

Această cerere de brevet revendică prioritatea cererii de brevet din Statele Unite 62/631.453, depusă pe 15 februarie 2018.

Este divulgat aici un modulator al regulatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR) și utilizarea sa în metode de tratament ale fibrozei chistice, compoziții farmaceutice care conțin modulatorul, și un procedeu pentru fabricarea modulatorului.

Fibroza chistică (CF) este o boală genetică recesivă care afectează aproximativ 70.000 copii și adulți în întreaga lume. În ciuda progresului în tratamentul CF, nu există vindecare.

La pacienții cu CF, mutațiile în CFTR exprimate endogen în epiteliul respirator conduc la secreția redusă de anioni apicali, determinând un dezechilibru în transportul ionilor și fluidului. Scăderea rezultată în transportul anionilor contribuie la acumularea sporită a mucusului în plămân și la infecțiile microbiene însoțitoare care cauzează în final moartea pacienților cu CF. În plus față de boala respiratorie, pacienții cu CF suferă de obicei de probleme gastrointestinale și insuficiență pancreatică care, dacă sunt lăsate netratate, conduc la moarte. În plus, majoritatea bărbaților cu fibroză chistică sunt infertili, și fertilitatea este redusă printre femeile cu fibroză chistică.

Analiza secvenței genei CFTR a dezvăluit o varietate de mutații care determină boala (Cutting, G. R. și colab. (1990) *Nature* 346:366-369; Dean, M. și colab. (1990) *Cell* 61:863-870; și Kerem, B-S. și colab. (1989) *Science* 245:1073-1080; Kerem, B-S și colab. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. SUA* 87:8447-8451). Până în prezent, au fost identificate mai mult de 2000 mutații în gena CF; în prezent, baza de date CFTR2 conține informații referitoare la doar 322 din aceste mutații identificate, cu suficiente dovezi pentru a defini 281 mutații ca fiind cauzatoare de boală. Cea mai prevalentă mutație cauzatoare de boală este o deleție de fenilalanină la poziția 508 a secvenței de aminoacizi CFTR, și este numită în mod obișnuit mutație F508del. Această mutație are loc în aproximativ 70% din cazurile de fibroză chistică și este asociată cu boala severă.

Deleția reziduului 508 în CFTR împiedică proteina nascentă să se plieze corect. Acest lucru conduce la inabilitatea proteinei mutante de a părăsi reticulul endoplasmatic (ER) și de a se deplasa către membrana plasmatică. Ca rezultat, numărul de canale CFTR pentru transportul anionilor prezent în membrană este mult mai mic decât cel observat în celulele care exprimă CFTR de tip sălbatic, adică, CFTR care nu are nici o mutație. În plus față de deplasarea alterată, mutația conduce la o deschidere defectuoasă a canalului. Împreună, numărul redus de canale în membrană și deschiderea defectuoasă conduc la transportul redus de anioni și fluid prin epitelii. (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Canalele care sunt defectuoase datorită mutației F508del sunt încă funcționale, cu toate că mai puțin funcționale decât canalele CFTR de tip sălbatic. (Dalemans și colab. (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Pasyk și Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). În plus față de F508del, alte mutații care determină boala în CFTR care conduc la deplasarea, sinteza, și/sau deschiderea defectuoasă a canalului ar putea fi supra sau subreglate pentru a altera secreția de anioni și a modifica progresul și/sau severitatea bolii.

CFTR este un canal de anioni mediat de AMPc/ATP care este exprimat într-o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele epiteliale absorbitive și secretoare, unde el reglează fluxul de anioni prin membrană, precum și activitatea altor canale de ioni și proteine. În celulele epiteliale, funcționarea normală a CFTR este critică pentru întreținerea transportului de electrolit prin corp, incluzând țesutul respirator și digestiv. CFTR este compus din aproximativ 1480 aminoacizi care codifică o proteină care este constituită dintr-o repetare în tandem a domeniilor transmembranare, fiecare conținând șase spirale transmembranare și un domeniu de legare al nucleotidei. Cele două domenii transmembranare sunt legate printr-un domeniu (R) mare, polar, regulator cu multiple situsuri de fosforilare care reglează activitatea canalului și traficul celular.

