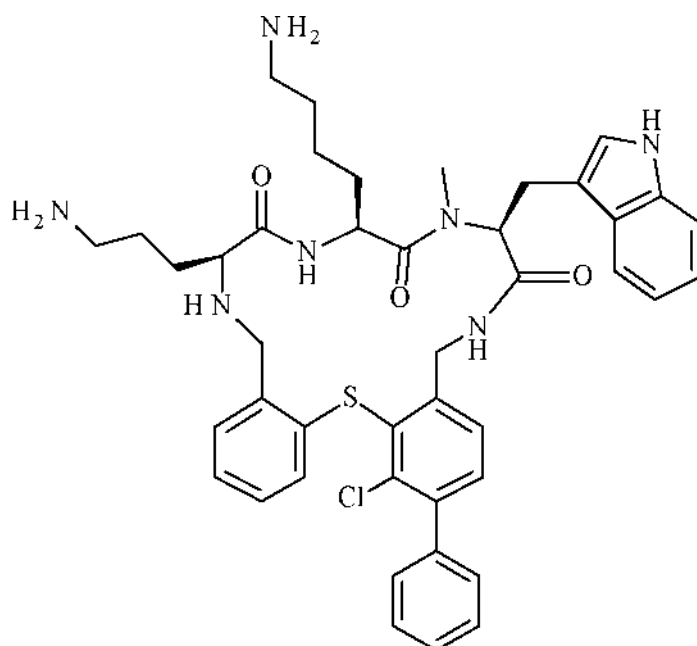
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 104

EM (M+H⁺): esperado 798,4; observado 799,4

Ejemplo 176

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



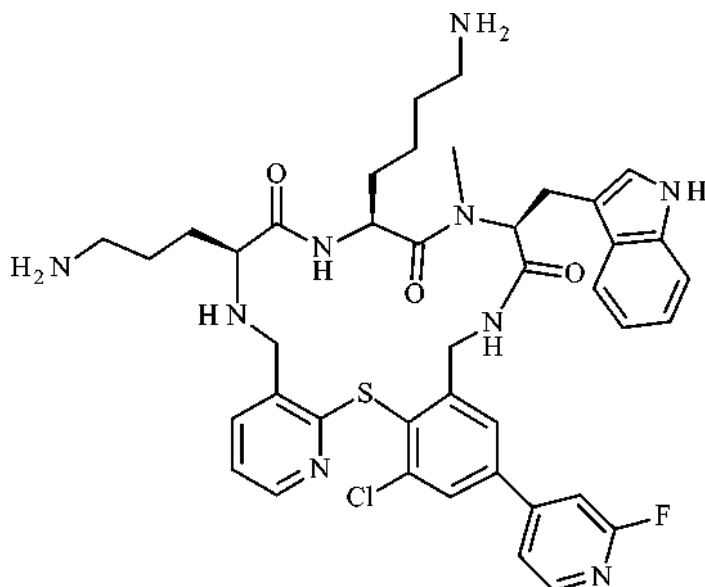
Se preparó el ejemplo 176 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 136
- Derivado de ácido borónico: ácido fenilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Ejemplo 177

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 177 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

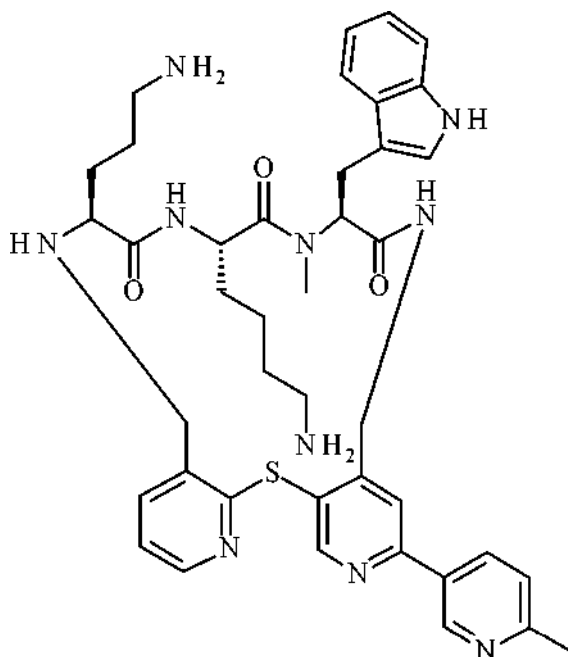
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

5 Anclaje: intermedio 105

EM (M+H⁺): esperado 799,4; observado 800,6

Ejemplo 178

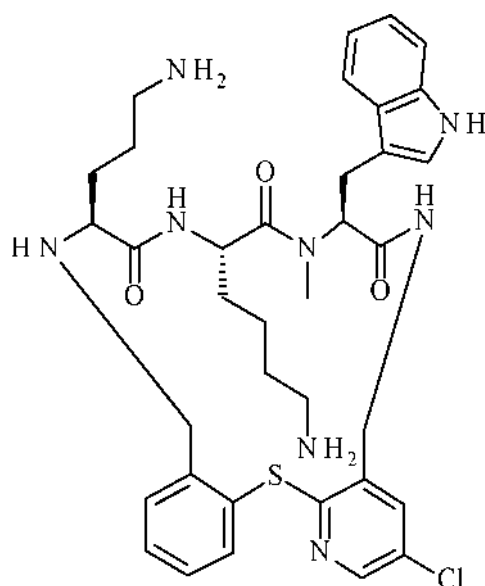
10 **(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(6-metilpiridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona**



15 Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 95 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.012 como mezcla de disolventes. Macro ciclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico. Desprotección: DCM/TFA 1:1, se concentró a vacío, a continuación, agitación en acetonitrilo/agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (9 mg). EM ESI (m/z): 763,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 179

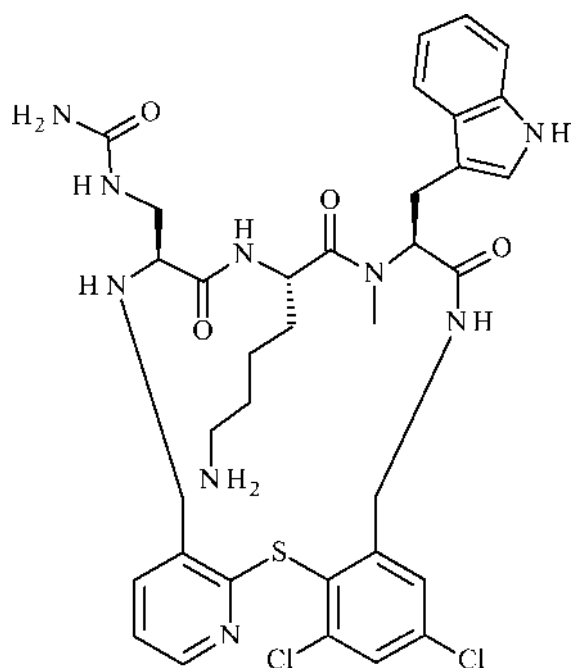
25 **(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobencopirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona**



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 106 en NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.012 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1, a continuación concentración a vacío y agitación con acetonitrilo/agua 1:1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarillo claro (46 mg). EM ESI (m/z): 705,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 180

[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-urea



Se preparó el ejemplo 180 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

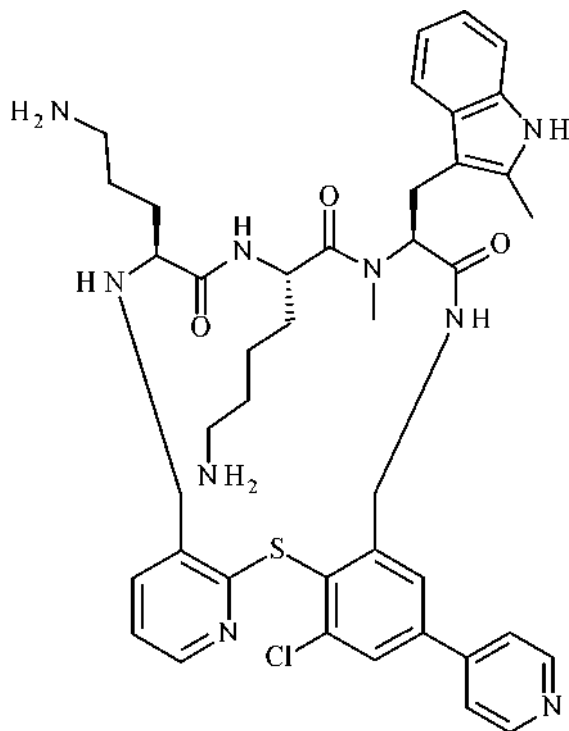
3. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-ureido-propiónico.

Anclaje: intermedio 47

5 EM (M+H⁺): esperado 753,7; observado 754,2

Ejemplo 181

10 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



15 Se preparó el ejemplo 181 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,

20 2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

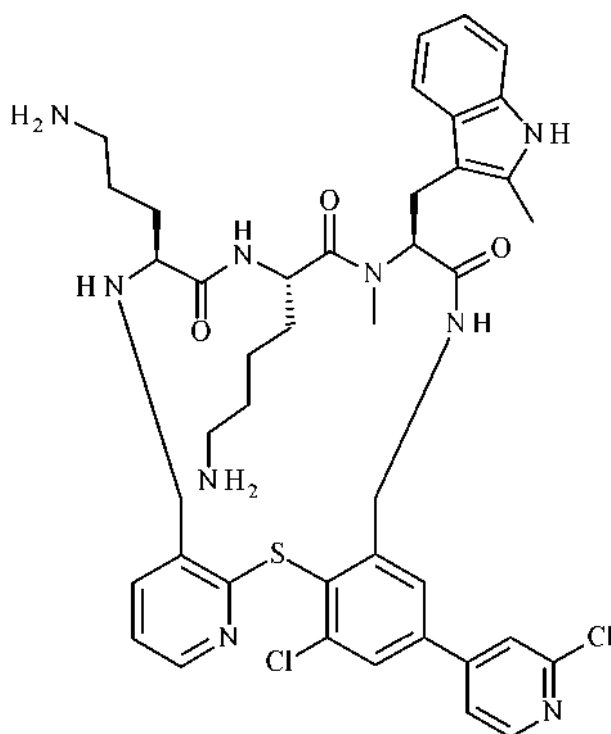
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 66

25 EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 182

30 **(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona**



Se preparó el ejemplo 182 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

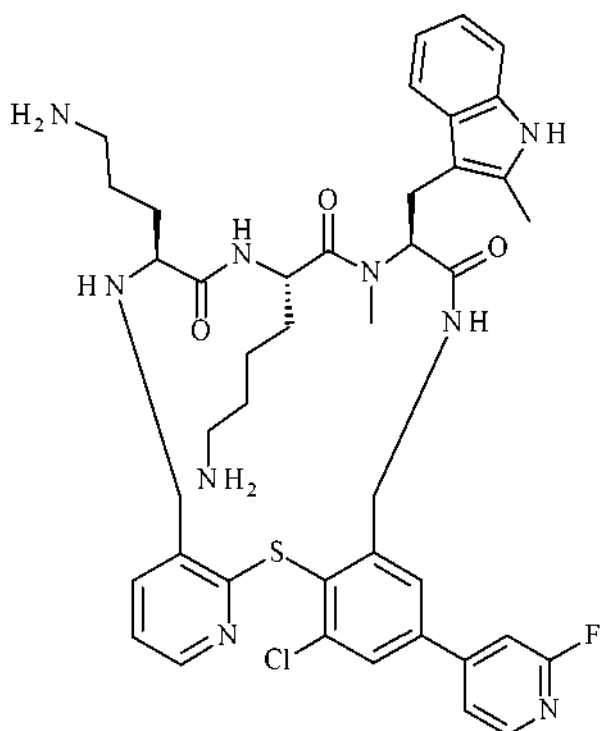
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 97

EM (M+H⁺): esperado 829,9; observado 830,3

Ejemplo 183

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 183 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

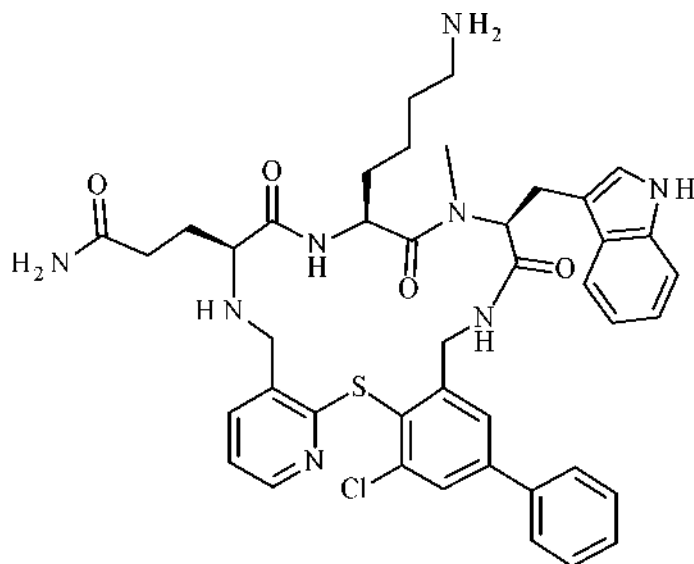
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 105

EM (M+H⁺): esperado 813,4; observado 814,4

Ejemplo 184

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 184 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

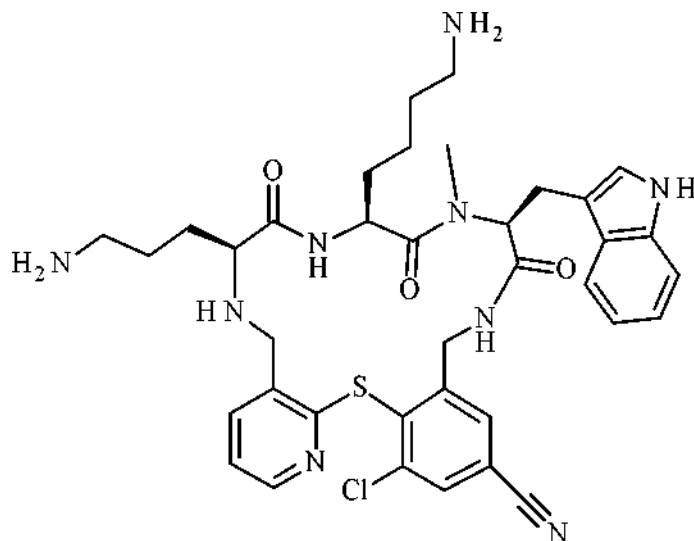
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: intermedio 87

EM (M+H⁺): esperado 794,4; observado 795,6

Ejemplo 185

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo



Se preparó el ejemplo 185 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

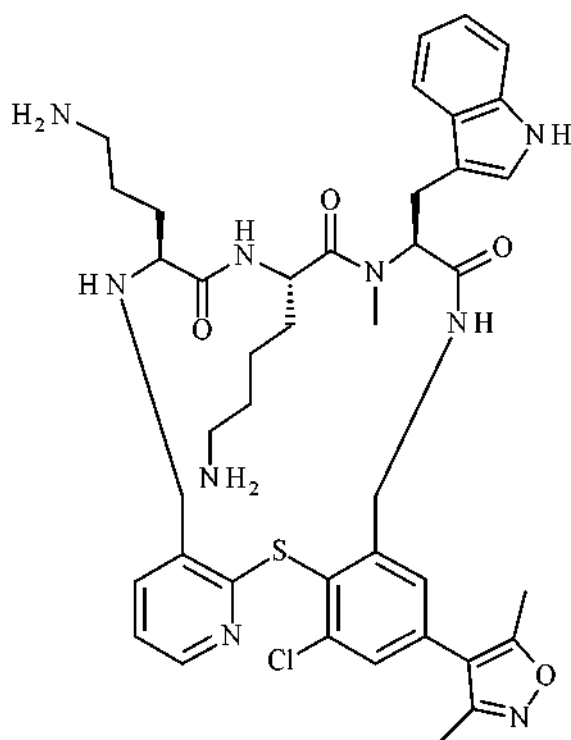
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 107

EM (M+H⁺): esperado 729,3; observado 730,4

Ejemplo 186

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 186 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

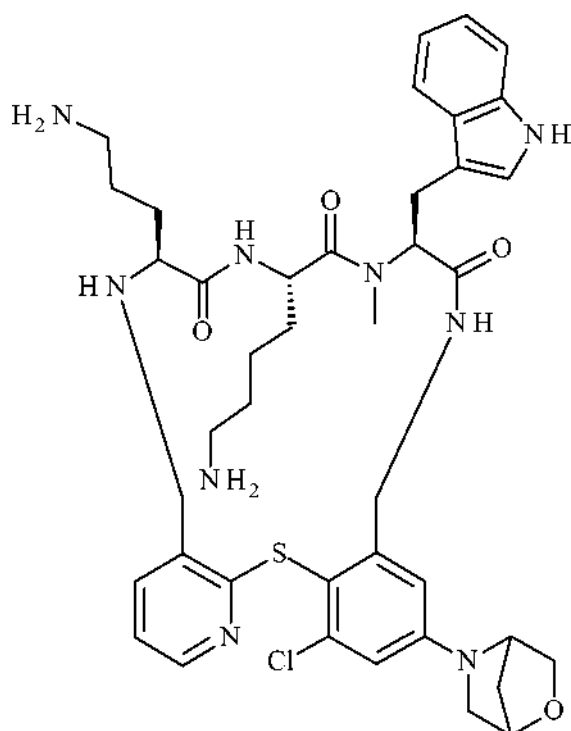
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 101

EM (M+H⁺): esperado 799,4; observado 800,3

Ejemplo 187

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 187 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

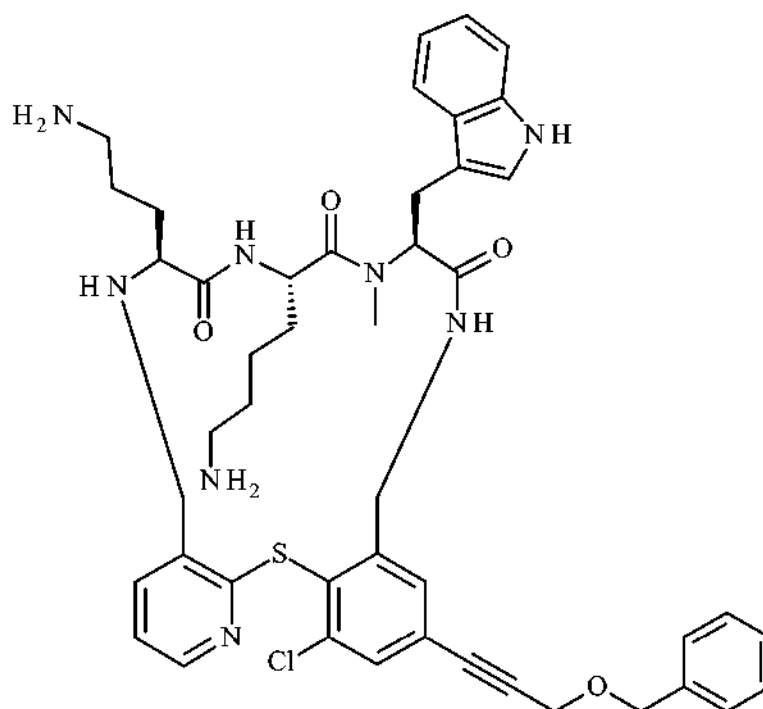
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 108

EM (M+H⁺): esperado 801,4; observado 802,4

Ejemplo 188

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-23-(3-benciloxi-prop-1-inil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 188 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

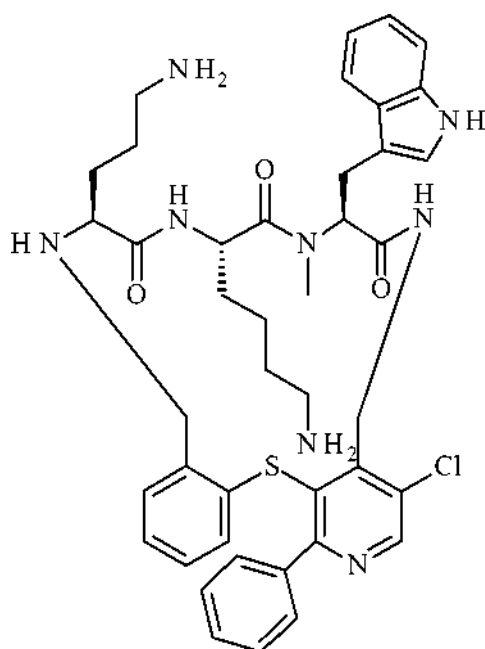
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 109

EM (M+H⁺): esperado 848,5; observado 849,4

Ejemplo 189

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-fenil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



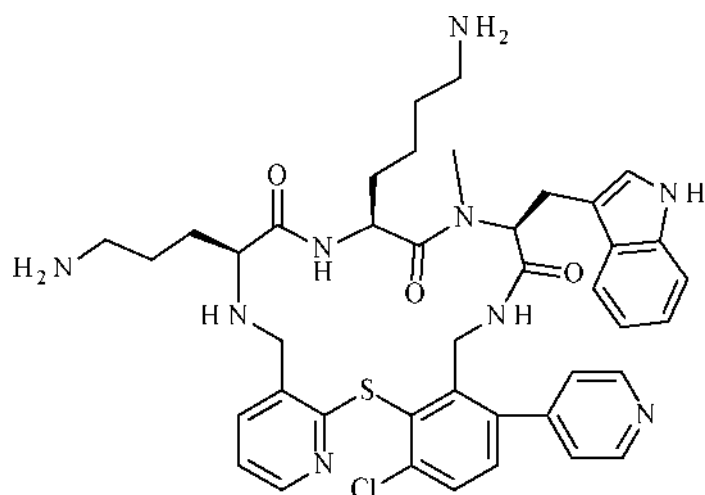
Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h.