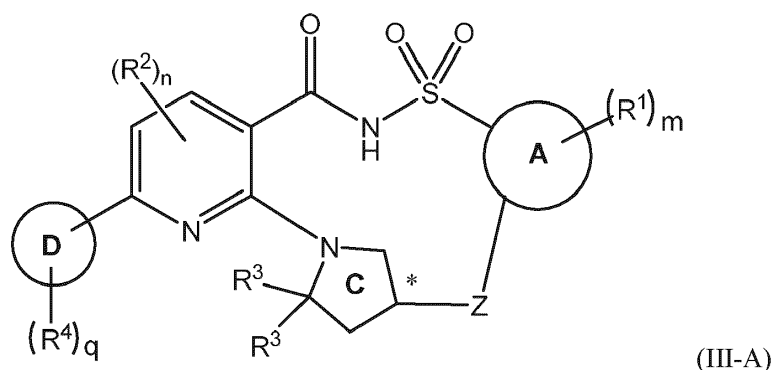
Transportul clorurii are loc prin activitatea coordonată a ENaC și CFTR prezente pe membrana apicală și pompa Na⁺-K⁺-ATPază și canalele Cl⁻ exprimate pe suprafața bazolaterală a celulei. Transportul activ secundar al clorurii de la partea luminală conduce la acumularea clorurii intracelulare, care poate apoi părăsi pasiv celula prin canalele Cl⁻, conducând la un transport vectorial. Aranjamentul cotransportorului Na⁺/2Cl⁻/K⁺, pompei Na⁺-K⁺-ATPază și canalelor K⁺ ale membranei bazolaterale pe suprafața bazolaterală și CFTR pe partea luminală coordonează secreția de clorură prin CFTR pe partea

luminală. Deoarece apa nu este probabil niciodată ea însuși transportată activ, fluxul ei prin epiteliu depinde de minusculii gradienti osmotici transepiteliali generați de fluxul vrac de sodiu și clorură.

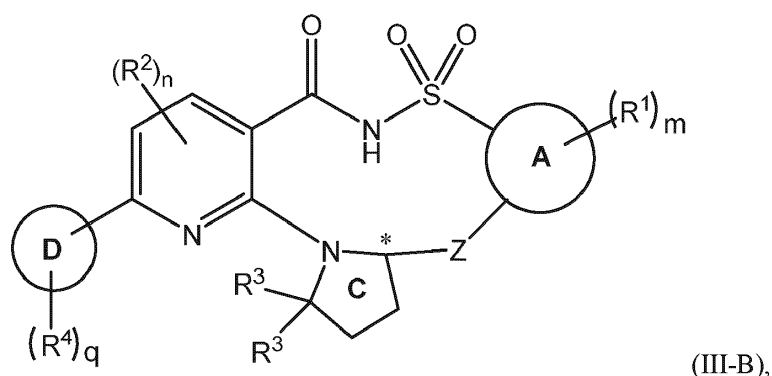
US 2016/095858 A1 se referă la compuși pentru tratamentul bolilor mediate de CFTR, cum ar fi fibroza chistică, precum și compoziții farmaceutice, metode pentru tratare, și truse ale acestora.

WO 2017/173274 A1 se referă la compuși pentru tratamentul bolilor mediate de CFTR, cum ar fi fibroza chistică, precum și compoziții farmaceutice, metode pentru tratare, și truse ale acestora.

Corespunzător, există o necesitate pentru noi tratamente ale bolilor mediate de CFTR. Invenția prezintă un compus cu Formula (III-A) sau (III-B):



sau



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cum s-a definit în revendicări. Invenția furnizează de asemenea compuși cu Formulele (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

Deși nu sunt parte a invenției, sunt de asemenea descriși aici compuși cu Formulele (I), (II-A), și (II-B), săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

În unele realizări, inelul D din Formula (I) este piridin-2(1H)-onă, pirolidin-2-onă, sau imidazolidin-2-onă.