A una solución, en un tubo de presión, de 3-(((8S,11S,14S)-11-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-14-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1,4-dicloro-9-metil-7,10,13-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8-il)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,025 g, 24 μ mol, eq: 1) y éster pinacólico del ácido fenilborónico (6,38 mg, 31,2 μ mol, eq: 1,3) en dioxano (192 μ l) se le añadió carbonato de sodio acuoso 2 M (48,1 μ l). Se roció la mezcla con argón durante 2 minutos mientras se sometió a ultrasonido el recipiente en un baño ultrasónico. A continuación, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (5,56 mg, 4,81 μ mol, eq: 0,2), se continuó rociando durante 1 minuto, se selló el recipiente y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 1,5 horas, a continuación, hasta 100 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, solución de Na₂CO₃ acuosa 1 M y salmuera. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con salmuera. Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se usó directamente el material obtenido sin purificación adicional en la etapa de desprotección.

Desprotección: DCM/TFA 2:1, a continuación concentración a vacío a temperatura ambiente y agitación en acetonitrilo/agua 1:1. Se purificó directamente la solución obtenida por HPLC de fase inversa preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 5 u 110 A, l: 100 mm, diá.: 30 mm) usando agua que contenía TFA al 0,1 %/acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo marrón claro (17 mg). EM ESI (m/z): 781,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 190

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 190 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

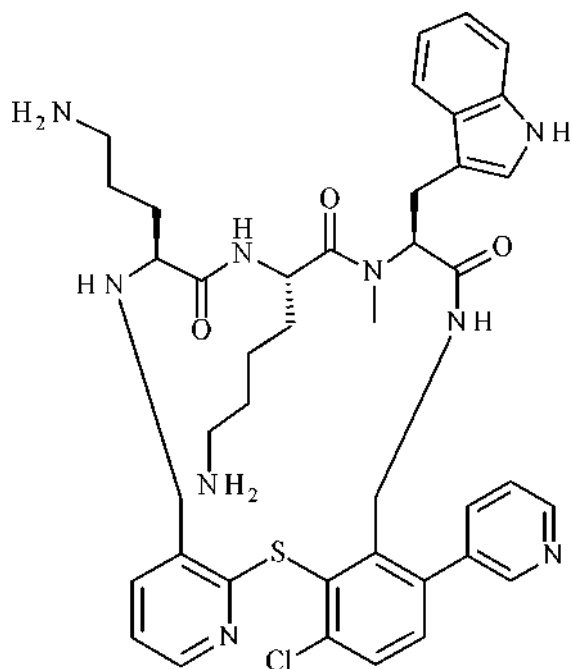
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 110

EM (M+H⁺): esperado 781,4; observado 782,5

Ejemplo 191

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 191 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

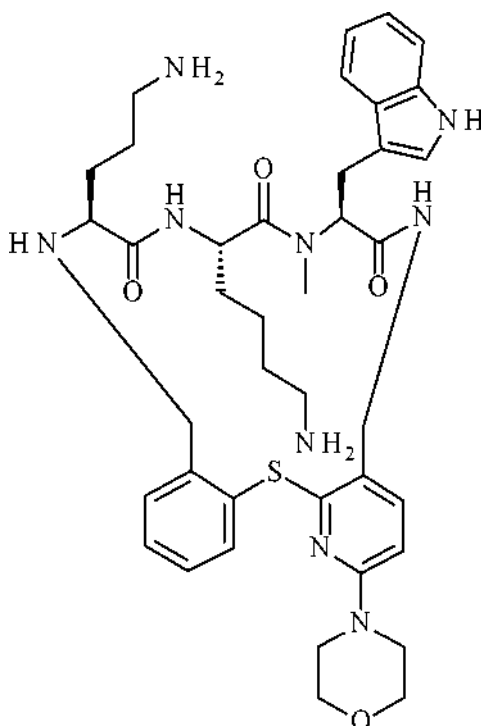
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 111

EM (M+H⁺): esperado 781,4; observado 781,3

Ejemplo 192

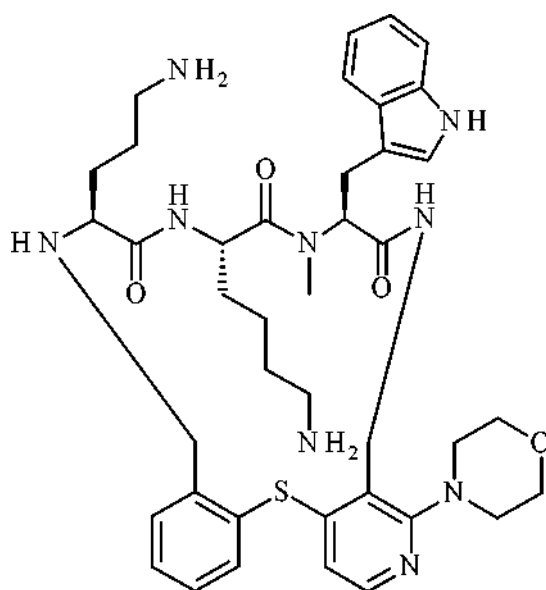
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-2-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 0,9 eq de intermedio 112 en NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 1:1. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (16 mg). EM ESI (m/z): 756,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 193

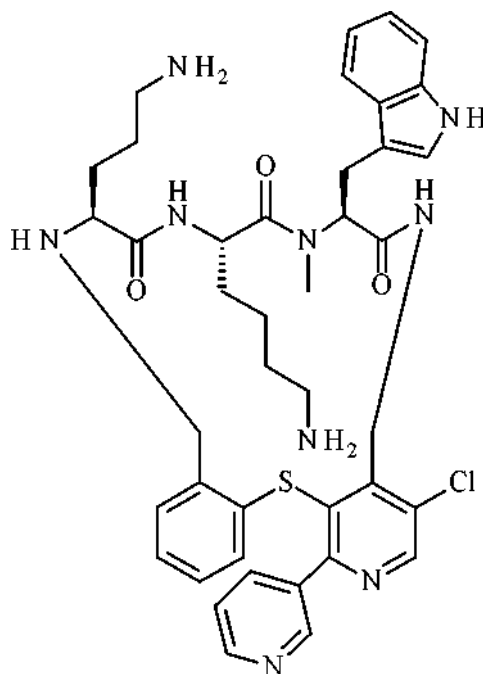
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-4-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 113 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macroclación: 1,2 eq de HATU, 5 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 3 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, a continuación agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón (87 mg). EM ESI (m/z): 756,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 194

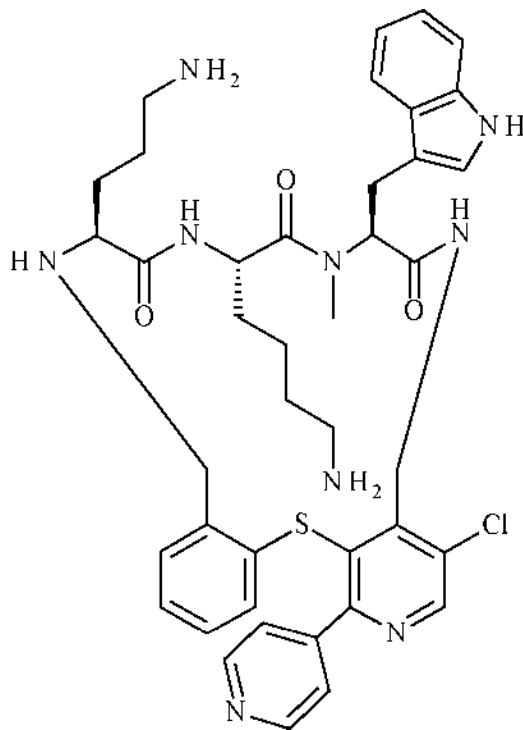
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-yl)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-3-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tiazetazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macroclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando éster pinacólico del ácido 3-piridinaborónico. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación con agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (29 mg). EM ESI (m/z): 782,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 195

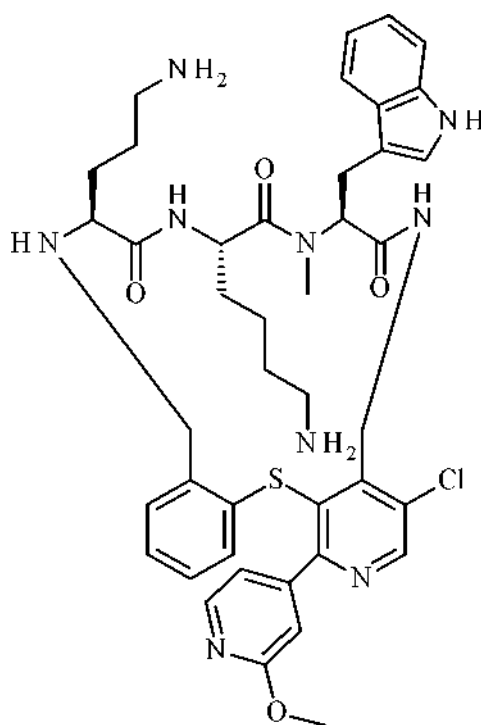
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (23 mg). EM ESI (m/z): 782,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 196

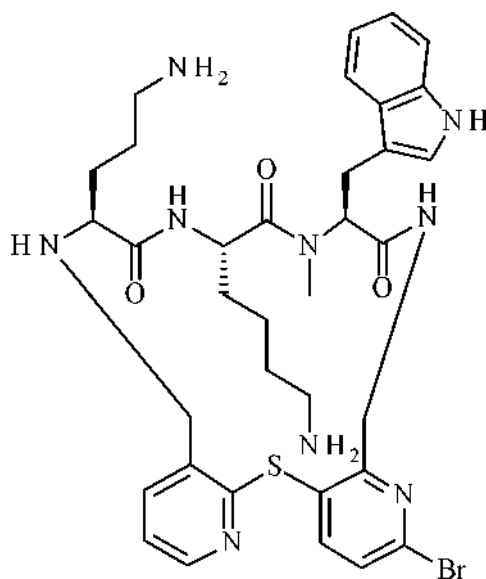
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (33 mg). EM ESI (m/z): 812,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 197

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona

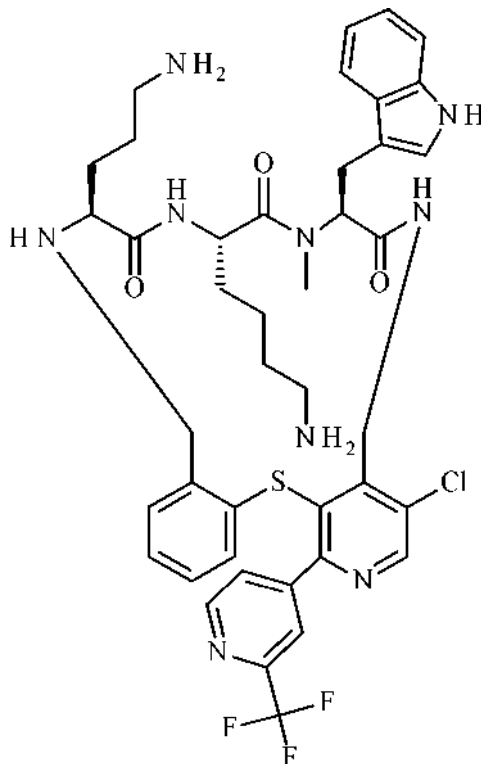


Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 114 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1,

concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (11 mg). EM ESI (m/z): 752,3 [(M+H)⁺]

Ejemplo 198

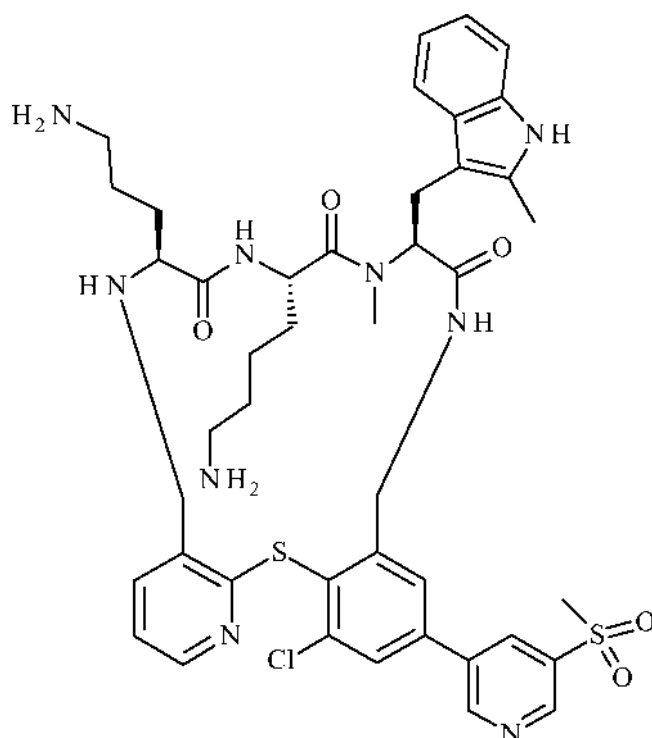
(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (25 mg). EM ESI (m/z) 850,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 199

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 199 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

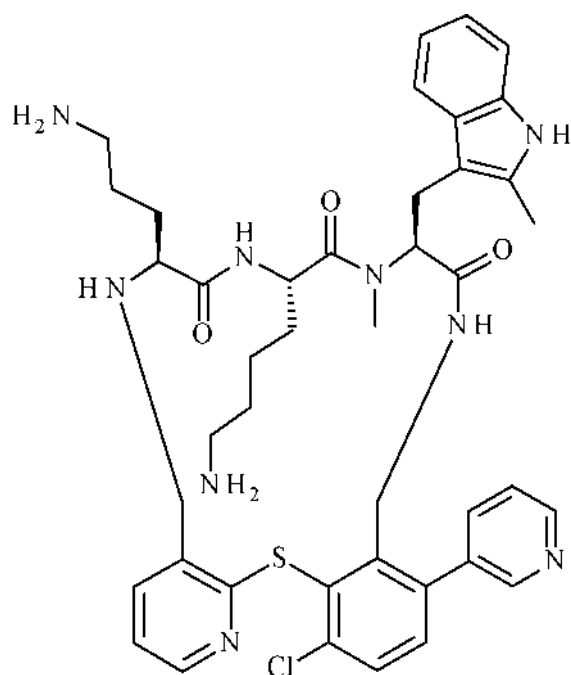
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 103

EM (M+H⁺): esperado 873,5; observado 874,5

Ejemplo 200

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 200 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

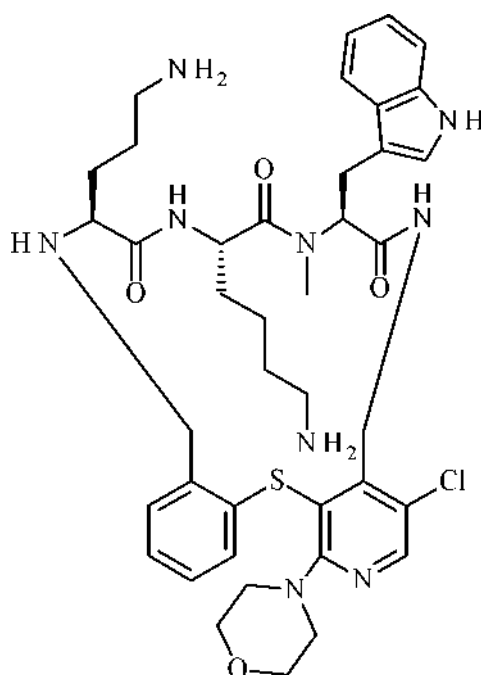
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)OH.

Anclaje: intermedio 111

EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 201

(8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona



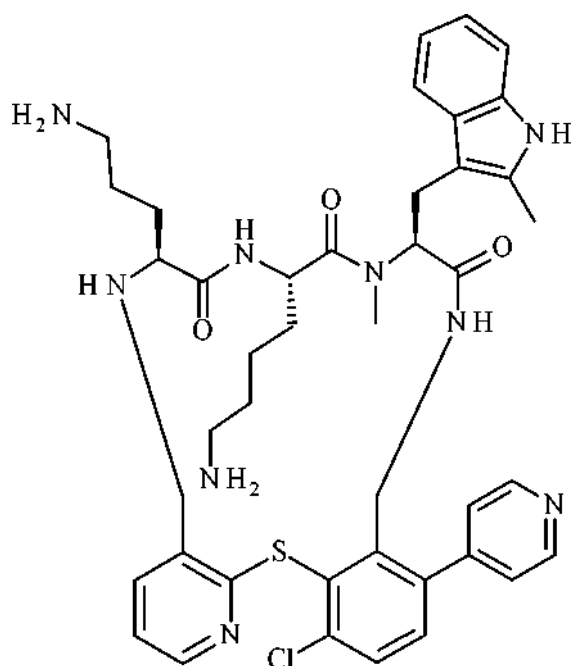
Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,3 eq de intermedio 90 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h.

En un tubo de presión, se añadió morfolina (8,38 mg, 8,38 μ l, 96,1 μ mol, eq: 10) a 3-(((8S,11S,14S)-11-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-14-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-1,4-dicloro-9-metil-7,10,13-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8-il)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,01 g, 9,61 μ mol, eq: 1) y fluoruro de cesio (2,92 mg, 19,2 μ mol, eq: 2), se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó hasta 100 °C durante la noche. Se disolvió la reacción en acetonitrilo, se trató con agua y se liofilizó la mezcla. Se usó el material obtenido sin purificación adicional.

Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón claro (10 mg). EM ESI (m/z): 790,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 202

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 202 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

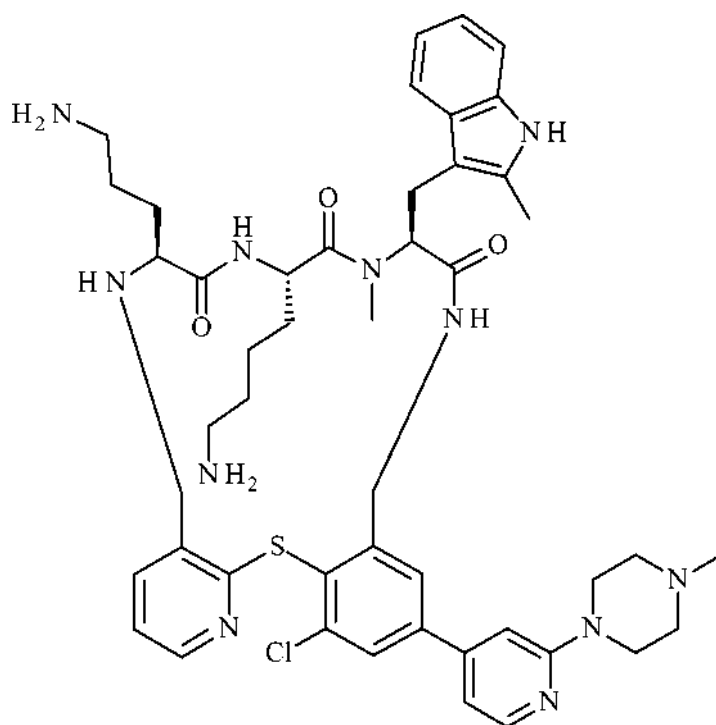
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 110

EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 203

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidro-12-metil-13-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-18-[2-(4-metil-1-piperacil)-4-piridinil]pirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el ejemplo 203 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

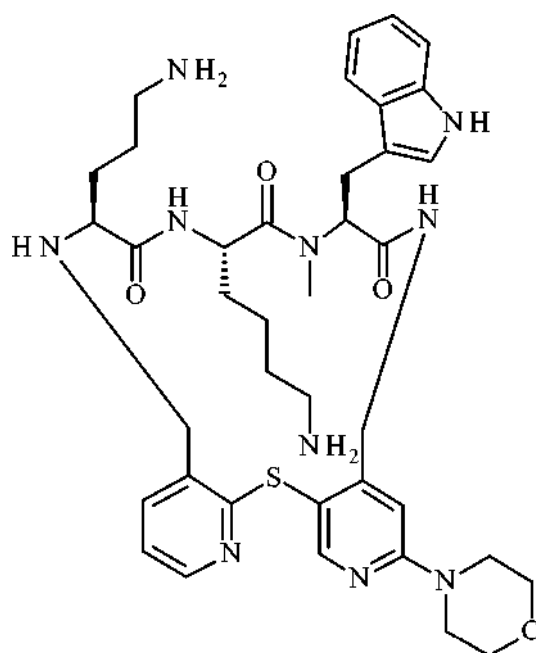
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 75

EM (M+H⁺): esperado 894,5; observado 894,4

Ejemplo 204

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



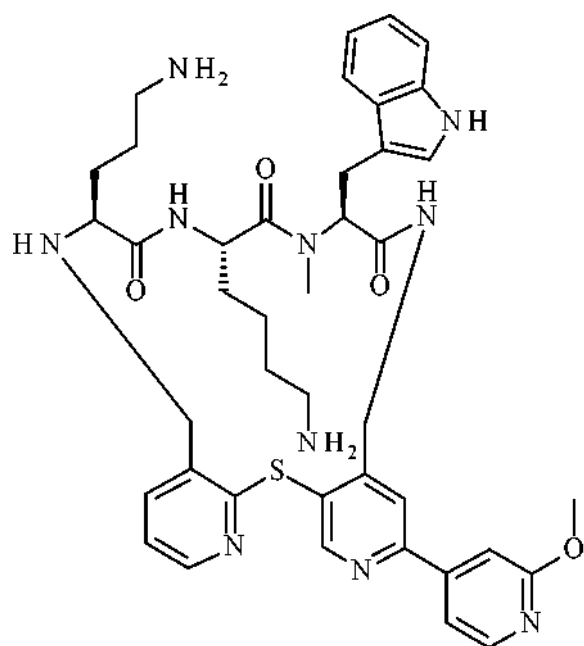
Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 95 en NMP/MeOH/AcOH 1:1:0.012 como mezcla de disolventes. Macro ciclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h.

Se calentó una suspensión de 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-18-cloro-12-metil-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-13-il)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 24,8 μ mol, eq: 1) en morfina (82,8 μ l) en un tubo de presión hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetonitrilo/agua y se liofilizó. Se obtuvo 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-12-metil-18-morfolino-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-13-il)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un polvo blanco y se usó sin purificación.

Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, a continuación agitación con agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (3 mg). EM ESI (m/z): 757,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 205

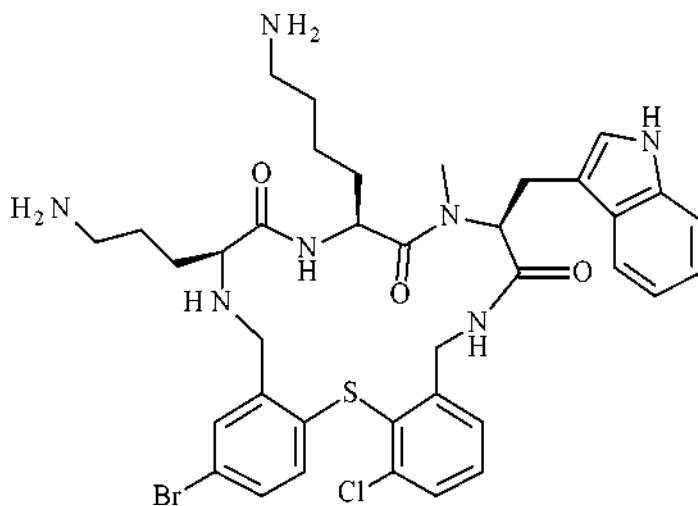
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 95 en NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, agitación con agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (3 mg). EM ESI (m/z): 779,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 206

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

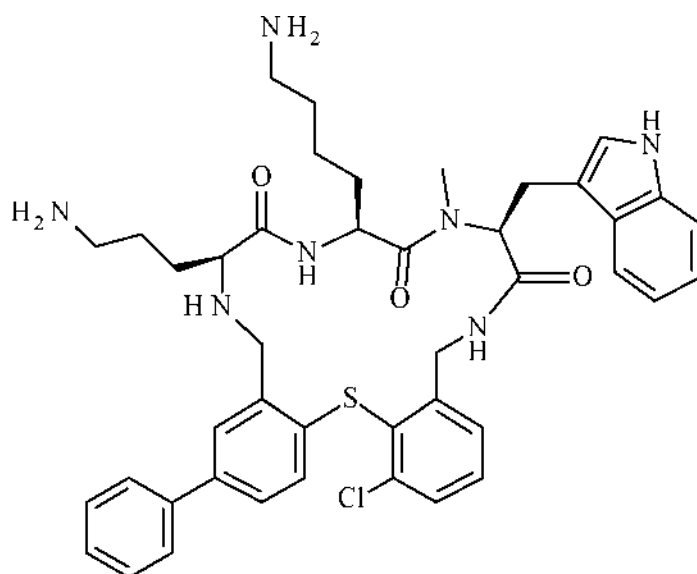


Se preparó el ejemplo 206 por desprotección de BOC del intermedio 137.

EM (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,2

Ejemplo 207

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



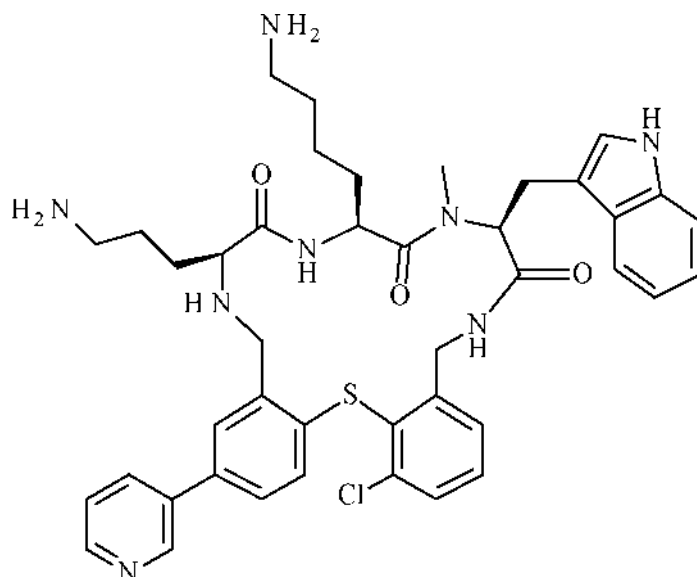
Se preparó el ejemplo 207 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 137
- Derivado de ácido borónico: ácido fenilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Ejemplo 208

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



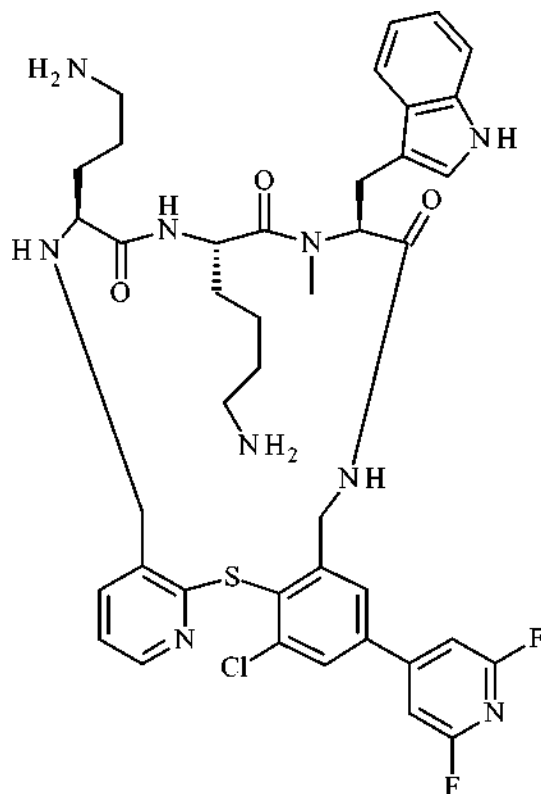
Se preparó el ejemplo 208 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: Intermedio 137
- Derivado de ácido borónico: ácido piridin-3-ilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 781,33; observado 781,3

Ejemplo 209

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-23-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



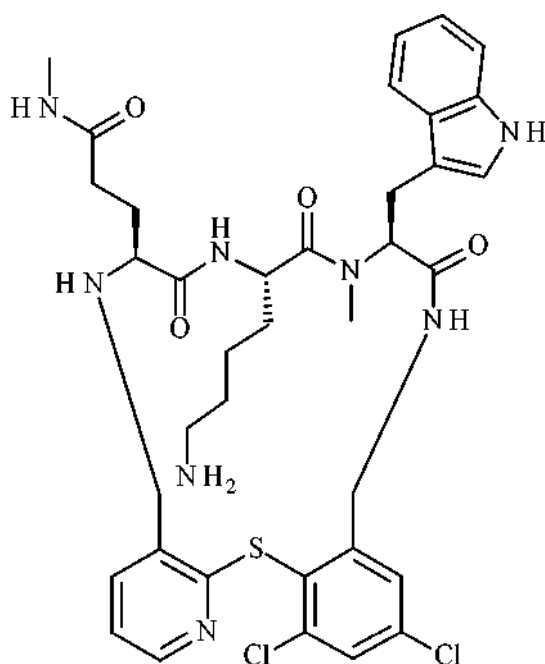
Se preparó el ejemplo 209 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: Intermedio 139
- Derivado de ácido borónico: ácido (2,6-difluoropiridin-4-il)borónico

EM (M+H⁺): esperado 817,3; observado 818,3

Ejemplo 210

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-N-metil-propionamida



Se preparó el ejemplo 210 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

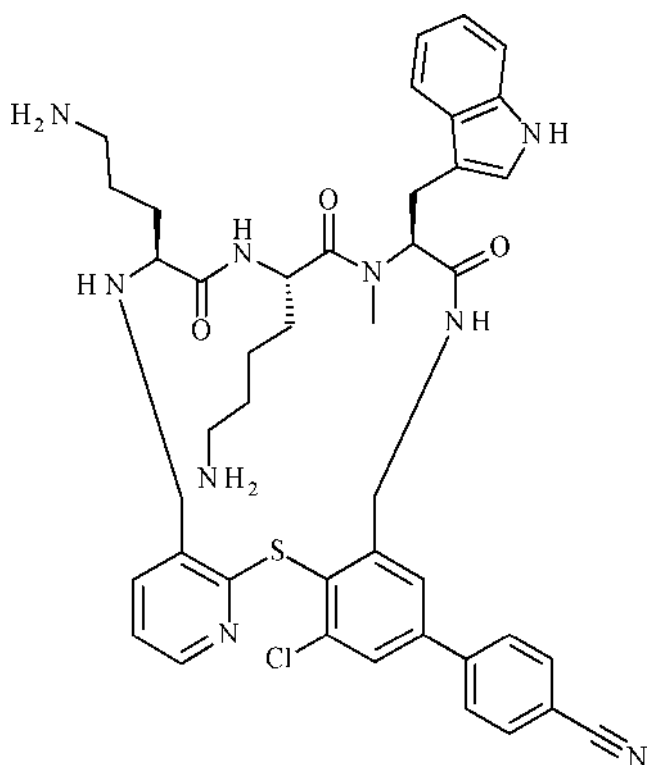
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-4-metilcarbamoil-butírico

Anclaje: Intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 766,8; observado 767,3

Ejemplo 211

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-benzonitrilo



Se preparó el ejemplo 211 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

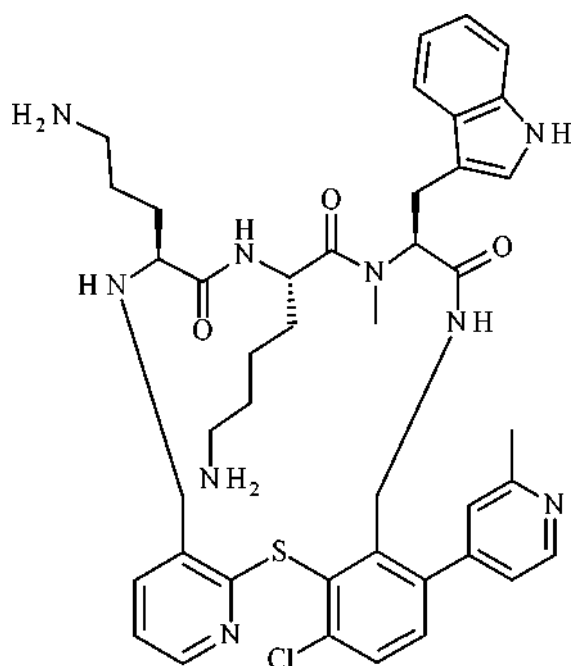
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 116

EM (M+H⁺): esperado 805,4; observado 806,3

Ejemplo 212

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 212 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

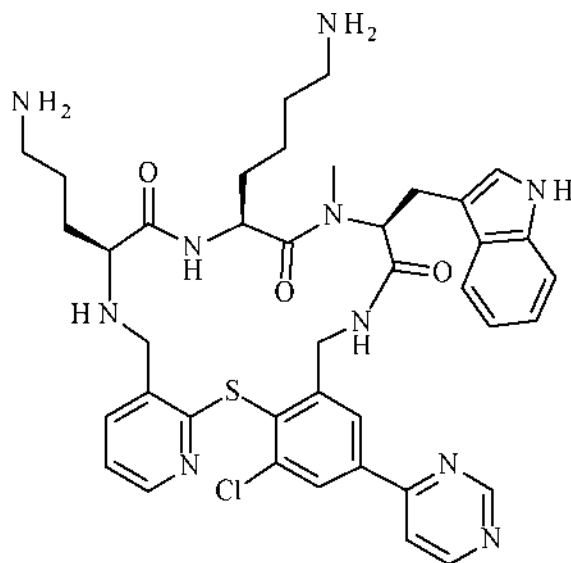
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 117

EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 213

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirimidin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 213 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

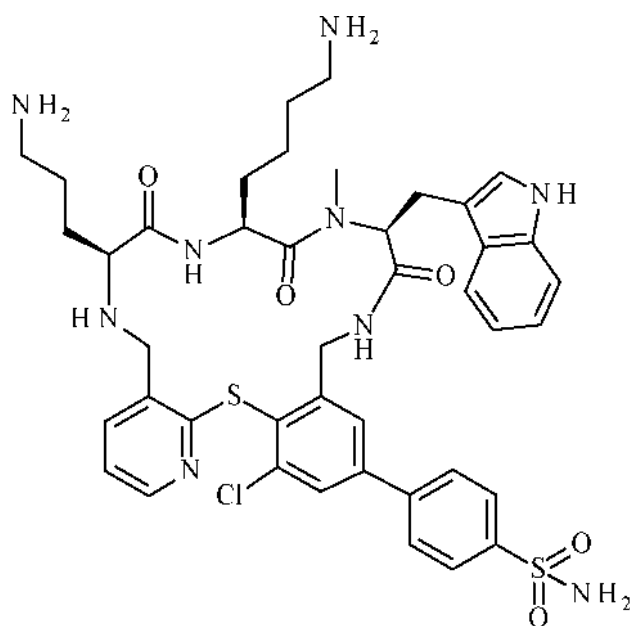
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 118

EM (M+H⁺): esperado 782,4; observado 783,4

Ejemplo 214

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxa-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida



Se preparó el ejemplo 214 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

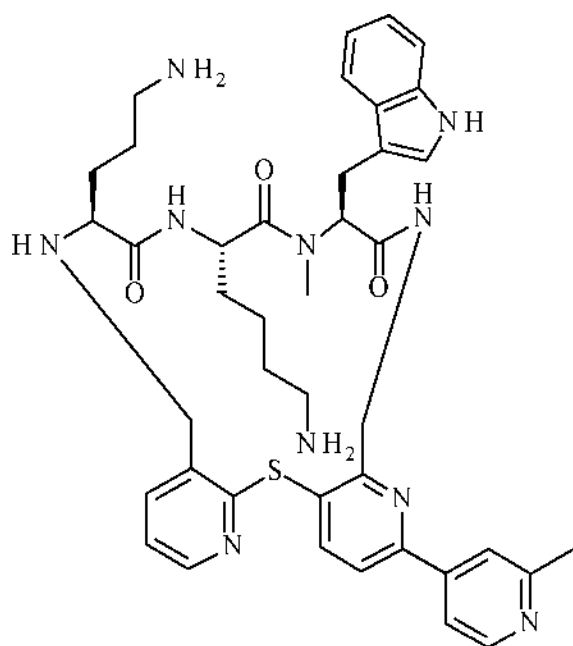
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 119