Prezenta invenție prezintă de asemenea compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin unul dintre noii compuși cu Formula (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) cum s-au definit în revendicări și/sau cel puțin o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, care compoziții pot include în plus cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar și/sau cel puțin un purtător. Prezenta invenție prezintă de asemenea compuși cu Formula (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) cum s-au definit în revendicări pentru utilizare în metode pentru tratarea bolii mediate de CFTR, fibroza chistică, cuprinzând administrarea a cel puțin unuia dintre noii compuși cu Formula (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau cel puțin a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestora, opțional ca parte a unei compoziții farmaceutice cuprinzând cel puțin o componentă suplimentară, la un subiect care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenție prezintă de asemenea compuși cu Formula (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) cum s-au definit în revendicări pentru utilizare în metode pentru tratarea bolii mediate de CFTR, fibroza chistică, cuprinzând administrarea a cel puțin unuia dintre noii compuși cu Formula (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau a cel puțin a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestora, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă (Compus II), și N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxochinolin-3-carboxamidă (Compus III), opțional ca o parte din cel puțin o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin o componentă suplimentară, la un pacient care are nevoie de aceasta.

Referirile la metodele de tratament din paragrafele ulterioare ale acestei descrieri trebuie să fie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

Scurtă descriere a desenelor

FIG. 1 prezintă structuri de exemple nelimitative ale noilor compuși divulgați aici.

FIG. 2 este o listă reprezentativă de mutații CFTR.

Definiții

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „grupare alchil” se referă la o hidrocarbură alifatică saturată (conținând, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, sau 20 atomi de carbon). Grupările alchil pot fi substituite sau nesubstituite și ramificate sau neramificate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „grupare haloalchil” se referă la o grupare alchil substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „grupare cicloalchil” se referă la o hidrocarbură nearomatică ciclică conținând 3 până la 12 atomi de carbon într-un inel (cum ar fi, de exemplu 3 până la 10 atomi de carbon). Grupările cicloalchil cuprind inele monociclice, biciclice, triciclice, policiclice, în punte, fuzionate, și spiro, incluzând inele mono spiro și dispiro. Exemple nelimitative de grupări cicloalchil sunt ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, norbornil, spiro[2,2]pentan, și dispiro[2,0,2,1]heptan. Grupările cicloalchil pot fi substituite sau nesubstituite.

Termenul „grupare alcoxi” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o grupare alchil sau cicloalchil legată covalent la un atom de oxigen. Grupările alcoxi pot fi substituite sau nesubstituite și ramificate sau neramificate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „grupare haloalcoxi” se referă la o grupare alcoxi substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

Termenul „inel heteroaril” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un inel aromatic cuprinzând cel puțin un atom în inel care este un heteroatom, cum ar fi O, N, sau S.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „inel heterociclic” se referă la o hidrocarbură nearomatică conținând 3 până la 12 atomi într-un inel (cum ar fi, de exemplu 3-10 atomi) cuprinzând cel puțin un atom în inel care este un heteroatom, cum ar fi O, N, sau S. Inelele „heterociclic” cuprind inele monociclice, biciclice, triciclice, policiclice, în punte, fuzionate, și spiro, incluzând inelele mono spiro și dispiro.

Exemple de grupări de protecție pentru azot includ, de exemplu, t-butil carbamat (Boc), benzil (Bn), *para*-metoxibenzil (PMB), tetrahidropiranil (THP), 9-fluorenilmetil carbamat (Fmoc), benzil carbamat (Cbz), metil carbamat, etil carbamat, 2,2,2-tricloroetil carbamat (Troc), 2-trimetilsililetil carbamat (Teoc), alil carbamat (Aloc sau Alloc), formamidă, acetamidă, benzamidă, alilamină, trifluoroacetamidă, trifenilmetilamină, benzilidenamină, și p-toluensulfonamidă. O listă completă de grupări de protecție la azot poate fi găsită în Wuts, P. G. M. „Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition”, 2014, John Wiley & Sons.