EM (M+H⁺): esperado 859,5; observado 860,7

Ejemplo 215

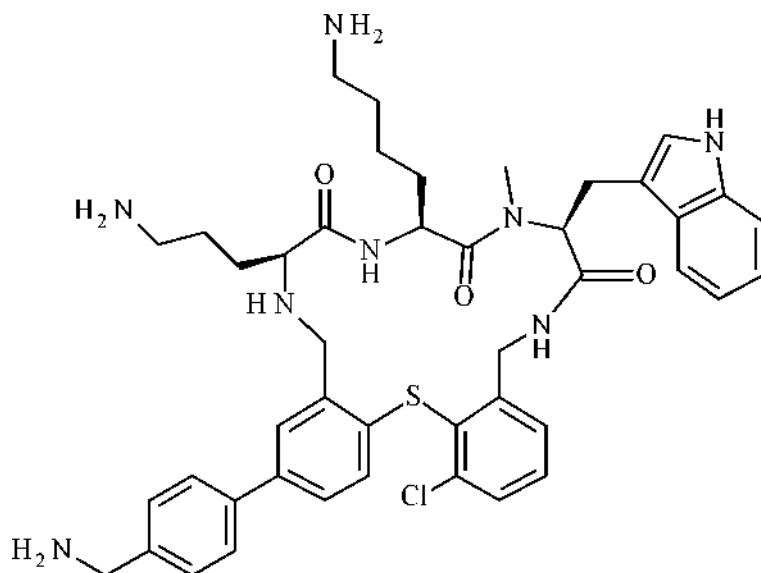
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 114 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (50 mg). EM ESI (m/z): 763,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 216

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-23-(4-aminometil-fenil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



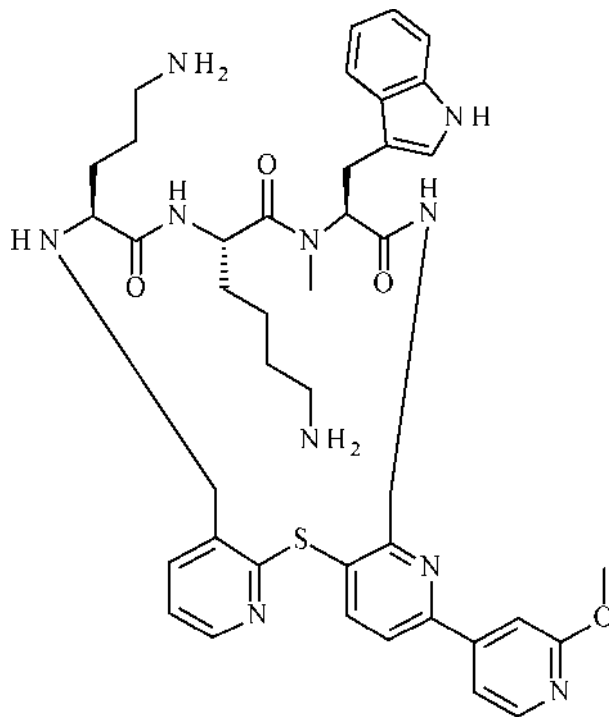
Se preparó el ejemplo 216 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: Intermedio 137
- Derivado de ácido borónico: ácido (4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico

EM (M+H)⁺: esperado 809,36; observado 809,7

Ejemplo 217

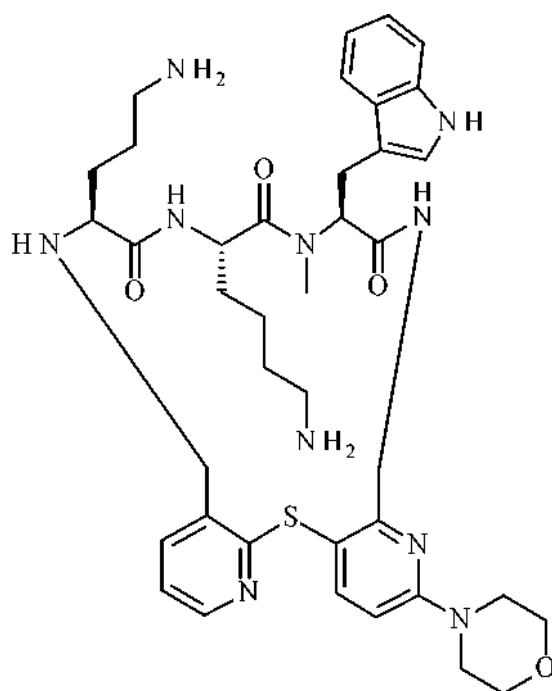
- 5 **(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona**



- 10 Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 114 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo (40 mg). EM ESI (m/z): 779,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 218

- 20 **(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona**



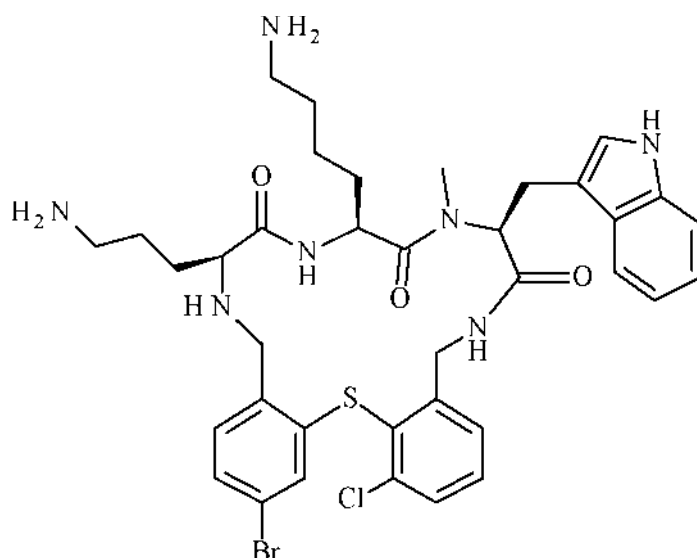
Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 114 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macro ciclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DCM a t.a. 1 h.

Se calentó una suspensión de 3-(((7S,10S,13S)-18-bromo-10-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butil)-7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-12-metil-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidropirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-13-il)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 28,5 μ mol, eq: 1) en morfolina (143 μ l) en un tubo sellado hasta 70 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se usó sin purificación adicional.

Desprotección: DCM/TFA 1:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo naranja (14 mg). EM ESI (m/z): 757,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 219

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-24-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacos-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona

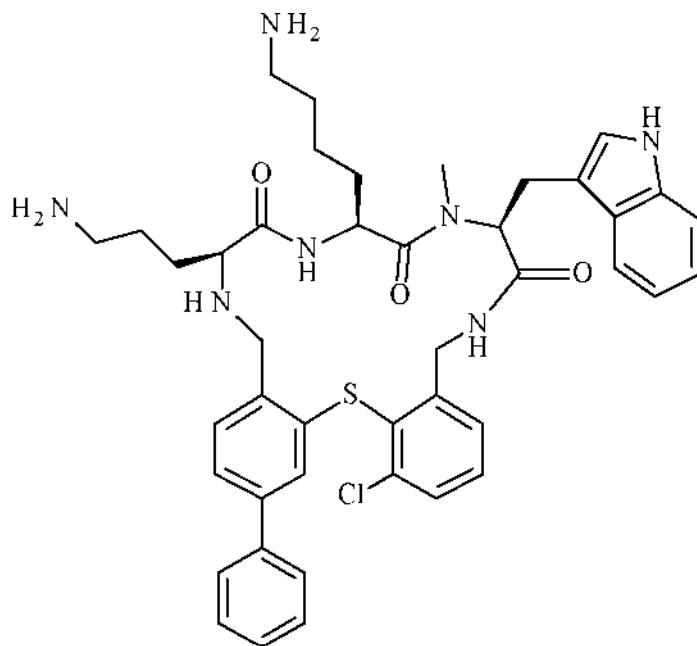


Se preparó el ejemplo 219 por desprotección de BOC del intermedio 138.

EM (M+H)⁺: esperado 782,22; observado 782,3

5 Ejemplo 220

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-24-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona



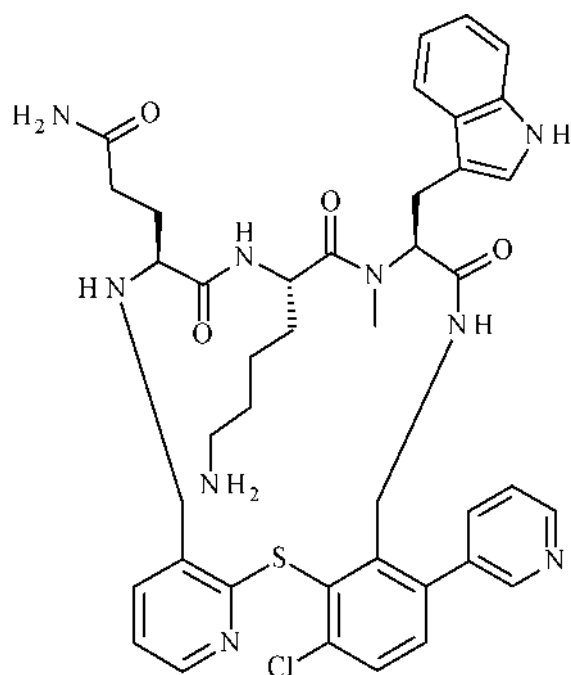
Se preparó el ejemplo 220 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: Intermedio 138
- Derivado de ácido borónico: ácido fenilborónico

EM (M+H)⁺: esperado 780,34; observado 780,5

Ejemplo 221

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 221 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

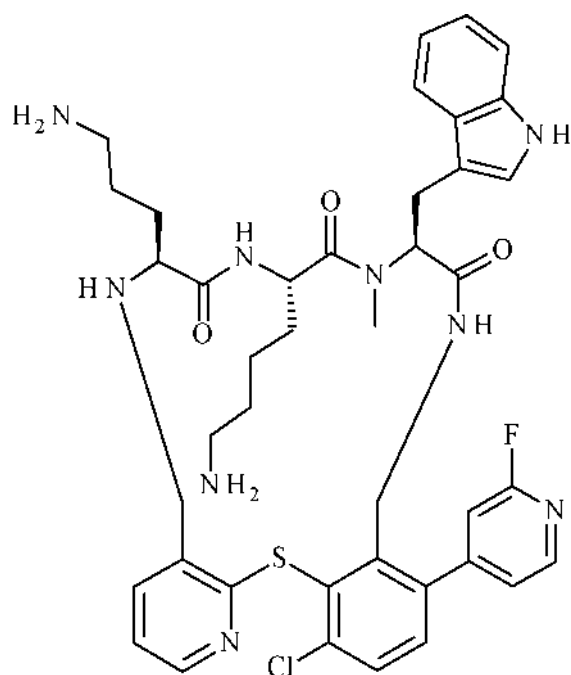
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Anclaje: Intermedio 111

EM (M+H⁺): esperado 795,4; observado 796,4

Ejemplo 222

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 222 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

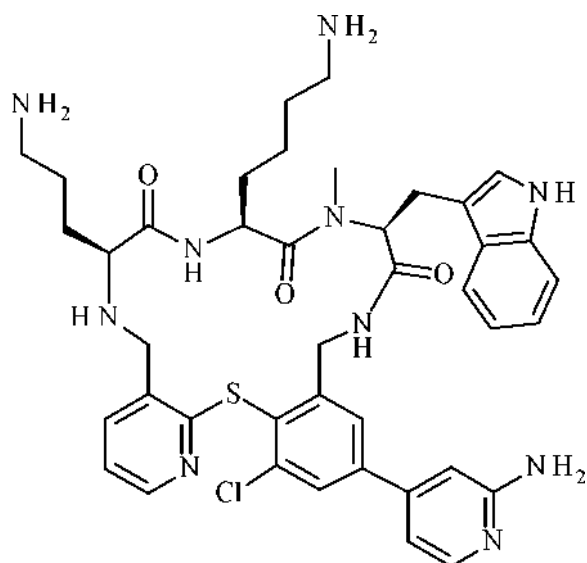
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 121

EM (M+H⁺): esperado 799,4; observado 800,3

Ejemplo 223

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(2-amino-piridin-4-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 223 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

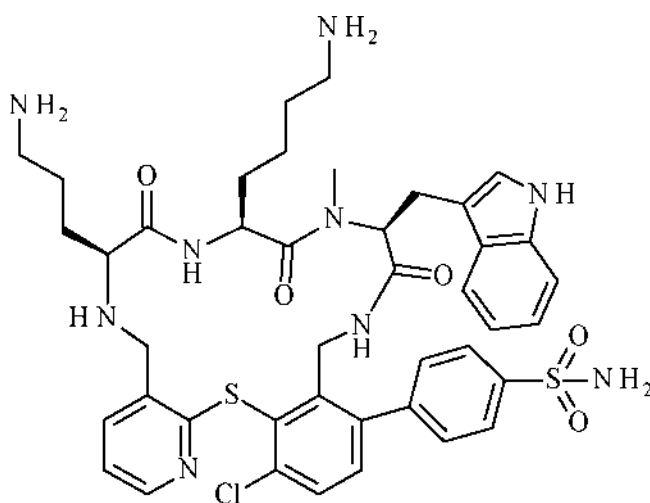
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 122

EM (M+H⁺): esperado 796,4; observado 797,7

Ejemplo 224

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxa-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-il]-bencenosulfonamida



Se preparó el ejemplo 224 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

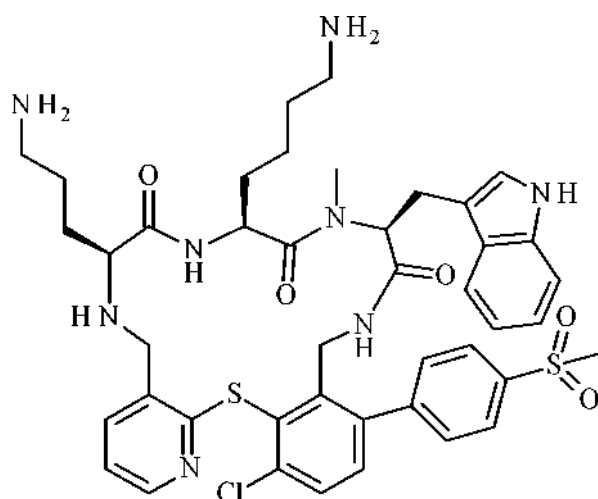
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 123

EM (M+H⁺): esperado 859,5; observado 860,7

Ejemplo 225

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 225 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

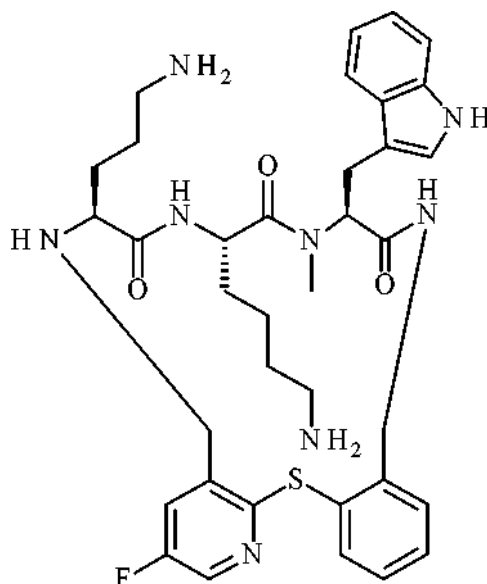
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 124

EM (M+H⁺): esperado 858,5; observado 859,7

Ejemplo 226

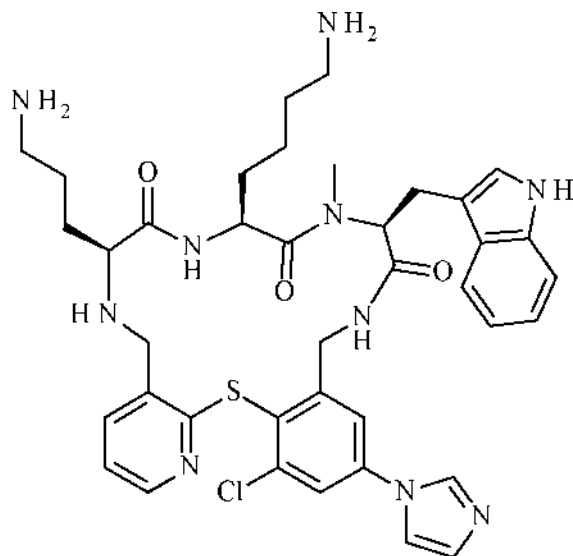
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-fluoro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 125 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,4 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (39 mg). EM ESI (m/z): 698,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 227

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-imidazol-1-il-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 227 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

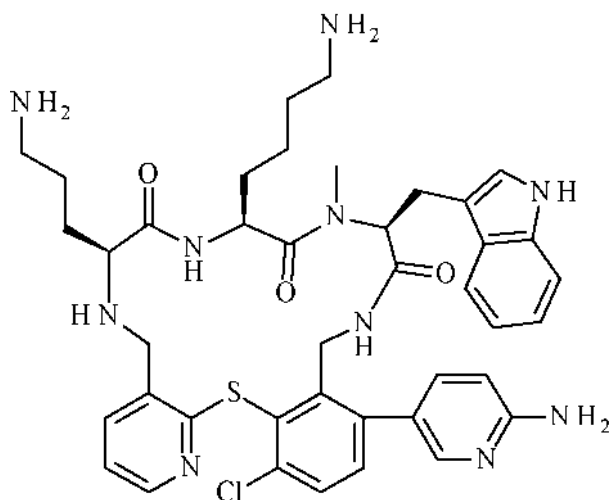
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 126

EM (M+H⁺): esperado 770,4; observado 771,2

Ejemplo 228

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 228 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

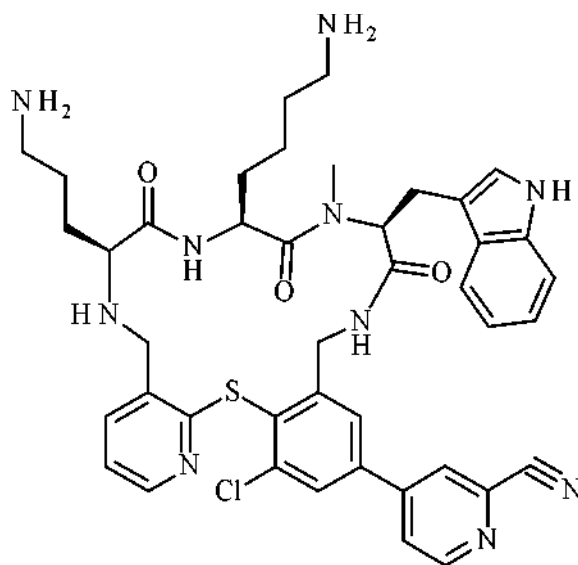
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 127