„Substituit”, indiferent dacă este precedat de termenul „opțional” sau nu, indică faptul că cel puțin un hidrogen al grupării „substituite” este înlocuit cu un substituent. Dacă nu se indică altfel, o grupare „opțional substituită” poate avea un substituent adecvat la fiecare poziție substituibilă a grupării, și când mai mult de o poziție din orice structură dată poate fi substituită cu mai mult de un substituent ales dintr-un grup specificat, substituentul poate fi același sau diferit la fiecare poziție.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „derivat deuterat” înseamnă aceeași structură chimică, dar cu unul sau mai mulți atomi de hidrogen înlocuiți cu un atom de deuteriu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „CFTR” înseamnă regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „mutații” se pot referi la mutațiile din gena *CFTR* sau din proteina CFTR. O „mutație a genei *CFTR*” se referă la o mutație în gena *CFTR*, și o „mutație a proteinei CFTR” se referă la o mutație în proteina CFTR. Un defect sau mutație genetică, sau o modificare în nucleotide într-o genă, conduc în general la o mutație în proteina CFTR translatată din acea genă, sau o deplasare a cadrului.

Termenul „F508del” se referă la o proteină CFTR mutantă căreia îi lipsește aminoacidul fenilalanină la poziția 508.

Așa cum s-a utilizat în acest document, un pacient care este „homozigot” pentru o anumită mutație genetică are aceeași mutație pe fiecare alelă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, un pacient care este „heterozigot” pentru o anumită mutație genetică are această mutație pe o alelă, și o mutație diferită pe cealaltă alelă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „modulator” se referă la un compus care crește activitatea unui compus biologic sau moleculă cum ar fi o proteină. De exemplu, un modulator CFTR este un compus care crește activitatea CFTR. Creșterea în activitate care rezultă dintr-un modulator CFTR include dar nu este limitată la compuși care corectează, potențiază, stabilizează și/sau amplifică CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „corector CFTR” se referă la un compus care facilitează procesarea și deplasarea CFTR pentru a crește cantitatea de CFTR la suprafața celulei. Compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), Compusul II, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora divulgate în acest document sunt corectori CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „potențiator CFTR” se referă la un compus care crește activitatea canalului proteinei CFTR situată la suprafața celulei, conducând la îmbunătățirea transportului de ioni. Compusul III divulgat aici este un potențiator CFTR.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „ingredient activ farmaceutic” („API”) se referă la un compus activ biologic.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o formă de sare dintr-un compus al acestei divulgări în care sarea este netoxică. Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor din această divulgare le includ pe cele derivate din acizi și baze anorganice și organice adecvate. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge, și colab. descriu săruri acceptabile farmaceutic în detaliu în J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „amorf” se referă la un material solid care nu are o ordine de variație lungă în poziția moleculelor sale. Solidele amorfe sunt în general lichide superrăcite în care moleculele sunt dispuse într-o manieră aleatoare, astfel încât nu există un aranjament bine definit, de exemplu, împachetare moleculară, și nici o ordine de variație lungă. Solidele amorfe sunt în general izotropice, adică prezintă proprietăți similare în toate direcțiile și nu au puncte de topire definite. De exemplu, un material amorf este un material solid care nu are nici un maxim cristalin caracteristic ascuțit în tiparul său de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) (adică, nu este cristalin după cum s-a determinat prin XRPD). În schimb, unul sau câteva maxime mari (de exemplu, halouri) apar în tiparul său