EM (M+H⁺): esperado 796,4; observado 797,3

Ejemplo 229

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-piridina-2-carbonitrilo



Se preparó el ejemplo 229 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,

2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,

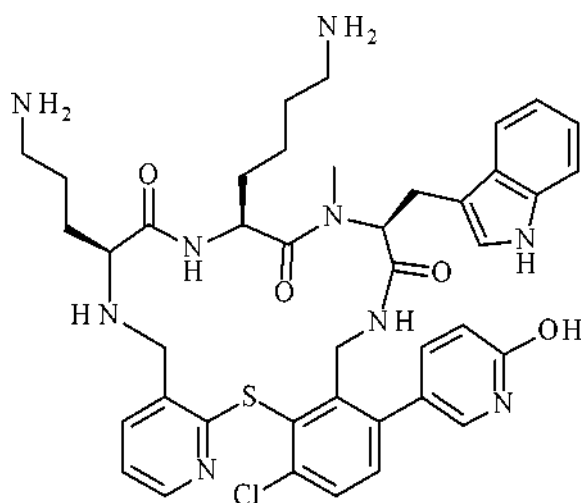
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 128

EM (M+H⁺): esperado 806,4; observado 807,4

Ejemplo 230

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 230 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

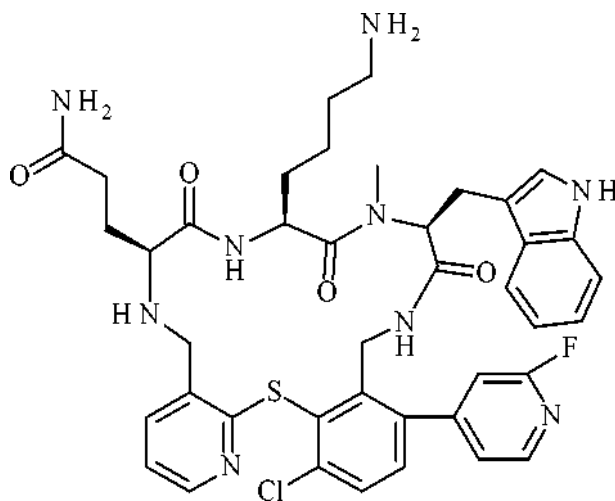
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 129

EM (M+H⁺): esperado 797,4; observado 798,2

Ejemplo 231

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-il]-propionamida



Se preparó el ejemplo 231 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

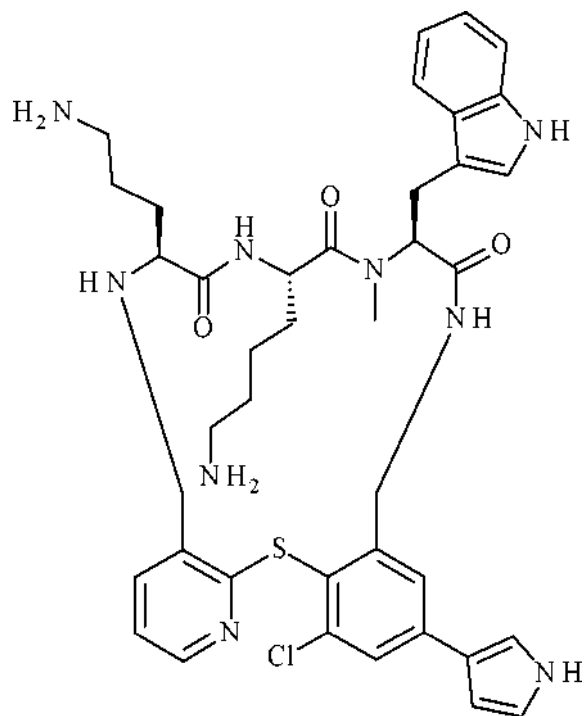
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(Trt)-OH.

Anclaje: Intermedio 121

EM (M+H⁺): esperado 813,4; observado 814,3

5 Ejemplo 232

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(1H-pirrol-3-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 232 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

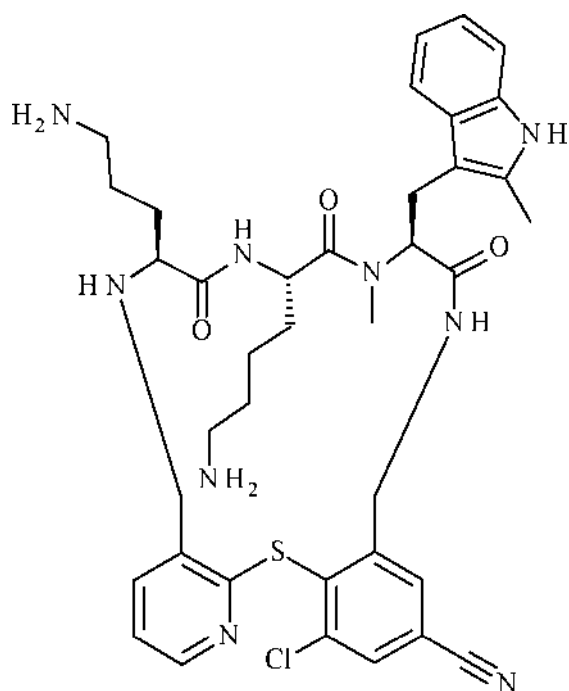
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 130

EM (M+H⁺): esperado 769,4; observado 770,3

25 Ejemplo 233

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo



Se preparó el ejemplo 233 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

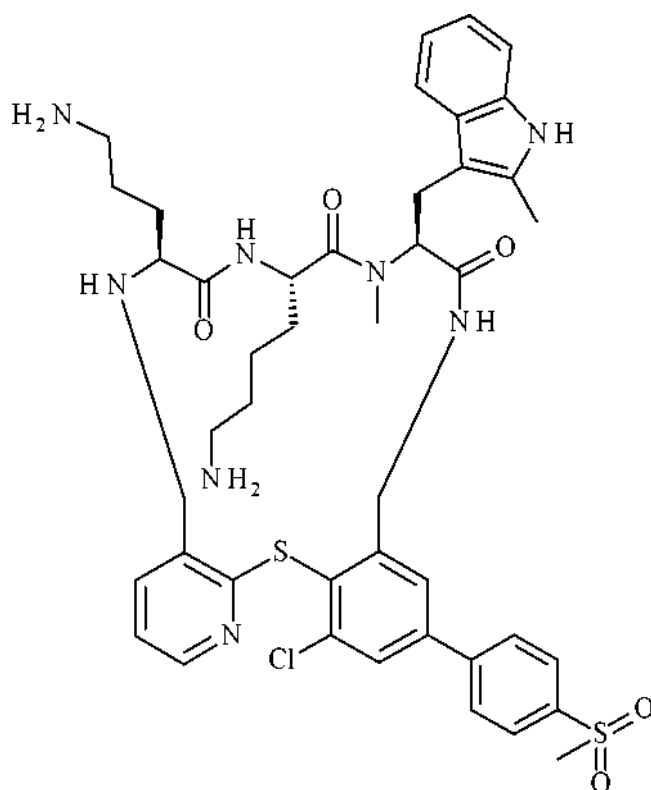
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 107

EM (M+H⁺): esperado 743,3; observado 744,3

Ejemplo 234

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 234 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

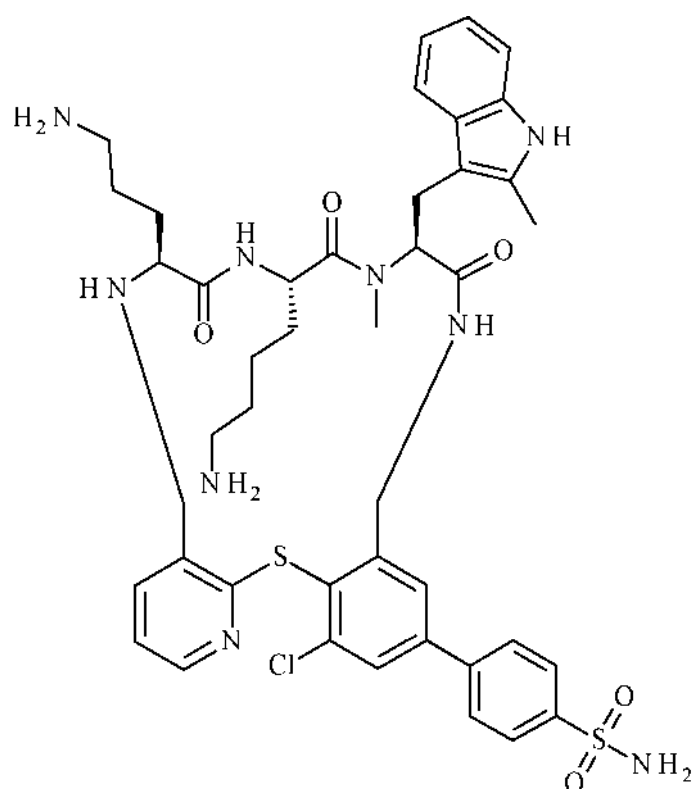
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 102

EM (M+H⁺): esperado 872,5; observado 873,3

Ejemplo 235

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida



Se preparó el ejemplo 235 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

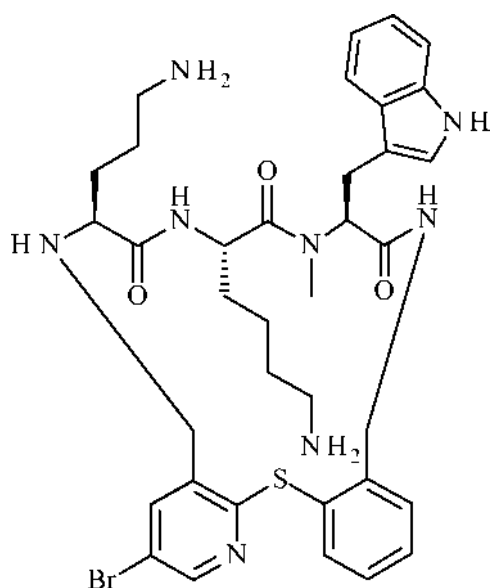
1. ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxicarbonilamino)-3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propiónico,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 119

EM (M+H⁺): esperado 873,5; observado 874,3

Ejemplo 236

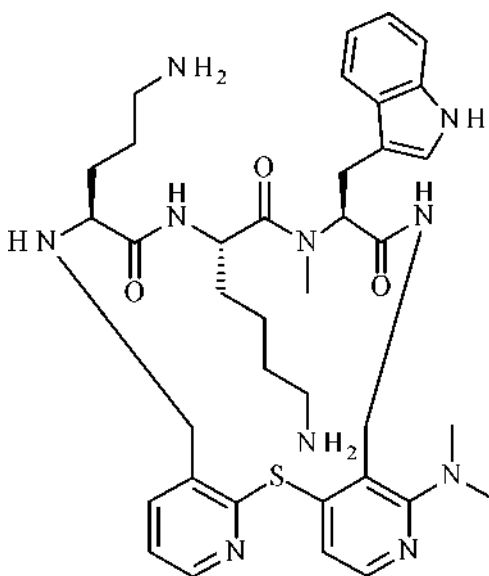
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 131 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 3 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (12 mg). EM ESI (m/z): 749,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 237

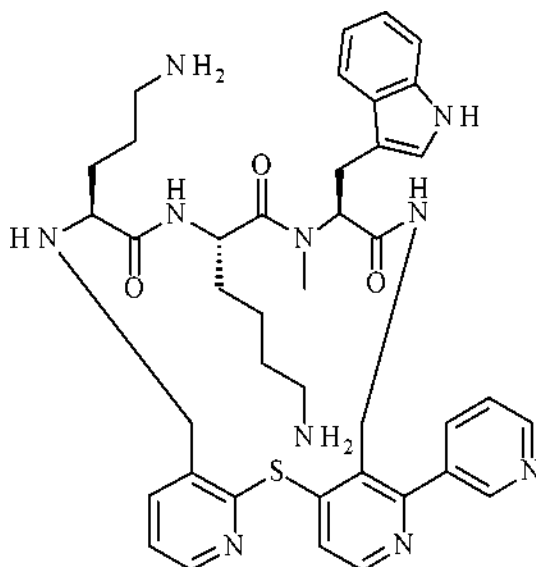
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-yl)methyl)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-17-(dimetilamino)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 132 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Desprotección: DCM/TFA 2:1, concentración a vacío, a continuación agitación en agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (59 mg). EM ESI (m/z): 715,6 [(M+H)⁺]

Ejemplo 238

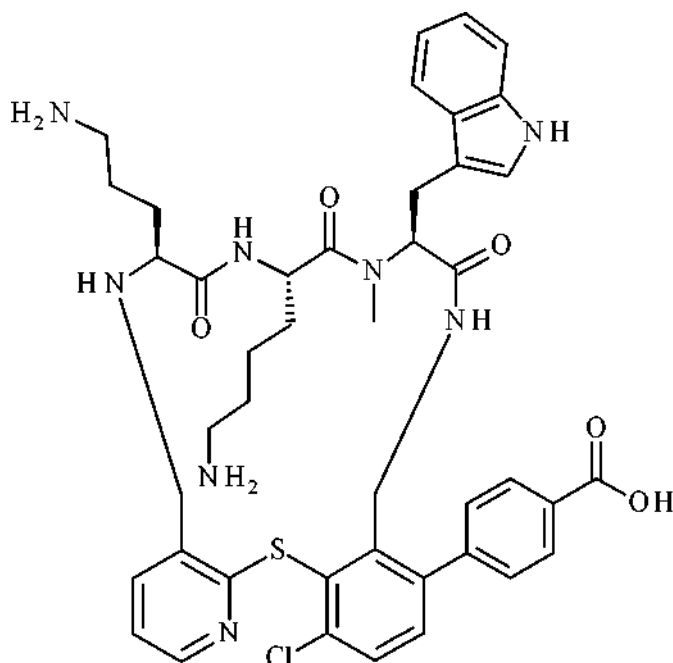
(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-17-(piridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona



Se preparó el material de forma análoga al procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes reactivos/condiciones: Aminoácidos: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Aminación reductora: 1,2 eq de intermedio 133 usando NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 como mezcla de disolventes. Macrociclación: 1,2 eq de HATU, 4 eq de DIPEA, en DMF a t.a. 2 h. Suzuki de forma análoga al ejemplo 189 usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. Desprotección: DCM/TFA 2:1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (6 mg). EM ESI (m/z): 749,4 [(M+H)⁺]

Ejemplo 239

Ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico



Se preparó el ejemplo 239 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

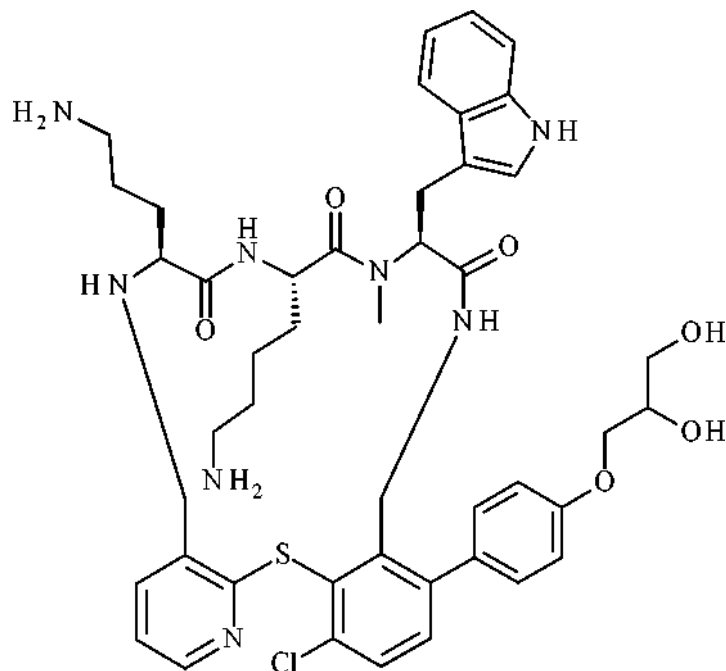
- Intermedio de macrociclo: intermedio 140

- Derivado de ácido borónico: ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)fenilborónico

EM (M+H⁺): esperado 824,3; observado 825,3

Ejemplo 240

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 240 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

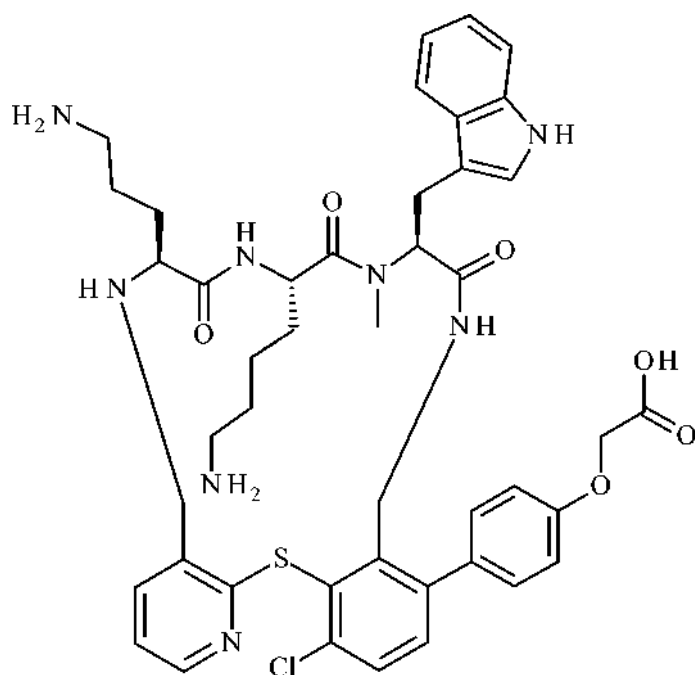
- Intermedio de macrociclo: intermedio 140

- Derivado de ácido borónico: 2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

EM (M+H⁺): esperado 870,4; observado 871,4

Ejemplo 241

Ácido {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-fenoxi}-acético



Se preparó el ejemplo 241 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

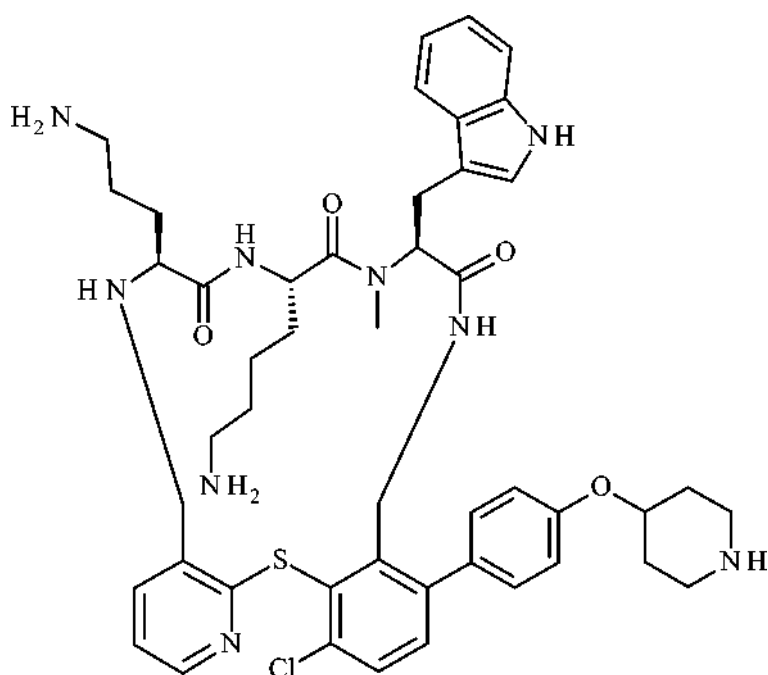
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de *tert*-butilo

EM (M+H⁺): esperado 8554,3; observado 855,3

Ejemplo 242

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-[4-(piperidin-4-iloxy)-fenil]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 242 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de

ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

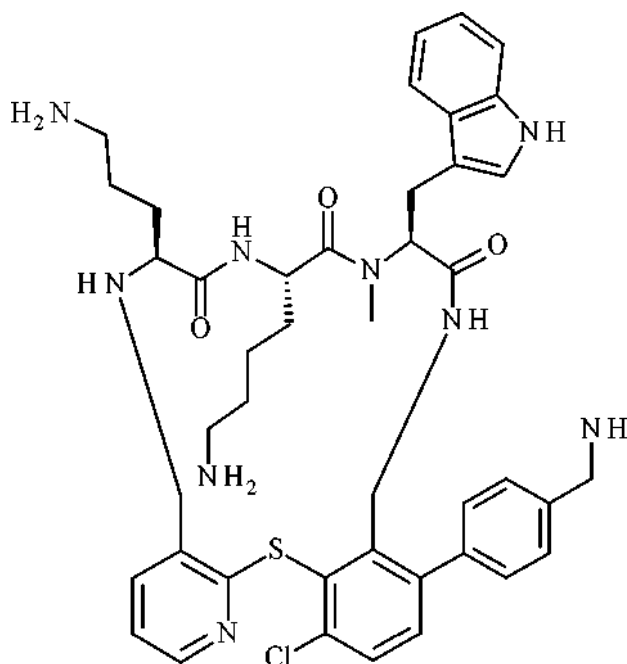
5 • Derivado de ácido borónico: 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

EM (M+H⁺): esperado 879,4; observado 880,4

10 Ejemplo 243

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-(4-aminometil-fenil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona

15



Se preparó el ejemplo 243 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

20

• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

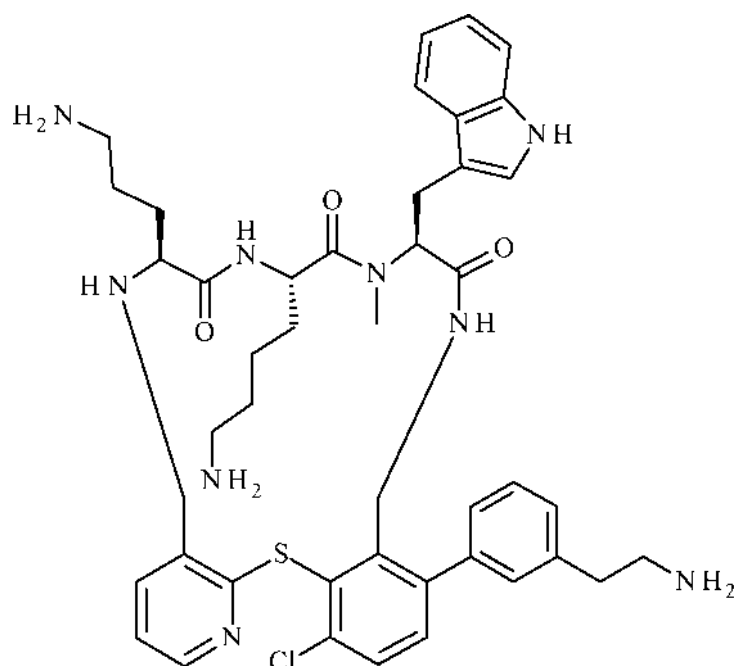
• Derivado de ácido borónico: ácido (4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico

25 EM (M+H⁺): esperado 809,4; observado 810,4

Ejemplo 244

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-[3-(2-amino-etil)-fenil]-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona

30



Se preparó el ejemplo 244 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

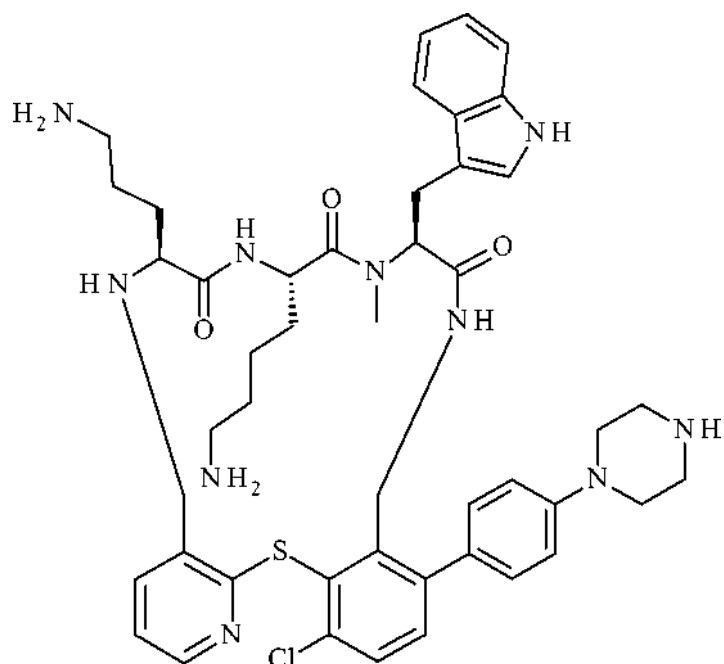
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: ácido (3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)borónico

EM (M+H⁺): esperado 823,4; observado 824,3

Ejemplo 245

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperacina-1-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8]pentacosina-1(25),3(8),4,6,21,2-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 245 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de

ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

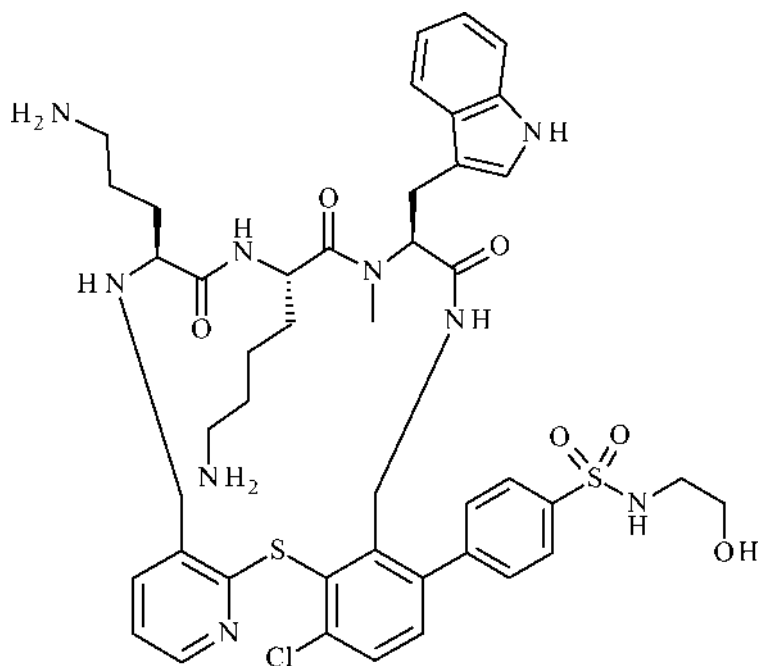
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: ácido [4-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperacina-1-il)fenil]borónico

EM (M+H⁺): esperado 864,4; observado 865,4

Ejemplo 246

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida



Se preparó el ejemplo 246 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

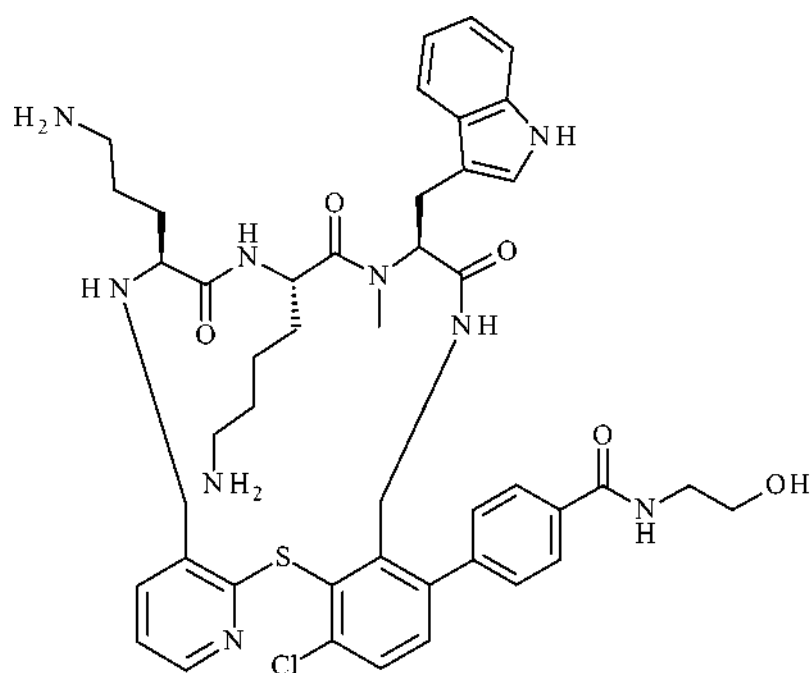
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: ácido [4-(2-hidroxietilsulfamoil)fenil]borónico

EM (M+H⁺): esperado 903,3; observado 904,3

Ejemplo 247

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida



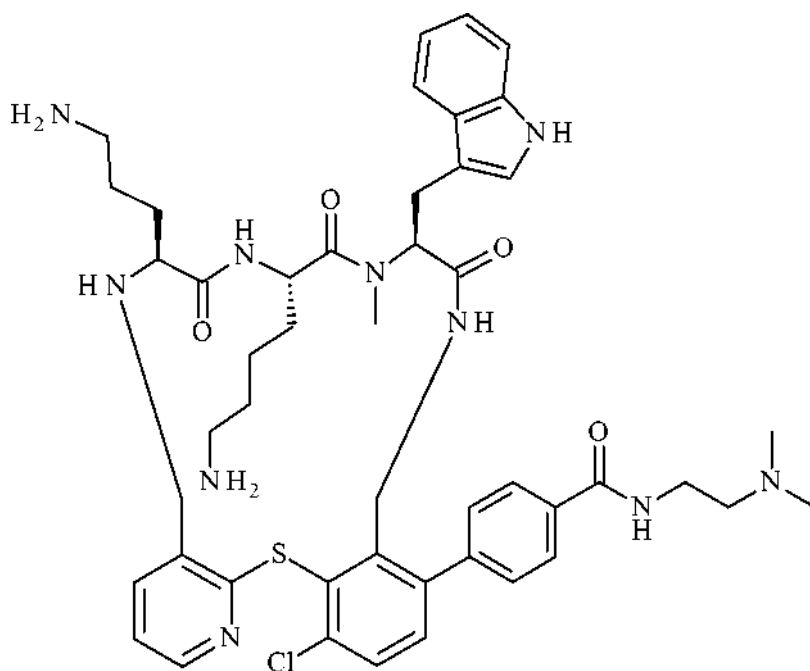
Se preparó el ejemplo 247 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 140
- Derivado de ácido borónico: ácido [4-(2-hidroxietilcarbamoyl)fenil]borónico

EM (M+H⁺): esperado 867,4; observado 868,4

Ejemplo 248

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen--22-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida



Se preparó el ejemplo 248 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de

ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

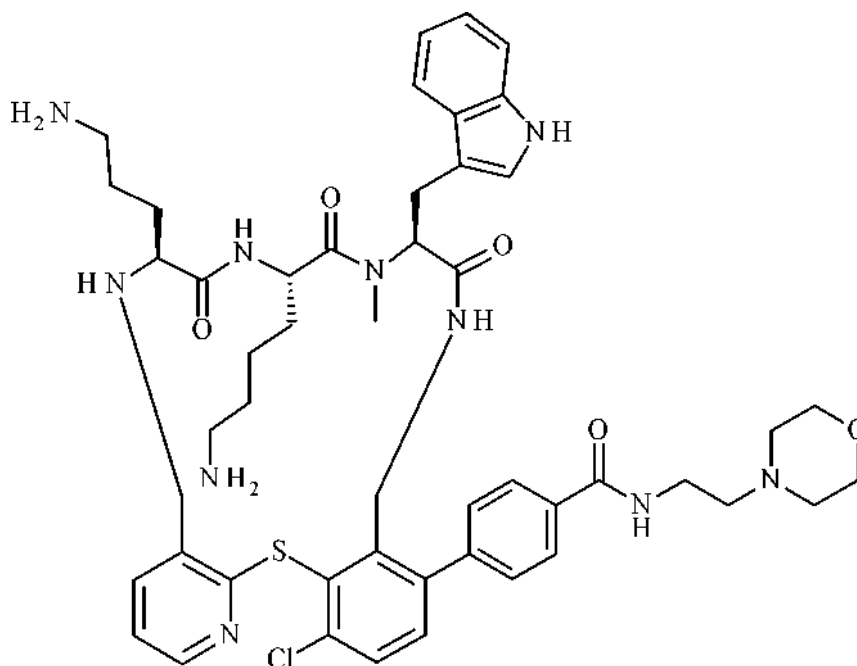
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: ácido [4-[2-(dimetilamino)etilcarbamoyl]fenil]borónico; clorhidrato

EM (M+H⁺): esperado 894,4; observado 895,3

Ejemplo 249

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida



Se preparó el ejemplo 249 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

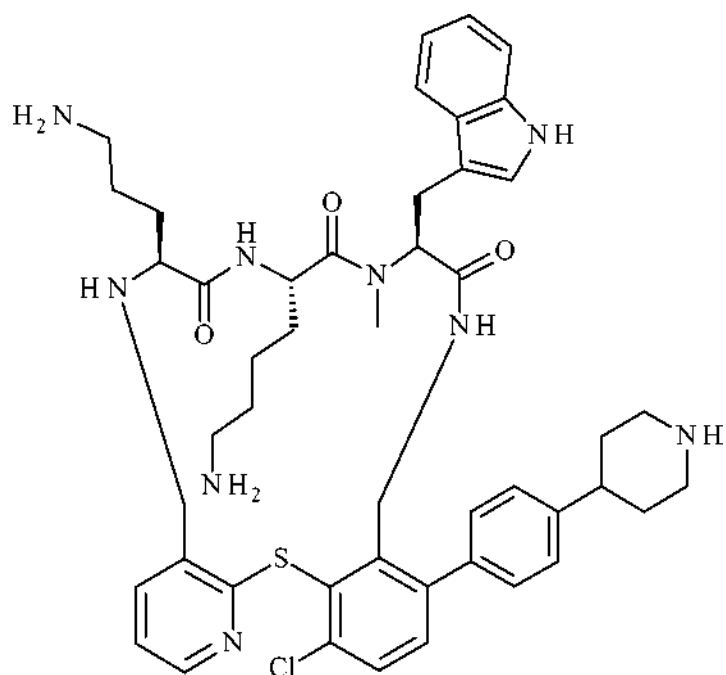
• Intermedio de macrociclo: intermedio 140

• Derivado de ácido borónico: ácido [4-(2-morfolinoetilcarbamoyl)fenil]borónico

EM (M+H⁺): esperado 936,4; observado 937,4

Ejemplo 250

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperidin-4-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



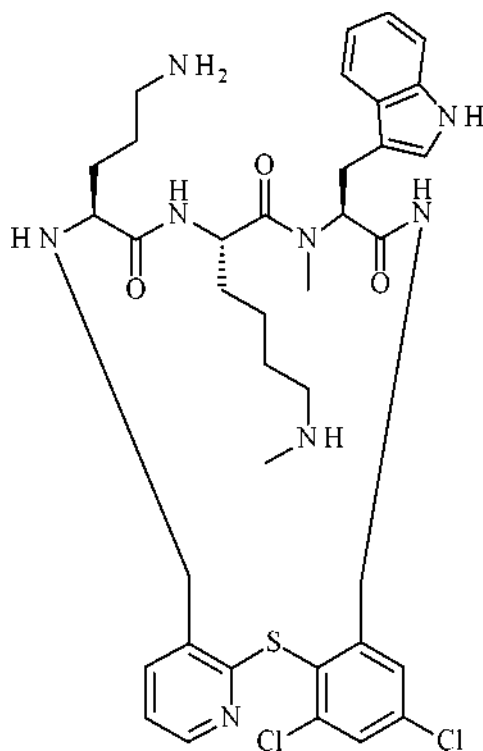
Se preparó el ejemplo 250 de acuerdo con el procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki de derivados de ácido borónico para dar los intermedios de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

- Intermedio de macrociclo: intermedio 140
- Derivado de ácido borónico: ácido [4-(1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]borónico

EM (M+H⁺): esperado 863,4; observado 864,4

Ejemplo 251

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-14-(4-metilamino-butil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 251 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

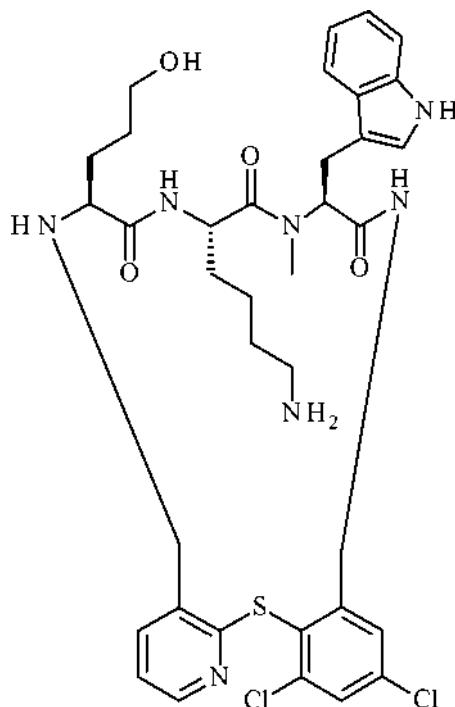
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. ácido (S)-6-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-hexanoico
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 753.7; observado 753.6

Ejemplo 252

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-(3-hidroxi-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 252 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Intermedio 141

Anclaje: intermedio 47

Desprotección de TBS

Se mezcló el macrociclo protegido globalmente (110 mg, 0,1 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos generales) con solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 M, 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por columna en gel de sílice seguido de pre-HPLC (Waters SunFire C18, 5 µm, OBD™ 30 x 100 mm; fase móvil: A, acetonitrilo y B, TFA al 0,1 % en agua) para dar el alcohol de macrociclo deseado (20 mg).