XRPD. Maximele mari sunt caracteristice unui solid amorf. Vezi, US 2004/0006237 pentru o comparație a XRPD-urilor unui material amorf și unui material cristalin.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substanțial amorf” se referă la un material solid având o ordine de variație mică sau nu lungă în poziția moleculelor sale. De exemplu, materialele substanțial amorfă au mai puțin de 15% cristalinitate (de exemplu, mai puțin de 10% cristalinitate sau mai puțin de 5% cristalinitate). Este de asemenea de observat că termenul 'substanțial amorf' include descriptorul, 'amorf', care se referă la materiale care nu au nici o (0%) cristalinitate.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „dispersie” se referă la un sistem de dispersie în care o substanță, faza dispersată, este distribuită, în unități discrete, printr-o a doua substanță (faza continuă sau vehicul). Dimensiunea fazei dispersate poate varia considerabil (de exemplu particule coloidale de la dimensiune nanometrică, la dimensiune de mai mulți microni). În general, faza dispersată poate fi solidă, lichidă, sau gazoasă. În cazul unei dispersii solide, fazele dispersată și continuă sunt ambele solide. În aplicațiile farmaceutice, o dispersie solidă poate include un medicament cristalin (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă); sau alternativ, un medicament amorf (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă). În unele realizări, o dispersie solidă include polimerul care constituie faza dispersată, și medicamentul care constituie faza continuă. Sau, o dispersie solidă include medicamentul care constituie faza dispersată, și polimerul care constituie faza continuă.

Termenii „pacient” și „subiect” sunt utilizați interschimbabil și se referă la un animal incluzând oameni.

Termenii „doză eficientă” și „cantitate eficientă” sunt utilizați interschimbabil aici și se referă la acea cantitate dintr-un compus care este administrată, care produce efectul dorit (de exemplu, îmbunătățire în CF sau a unui simptom al CF, sau atenuarea severității CF sau a unui simptom al CF). Cantitatea exactă dintr-o doză eficientă va depinde de scopul tratamentului, și va fi constatabilă de către o persoană calificată în domeniu utilizând tehnici cunoscute (vezi, de exemplu, Lloyd (1999) The Art, Science și Technology of Pharmaceutical Compounding).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „tratament”, „tratarea”, și altele asemenea înseamnă în general îmbunătățirea CF sau a simptomelor sale sau atenuarea severității CF sau a simptomelor sale la un subiect. „Tratament”, așa cum s-a utilizat în acest document, include, dar nu este limitat la, următoarele: sporirea creșterii subiectului, sporirea câștigului în greutate, reducerea mucusului în plămâni, funcționarea îmbunătățită a pancreasului și/sau ficatului, reducerea infecțiilor în piept, și/sau reduceri ale tusei sau scurtimii respirației. Îmbunătățiri ale, sau atenuarea severității oricăroră din aceste simptome pot fi cu ușurință evaluate în conformitate cu metodele și tehnicile standard cunoscute în domeniu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „în combinație cu”, când se referă la doi sau mai mulți compuși, agenți, sau ingrediente active farmaceutic suplimentare, înseamnă administrarea a doi sau mai mulți compuși, agenți, sau ingrediente active farmaceutic pacientului înainte de, simultan cu, sau ulterior unul cu celălalt.

Termenii „în jur de” și „aproximativ”, când s-a utilizat în legătură cu dozele, cantitățile, sau procentajul greutății ingredientelor unei compoziții sau forme de dozare, includ valoarea unui doze, cantități, sau procentaj de greutate specificate sau un interval al dozei, cantității, sau procentajului de greutate care este recunoscut de cineva având calificare obișnuită în domeniu, pentru a furniza un efect farmacologic echivalent cu cel obținut de la doza, cantitatea, sau procentajul de greutate specificate.

Cineva având calificare obișnuită în domeniu ar recunoaște că, atunci când o cantitate dintr-un „compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia” este divulgată, cantitatea de formă de sare acceptabilă farmaceutic a compusului este cantitatea echivalentă cu concentrația de baza liberă a compusului. Se observă că cantitățile divulgate ale compușilor sau sărurilor lor acceptabile farmaceutic de aici se bazează pe forma lor de bază liberă. De exemplu, „10 mg din cel puțin un compus ales dintre compușii cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora” include 10 mg dintr-un compus cu Formula (I) și o concentrație dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a compușilor cu Formula (I) echivalentă cu 10 mg de compuși cu Formula (I).