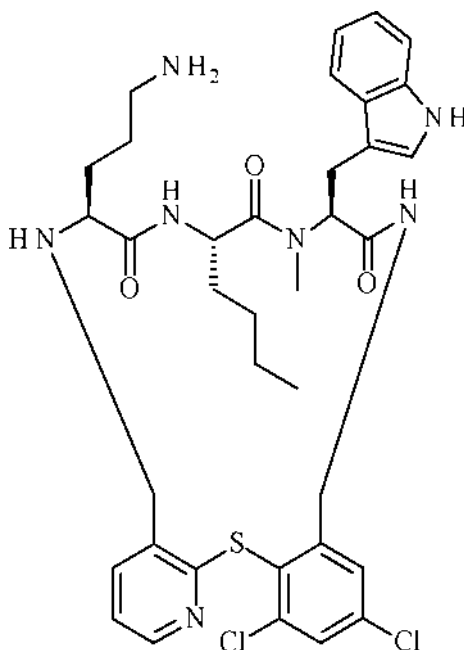
Desprotección de BOC final

A una solución de alcohol de macrociclo obtenido anteriormente (20 mg, 21 μmol) en diclorometano (500 μl) se le añadió TFA (250 μl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se concentró a vacío a temperatura ambiente. Se recogió el residuo en ~ 2 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeCN/H₂O (v/v=1/1, 1,5 ml) y se liofilizó la mezcla para dar el producto final (16 mg).

EM (M+H⁺): esperado 739,2; observado 740,3

Ejemplo 253

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-14-butil-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona



Se preparó el ejemplo 253 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de macrociclos peptídicos usando los siguientes materiales de partida:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Nle-OH (Fmoc-L-norleucina),
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Anclaje: Intermedio 47

EM (M+H⁺): esperado 723,2; observado 724,3

Ejemplo 254

Antibiograma:

Determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM)

Se determinó la actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos a través de la metodología de la concentración inhibidora mínima (CIM) de microcaldo realizada de acuerdo con las pautas del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI - M07-A9, enero de 2012. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – novena edición*, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne/PA, EE. UU. y el CLSI - M100- S24, enero de 2014. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Approved Standard - Fourth Informational Supplement*, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne/PA, EE. UU).

La solución madre de compuesto era recién preparada a 10 x la concentración máxima requerida para la determinación de CIM, es decir, a 1280 mg/l, por reconstitución del compuesto seco en 50:50 agua: DMSO.

Se usaron placas de microvaloración de 96 pocillos no tratados con poliestireno para preparar un panel que contenía el compuesto diluido dos veces en serie a dos veces la concentración de prueba final (por ejemplo, un intervalo de 64 a 0,06 µg/ml) en medio de caldo Mueller Hinton ajustado en cationes (CAMHB).

5 Se preparó el inóculo por el "procedimiento de suspensión directa de colonias". Se suspendieron las colonias de *A. baumannii* ATCC19606 o cepas clínicas en solución salina y se ajustó a 0,5 McFarland, se diluyó 100 veces en caldo CAMHB y se añadieron 50 µl a cada pocillo (concentración final de células $\sim 5 \times 10^{(5)}$ UFC/ml y volumen final/pocillo de 100 µl). Se sellaron las placas de microvaloración y se incubaron a 35 ± 2 °C.

10 Se leyeron los valores de CIM después de 20 horas de incubación y se registraron como la concentración más baja del antimicrobiano que inhibe más o equivalente a un 80 % de crecimiento del organismo como se detecta a simple vista y usando un lector de densidad óptica de placa de microvaloración (DO 600 nm).

15 Las tablas 2, 3, 4 y 5 proporcionan la concentración inhibidora mínima (CIM) en microgramos por mililitro de los compuestos de la presente invención obtenida frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC19606 (tablas 2, 3, 4 y 5).

Los compuestos particulares de la presente invención presentan una CIM (ATCC19606) ≤ 64 µg/ml.

20 Los compuestos más particulares de la presente invención presentan una CIM (ATCC 19606) ≤ 16 µg/ml.

Los compuestos mucho más particulares de la presente invención presentan una CIM (ATCC19606) ≤ 2 µg/ml.

Ejemplo 255

25 **Antibiograma:**

Determinación de la concentración inhibidora de un 50 % de crecimiento (CI50)

30 Se determinó de forma alternativa la actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos de acuerdo con el siguiente procedimiento:

El ensayo usó un medio de caldo Iso-Sensitest de 10 puntos para medir cuantitativamente la actividad *in vitro* de los compuestos frente a *A. baumannii* ATCC 17978.

35 Se diluyeron dos veces en serie los compuestos madre en DMSO (por ejemplo, intervalo de concentración final de 50 a 0,097 µM) en placas de microvaloración de 384 pocillos y se inocularon con 49 µl de la suspensión bacteriana en medio Iso-Sensitest para tener una concentración celular final de $\sim 5 \times 10^{(5)}$ UFC/ml en un volumen final/pocillo de 50 µl/pocillo. Se incubaron las placas de microvaloración a 35 ± 2 °C.

40 Se determinó el crecimiento de células bacterianas con la medición de la densidad óptica a $\lambda=600$ nm cada 20 minutos durante una evolución temporal de 16 h.

45 Se calculó la inhibición del crecimiento durante el crecimiento exponencial de las células bacterianas con determinación de la concentración que inhibe un 50 % (CI50) y un 90 % (CI90) del crecimiento.

Las tablas 3, 4 y 5 proporcionan las concentraciones inhibidoras de un 50 % del crecimiento (CI50) en micromoles por litro de los compuestos de la presente invención obtenidas frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC17978.

50 Los compuestos particulares de la presente invención presentan una CI50 (ATCC17978) ≤ 10 µmol/l.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan una CI50 (ATCC17978) ≤ 1 µmol/l.

Los compuestos mucho más particulares de la presente invención presentan una CI50 (ATCC17978) $\leq 0,5$ µmol/l.

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]
1	4	29	2	56	16
2	4	30	2	57	0,5
3	16	31	1	58	0,5
4	1	32	2	59	0,5
5	32	33	1	60	2
6	2	34	16	61	4
7	0,5	35	8	62	0,12
8	0,5	36	1	63	32
9	16	37	2	64	32
10	2	38	0,5	65	32
11	0,5	39	0,5	66	0,5
12	0,5	40	0,5	67	0,12
13	2	41	0,5	68	0,5
14	1	42	1	69	4
15	32	43	1	70	2
16	32	44	0,5	71	0,5
17	32	45	0,5	72	64
18	16	46	1	73	1
19	16	47	4	74	0,25
20	2	48	2	75	0,12
21	1	49	0,5	76	0,12
22	32	50	0,25	77	0,5
23	0,5	51	4	78	0,25
24	1	52	0,5	79	0,25
25	1	53	1	80	0,12
26	1	54	1	81	1
27	2	55	0,5	82	4
28	2				

Tabla 2. Concentración inhibidora mínima (CIM) en microgramos por mililitro de los compuestos de la presente invención obtenida frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC19606.

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
83	0,5	117		8,1
84	0,12	118	0,5	
85	0,5	119	4	
86	16	120	0,5	
87	8	121	2	
88	0,25	122	1	
89	0,12	123	1	
90	0,25	124		34,9
91	0,5	125		23,3
92	0,5	126		30,3
93	16	127	16	
94	1	128	2	
95	8	129	0,25	
96	4	130	1	

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]		Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
97	0,12		131	0,25	
98	0,12		132		17
99	4		133		0,1
100	2		134	2	
101	32		135		0,2
102	0,5		136		0,6
103	0,25		137	32	
104	2		138	0,5	
105	1		139	2	
106	2		140		0,6
107	8		141		1,3
108	16		142		<0,4
109	2		143		<0,4
110	0,5		144	1	
111	1		145	4	
112	0,5		146	1	
113	2		147	0,12	
114	32		148	8	
115	2		149	1	
116	8		150	1	

Tabla 3. Concentración inhibidora mínima (CIM) en microgramos por mililitro de los compuestos de la presente invención obtenida frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC19606 y concentraciones de la inhibición de un 50 % del crecimiento (CI50) en micromoles por litro de los compuestos de la presente invención obtenidas frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC17978.

5

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]		Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
151		0,2		185	0,5	
152		<0,39		186	0,5	
153		<0,39		187	2	
154	2			188	2	
155		2,7		189	4	
156	1			190	0,12	
157	16			191	0,12	
158		<0,39		192	64	
159		<0,39		193	64	
160	4			194		3,3
161		6,8		195		3
162	0,5			196		0,1
163	4			197		0,2
164	0,25			198		0,3
165	4			199	1	
166	0,5			200	0,12	
167	32			201		0,4
168		<0,4		202	0,12	
169	4			203	1	
170	0,5			204	64	

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]	Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
171	0,5		205	16	
172	0,5		206		1,4
173	2		207		9
174	16		208		12,5
175	2		209	0,25	
176		5,1	210	16	
177	1		211	16	
178	32		212	32	
179	32		213	2	
180	1		214	0,25	
181	0,25		215		2
182	0,5		216		0,7
183	0,25		217		1
184	2		218		2

Tabla 4. Concentración inhibidora mínima (CIM) en microgramos por mililitro de los compuestos de la presente invención obtenida frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC19606 y concentraciones de la inhibición de un 50 % del crecimiento (CI50) en micromoles por litro de los compuestos de la presente invención obtenidas frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC17978.

5

Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
219		0,6
220		5,8
221	0,25	
222	0,12	
223	1	
224	0,12	
225	0,12	
227	4	
228	0,12	
229	1	
230	0,12	
231	1	
232	1	
233	0,25	
234	2	
235	0,5	
236		3,2
237		0,8
238		5,6
239		<1
240		<0,1
241		<0,2
242		<0,2
243		<0,1
244		<0,4
245		<0,1

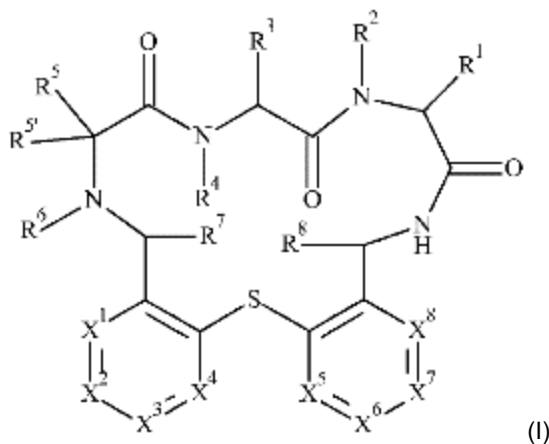
Ejemplo	ATCC19606 CIM [µg/ml]	CI50 ATCC17978 [µmol/l]
246		<0,1
247		<0,1
248		<0,1
249		<0,1
250		<0,1
251		<0,1
252		0,5
253		4,2
226		0,9

Tabla 5. Concentración inhibidora mínima (CIM) en microgramos por mililitro de los compuestos de la presente invención obtenida frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC19606 y concentraciones de la inhibición de un 50 % del crecimiento (CI50) en micromoles por litro de los compuestos de la presente invención obtenidas frente a la cepa de *A. baumannii* ATCC17978.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

X^1 es $C-L^1-R^{11}$ o N,

X^2 es $C-L^2-R^{12}$ o N,

X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,

X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,

X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,

X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,

X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo o $-(CH_2)_m$ -heterocicloalquilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxil, alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo ($-C\equiv C-CH_2-O$ -bencilo), cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxil, alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $B(OH)_2$, benciloxi-prop-1-ino, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-NR^{24}R^{25}$, en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{18} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} haloalquilo C_{1-7} , hidroxilo, alcoxi C_{1-7} ,

$-NR^{24}R^{25}$, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_r$ -heterocicloalquilo, $-CO-OH$, $-O$ -hidroxialquilo C_{1-7} , $-O-(CH_2)_r-CO-OH$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo, $-O$ -heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y $-C(=NH)-NH_2$;

R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{26} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o bencilo;

L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 se seleccionan cada uno individualmente de un enlace sencillo, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-$ y $-C\equiv C-$;

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 1, 2, 3 o 4;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

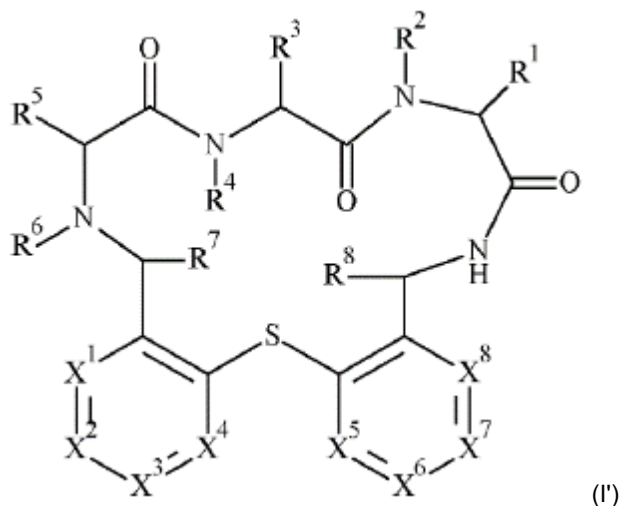
p es 1, 2, 3 o 4;

q es 1, 2, 3 o 4;

r es 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (I')



en la que:

- 5 X^1 es $C-L^1R^{11}$ o N,
 X^2 es $C-L^2-R^{12}$ o N,
 X^3 es $C-L^3-R^{13}$ o N,
 X^4 es $C-L^4-R^{14}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
- 10 X^5 es $C-L^5-R^{15}$ o N,
 X^6 es $C-L^6-R^{16}$ o N,
 X^7 es $C-L^7-R^{17}$ o N,
 15 X^8 es $C-L^8-R^{18}$ o N, con la condición de que no más de tres de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;
- R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ;
- 20 R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^3 es $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$;
- 25 R^5 es alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;
- 30 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-7} ;
- R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;
- 35 R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y $-C(=NH)-NH_2$;
- 40 R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;
- R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- 45 L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 , L^6 , L^7 y L^8 se seleccionan cada uno individualmente de un enlace sencillo, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-$ y $-C\equiv C-$;
- m , n , o y p se seleccionan cada uno individualmente de 1, 2, 3 y 4;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que:
- X^1 es CR^{11} o N,
- 55 X^2 es CR^{12} o N,
- X^3 es CR^{13} o N,
- X^4 es CR^{14} o N, con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
- 60 X^5 es CR^{15} o N,
- X^6 es CR^{16} o N,
- 65 X^7 es CR^{17} o N,

X^8 es CR^{18} o N, con la condición de que no más de dos de X^5 , X^6 , X^7 y X^8 sean N;

R^1 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo o $-(CH_2)_m$ -heterocicloalquilo; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ; y en el que el heterocicloalquilo está parcialmente insaturado;

R^2 , R^4 y R^6 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$,

$-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-7} ;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en los que heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-NR^{24}R^{25}$, en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{18} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialcoxi C_{1-7} ,

$-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_r$ -heterocicloalquilo, $-CO-OH$, $-O$ -hidroxialquilo C_{1-7} , $-O-(CH)_r-CO-OH$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo, $-O$ -heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{20} y R^{22} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} y $-C(=NH)-NH_2$;

R^{21} y R^{23} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno y alquilo C_{1-7} ;

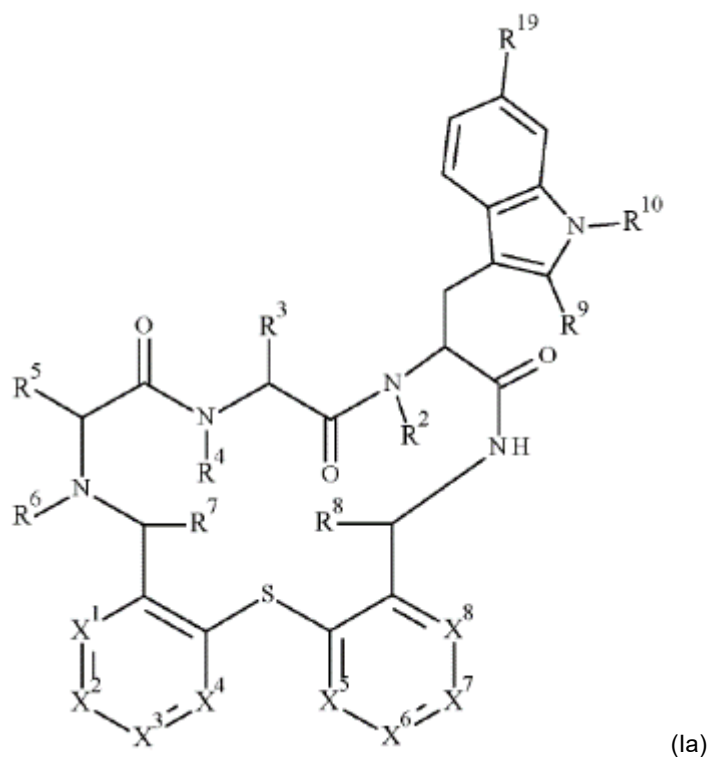
R^{24} y R^{25} se seleccionan cada uno individualmente de hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{26} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o bencilo;

m, n, o, p, q y r se seleccionan cada uno individualmente de 1, 2, 3 y 4;

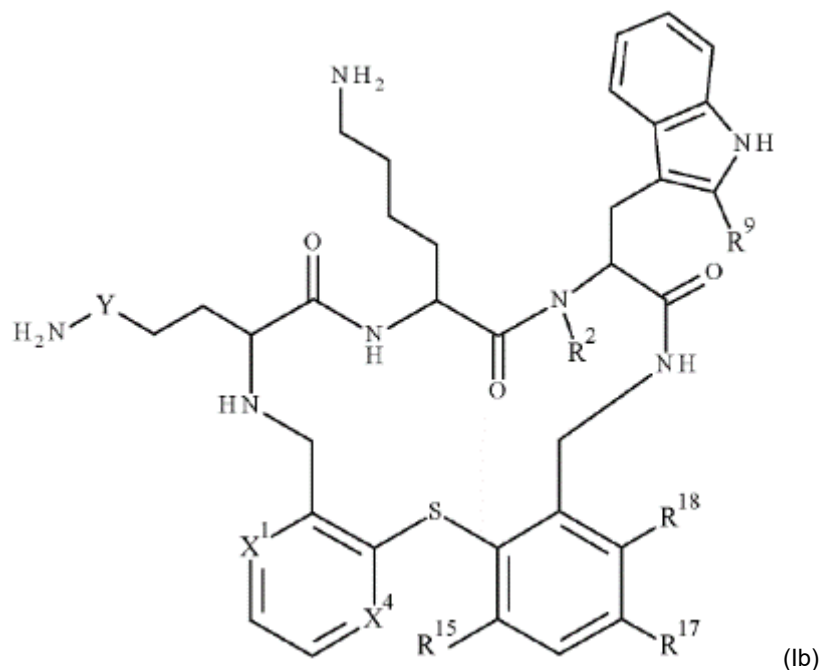
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (Ia)



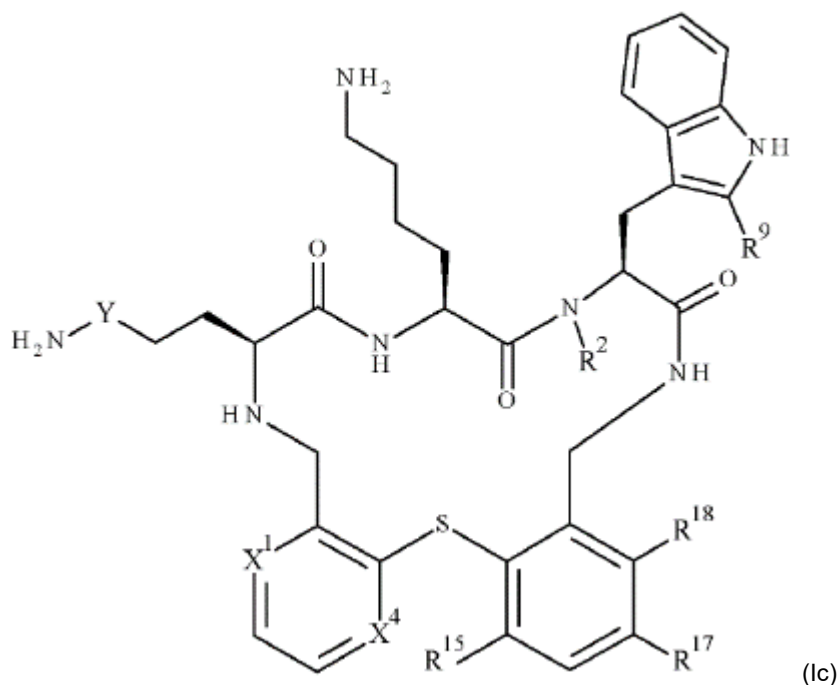
en la que:

- 5 X^1 a X^8 , y R^2 a R^8 son como se define en el presente documento;
 R^9 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- 10 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^{19} es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , haloalcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene una estructura de formula (Ib)



en la que X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se define en el presente documento e Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CO}-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene una estructura de formula (Ic)



10 en la que X^1 , X^4 , R^2 , R^{15} , R^{17} , R^{18} y R^9 son como se define en el presente documento e Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CO}-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X^6 es N.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es $-(\text{CH}_2)_m$ -heteroarilo o $-(\text{CH}_2)_m$ -heterocicloalquilo, en el que el heteroarilo es monocíclico o bicíclico y está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-7} ; y en el que el heterocicloalquilo está parcialmente insaturado.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R^3 es butilo, 3-amino-propilo, 4-amino-butilo, 4-metilamino-butilo, propionamida o 2-amino-etoximetilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_o$ -heteroarilo, $-(CH_2)_o$ -arilo, en el que el heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halo, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} o arilo; y en el que o, q, R^{20} - R^{23} y R^{26} son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 es hidrógeno o metilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^{11} es hidrógeno o halo;

R^{12} es hidrógeno, halo, alquil $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, arilo o heteroarilo;

R^{13} es hidrógeno, halo o arilo

R^{14} es hidrógeno;

R^{15} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R^{16} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo o arilo

R^{17} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, hidroxil, alcoxi C_{1-7} , $-B(OH)_2$, benciloxi-propinilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un amino, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un halo, ciano, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} o $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de la lista de halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , hidroxil, alcoxi C_{1-7} ,

$-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo C_{1-7} ;

R^{18} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-7} , $-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de la lista de alquilo $C_{1-7}-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)-OH$, $-CO-NH-(CH_2)-heterocicloalquilo$,

$-CO-OH$, $-O-C_{1-7}$ -hidroxialquilo, $-O-(CH_2)-CO-OH$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-7} , $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heterocicloalquilo y $-O$ -heterocicloalquilo,

y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C_{1-7} , amino e hidroxil; y

R^{20} es hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 es hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} .

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^{19} es hidrógeno o halo.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R^{21} es hidrógeno;

- R²² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o -C(=NH)-NH₂;
- R²³ es hidrógeno;
- 5 R²⁴ es hidrógeno;
- R²⁵ es hidrógeno;
- 10 R²⁶ es hidrógeno, metilo o bencilo;
- m es 1;
- n es 1, 3 o 4;
- 15 o es 0, 1, 3 o 4;
- p es 1, 2, 3 o 4;
- q es 2; y
- 20 r es 1 o 2.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- 25 X¹ es CR¹¹;
- X² es CR¹²;
- X³ es CR¹³;
- 30 X⁴ es N;
- X⁵ es CR¹⁵;
- 35 X⁶ es CR¹⁶ o X⁶ es N;
- R¹ es -(CH₂)_m-indolilo, en el que el indolilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C₁₋₇;
- 40 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;
- R⁴ es hidrógeno;
- 45 R⁵ es -(CH₂)_o-NR²²R²³ o piperidinilo;
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ es hidrógeno;
- 50 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 55 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R¹¹ es hidrógeno o halo;
- R¹² es hidrógeno o halo;
- 60 R¹³ es hidrógeno;
- R¹⁴ es hidrógeno;
- 65 R¹⁵ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇ o haloalquilo C₁₋₇;

- R¹⁶ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇ o haloalquilo C₁₋₇;
- R¹⁷ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o arilo;
- 5 R¹⁸ es hidrógeno, halo o haloalquilo C₁₋₇;
- R¹⁹ es hidrógeno o halo;
- 10 R²⁰ es hidrógeno;
- R²¹ es hidrógeno;
- R²² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y -C(=NH)-NH₂;
- 15 R²³ es hidrógeno;
- m es 1;
- n es 3 o 4; y
- 20 o es 1, 3 o 4;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que
- X¹ es CH o C-halo;
- X² es CH o C-halo;
- 30 X³ es CH;
- X⁴ es CH o N;
- 35 X⁵ es CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇ o C-haloalquilo C₁₋₇;
- X⁶ es N, CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇ o C-haloalquilo C₁₋₇;
- X⁷ es CH, C-halo, C-alquilo C₁₋₇, C-haloalquilo C₁₋₇, C-alcoxi C₁₋₇ o C-arilo;
- 40 X⁸ es CH, C-halo o C-haloalquilo C₁₋₇;
- R¹ es indolilmetilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y metilo;
- 45 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es 3-amino-propilo o 4-amino-butilo;
- R⁴ es hidrógeno;
- 50 R⁵ es 3-amino-propilo, 4-metilamino-butilo, guanidinil-metilo o piperidinilo;
- R⁶ es hidrógeno;
- 55 R⁷ es hidrógeno;
- R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 60 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R¹⁹ es hidrógeno o halo;
- 65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15, 18-bis-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 10 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-piperidin-4-il-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 15 N-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12, 15, 18-trioxo-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-hexaen-11-ilmetil]-guanidina;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 20 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4, 13-dimetil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 25 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-5, 13-dimetil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6, 13-dimetil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 30 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 35 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-trifluorometil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 40 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 50 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 55 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(6-cloro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (9S, 12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9, 13-dimetil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- 60 (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6, 7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11, 14, 17-triona;
- (12S, 15S, 18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-7-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10, 13, 16, 19-
- 65

- tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-7-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-7-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,7-difluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-22-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,23-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-difluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-2-tia-10,13,16,19-

- tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-13-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-18-(4-metilamino-butil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-metoxi-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16,25-dimetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 35 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-cloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,13-dimetil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 (9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-9,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-metoxi-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 60 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-fluoro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-4,13-dimetil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-etil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-

- tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-*terc*-butil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-metoxi-13-metil-12-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-6-isopropil-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-fluoro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-16-etil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-25-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-piridin-3-ilmetil-23-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 65 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-

- 4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 5 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-25-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 10 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-bromo-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23, 25-bis-trifluorometil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 15 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 20 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11, 16-dimetil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isopropil-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 25 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-11-hidroximetil-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-4, 7, 10, 13, 16, 19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 30 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4, 7, 10, 13, 16, 19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 35 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-3-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-4-il-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 40 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isobutil-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11-isobutil-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 45 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 3-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12, 15, 18-trioxo-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-11-il]-propionamida;
- 50 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-7, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21), 3, 5, 7, 22, 24-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 55 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-11-((S)-1-hidroxi-etil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- (14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-11, 11, 16-trimetil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 60 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-23, 25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-2-ilmetil-2-tia-4, 10, 13, 16, 19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25), 3, 5, 7, 21, 23-hexaeno-12, 15, 18-triona;
- 65 (11S, 14S, 17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-

- metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-7,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-11-naftalen-1-ilmetil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-[2-(4-metil-piperacin-1-il)-piridin-4-il]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 ácido {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-13-[(1H-indol-3-il)metil]-12-metil-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidropirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotiatetraazacicloheptadecin-18-il}borónico;
- 25 (12S,15S,18S)-15-(3-amino-propil)-18-bifenil-4-ilmetil-12-(1H-indol-3-ilmetil)-19-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-11,14-bis-(2-amino-etoximetil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoximetil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-trifluorometil-2-tia-5,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (11R,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-24-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-acetamida;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-4-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirrolidin-1-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 65

- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-quinolin-2-ilmetil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (12S,15S,18S)-15,18-bis-(3-amino-propil)-4,6-dicloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23 hexaen-11-il]-propionamida;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(5-cloro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(2,3-dihidro-1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-trifluorometil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-morfolin-4-il-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- éster bencílico del ácido {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propiarbámico;
- 30 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 35 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-6-(2-cloro-fenil)-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-piridin-4-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-metil-piridin-4-il)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piracin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-morfolin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridacin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 65 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-6-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;

- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1,4-dicloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 5 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 10 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-18-(trifluorometil)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 15 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-1-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 20 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-cloro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 25 3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 30 3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-25-trifluorometil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-piridin-2-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidropirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 50 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-5-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-metoxi-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 65

- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 5 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-amino-pirrolidin-1-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-5-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 15 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(6-metilpiridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidroipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 20 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-3-cloro-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- [(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ilmetil]-urea;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-23-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-cloro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2-fluoro-piridin-4-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 35 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-23-fenil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo;
- 40 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(3-benciloxi-prop-1-inil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-fenil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-2-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 60 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-9-metil-4-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,4-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 65 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-3-il)-

- 5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 5 (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 10 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 15 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (8S,11S,14S)-8-((1H-indol-3-il)metil)-11-(4-aminobutil)-14-(3-aminopropil)-4-cloro-9-metil-1-morfolino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahidrobenczo[b]pirido[4,3-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-7,10,13(14H)-triona;
- 25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-22-piridin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (7S,10S,13S)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-20-cloro-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidro-12-metil-13-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]-18-[2-(4-metil-1-piperacil)-4-piridinil]pirido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzotietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 30 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 35 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-23-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 40 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 45 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-23-piridin-3-il-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 50 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-N-metil-propionamida;
- 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-benzonitrilo;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(2-metil-piridin-4-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-pirimidin-4-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;
- 65 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-(2-metilpiridin-4-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-23-(4-aminometil-fenil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 5 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-18-(2-metoxipiridin-4-il)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodi-pirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-18-morfolino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodi-pirido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 10 (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-24-bromo-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- (12S,15S,18S)-15-(4-amino-butil)-18-(3-amino-propil)-4-cloro-12-(1H-indol-3-ilmetil)-13-metil-24-fenil-2-tia-10,13,16,19-tetraaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaeno-11,14,17-triona;
- 15 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-22-piridin-3-il-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-il]-propionamida;
- 20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-23-(2-amino-piridin-4-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 25 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-il]-bencenosulfonamida;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-22-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 30 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-fluoro-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 35 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-imidazol-1-il-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-22-(6-amino-piridin-3-il)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 40 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-il]-piridina-2-carbonitrilo;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-(6-hidroxi-piridin-3-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaeno-12,15,18-triona;
- 45 3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-25-cloro-22-(2-fluoro-piridin-4-il)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-il]-propionamida;
- 50 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-23-(1H-pirrol-3-il)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-23-carbonitrilo;
- 55 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-23-(4-metanosulfonil-fenil)-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaeno-12,15,18-triona;
- 60 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-16-metil-17-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-il]-bencenosulfonamida;
- (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-3-bromo-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrobenzo[b]pirido[3,2-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;
- 65

(7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-17-(dimetilamino)-12-metil-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

5 (7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-il)metil)-10-(4-aminobutil)-7-(3-aminopropil)-12-metil-17-(piridin-3-il)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahidrodipirido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]tietetraazacicloheptadecin-8,11,14(5H)-triona;

ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico;

10 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-22-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

15 ácido {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-fenoxi}-acético;

20 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-(4-aminometil-fenil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

25 (11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-22-[3-(2-amino-etil)-fenil]-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperacin-1-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

30 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida;

35 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

40 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;

45 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-22-(4-piperidin-4-il-fenil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

50 (11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-14-(4-metilamino-butil)-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-23,25-dicloro-11-(3-hidroxi-propil)-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

55 (11S,14S,17S)-11-(3-amino-propil)-14-butil-23,25-dicloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-triona;

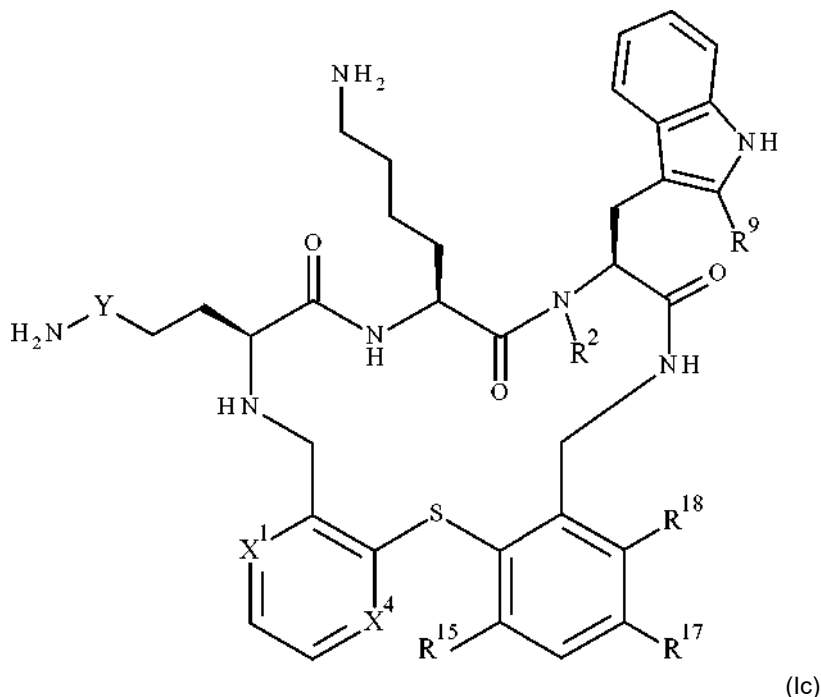
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60 19. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

ácido 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butil)-11-(3-amino-propil)-25-cloro-17-(1H-indol-3-ilmetil)-16-metil-12,15,18-trioxo-2-tia-4,10,13,16,19-pentaaza-triciclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-il]-benzoico

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene una estructura de formula (Ic)



en la que:

X¹ es CH;

X⁴ es N o CH;

R² es metilo o etilo;

R⁹ es hidrógeno;

R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁷ es hidrógeno;

R¹⁸ es hidrógeno, cloro, CF₃, fenilo o piridinilo,

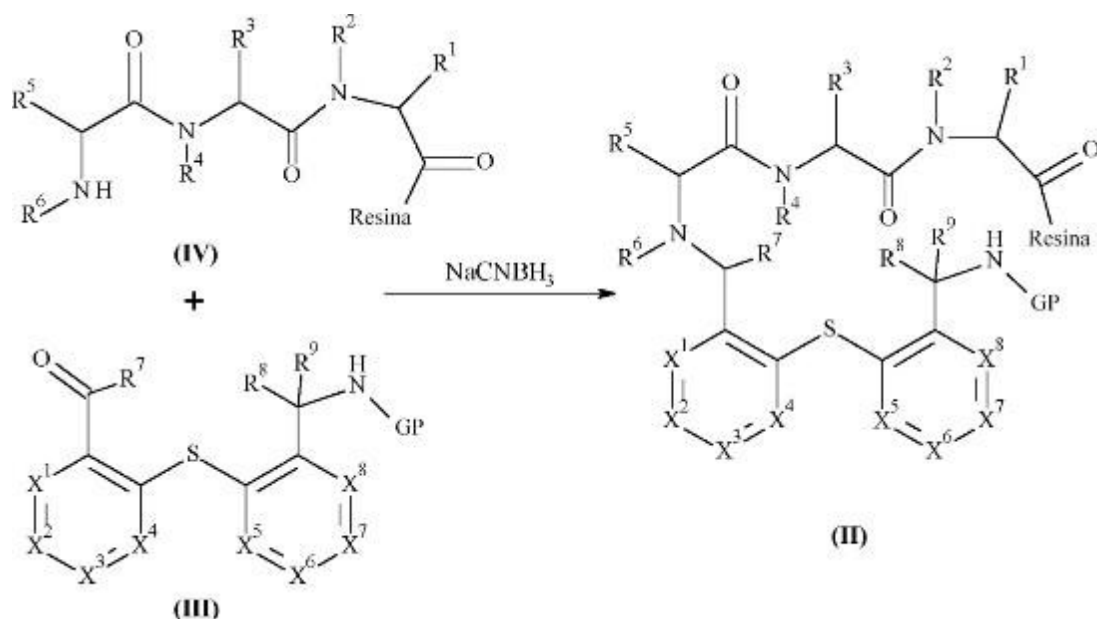
en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de la lista de -CO-OH, -O-CH₂-CO-OH, -SO₂-metilo, -SO₂-NH₂ y -SO₂-NH(hidroxietilo),

y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de amino e hidroxi; e

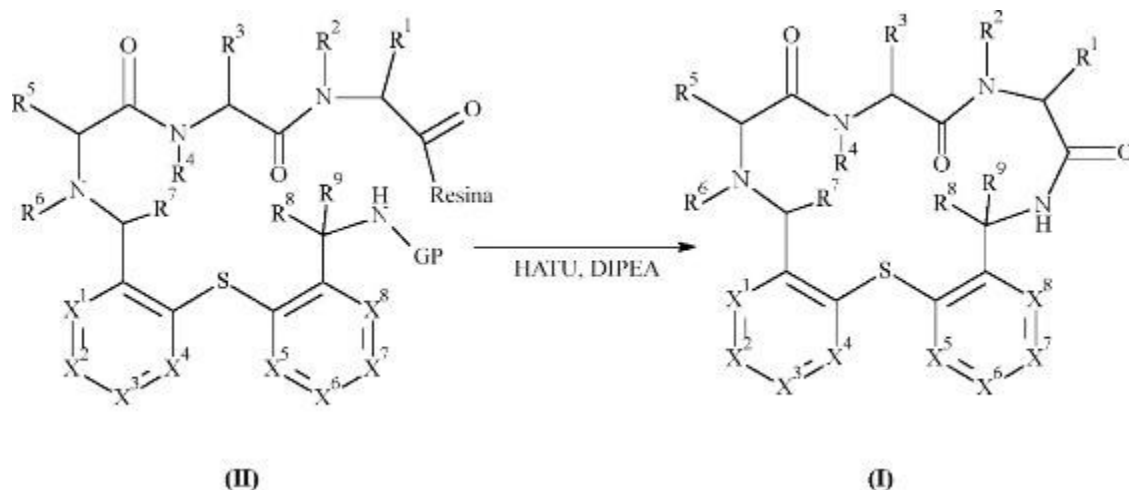
Y es -CH₂- o -CO-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV) usando cianoborohidruro de sodio (NaCNBH₃) para proporcionar un compuesto de formula (II);



b) escindir el grupo protector (GP) y la resina del compuesto de fórmula (II);



c) seguido de ciclación del compuesto escindido de fórmula (II) usando HATU y base de Hünig.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como antibiótico.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para el uso en el tratamiento o prevención de infecciones y enfermedades resultantes provocadas por *Acinetobacter baumannii*.
26. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicha infección y enfermedad resultante provocada por *Acinetobacter baumannii* es bacteriemia.
27. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicha infección y enfermedad resultante provocada por *Acinetobacter baumannii* es neumonía.