Săruri acceptabile farmaceutic adecvate sunt, de exemplu, cele divulgate în S. M. Berge, și colab. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. De exemplu, Tabelul 1 al aceluia articol furnizează următoarele săruri acceptabile farmaceutic:

Tabelul 1:

Acetat	Bromhidrat	Stearat
Benzensulfonat	Clorhidrat	Subacetat
Benzoat	Hidroxinafoat	Succinat
Bicarbonat	Iodură	Sulfat
Bitartrat	Isetionat	Tanat
Bromură	Lactat	Tartrat
Edetat de calciu	Lactobionat	Teociat
Camsilat	Maleat	Trietiodidă
Carbonat	Maleat	Benzatină
Clorură	Mandelat	Cloroprocaină
Citrat	Mesilat	Colină
Diclorhidrat	Metilbromură	Dietanolamină
Edetat	Metilnitrat	Etilendiamină
Edisilat	Metilsulfat	Meglumină
Estolat	Mucat	Procaină
Esilat	Napsilat	Aluminiu
Fumarat	Nitrat	Calciu
Gluceptat	Pamoat (Embonat)	Litiu
Gluconat	Pantotenat	Magneziu
Glutamat	Fosfat/difosfat	Potasiu
Glicolilarsanilat	Poligalacturonat	Sodiu
Hexviresorcinat	Salicilat	Zinc
Hidrabină		

Exemple nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic derivate din acizi adecvați includ: săruri formate cu acizi anorganici, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid fosforic, acid sulfuric, sau acid percloric; săruri formate cu acizi organici, cum ar fi acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid tartric, acid citric, acid succinic sau acid malonic; și săruri formate prin utilizarea altor metode utilizate în domeniu, cum ar fi schimbare de ioni. Exemple nelimitative de săruri acceptabile farmaceutic includ săruri adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrat, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalinsulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, și valerat. Sărurile acceptabile farmaceutic derivate din baze adecvate includ săruri de metal alcalin, metal alcalin pământos, amoniu, și $N^+(C_{1-4}alchil)_4$. Această divulgare are în vedere de asemenea cuaternizarea oricăror grupări care conțin azot bazic ale compușilor divulgați aici. Exemple nelimitative adecvate de săruri alcaline și de metal alcalin pământos includ sodiu, litiu, potasiu, calciu, și magneziu. Exemple nelimitative suplimentare de săruri acceptabile farmaceutic includ amoniu, amoniu cuaternar, și cationi amină formați utilizând

contraioni cum ar fi halogenură, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, sulfonat de alchil inferior și sulfonat de aril. Alte exemple nelimitative adecvate de săruri acceptabile farmaceutic includ săruri de besilat și glucozamină.

Cantitatea exactă a unei compoziții farmaceutice necesare va varia de la subiect la subiect, depinzând de specii, vârsta, și afecțiunea generală a subiectului, severitatea bolii, agentul particular, modul său de administrare, și altele asemenea. Compușii acestei divulgări pot fi formulați în formă unitară de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Expresia „formă unitară de dozare” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o unitate discretă fizic a agentului adecvat pentru pacientul care trebuie tratat. Se va înțelege, totuși, că utilizarea zilnică totală a compușilor și compozițiilor acestei divulgări va fi decisă de către medicul curant în scopul raționamentului medical. Nivelul dozei eficiente specifice pentru orice pacient particular sau organism va depinde de o varietate de factori incluzând tulburarea care este tratată și severitatea tulburării; activitatea compusului specific utilizat; compoziția specifică utilizată; vârsta, greutate corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului; momentul administrării, calea de administrare, și rata de excreție a compusului specific utilizat; durata tratamentului; medicamentele utilizate în combinație sau simultan cu compusul specific utilizat, și factori similari bine cunoscuți în domeniul medical. Termenul „pacient”, așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă un animal, cum ar fi un mamifer, și chiar mai mult, cum ar fi un om.

În unele realizări, divulgarea este de asemenea direcționată spre metode de tratament utilizând compuși marcați cu izotopi ai compușilor menționați anterior, care au același structuri cum s-a divulgat aici cu excepția că unul sau mai mulți atomi ai acestora au fost înlocuiți cu atom de N sau cu atomi având o masă atomică sau număr de masă care diferă de masa atomică sau numărul de masă al atomului care de obicei apare natural (marcat cu izotop). Exemple de izotopi care sunt disponibili comercial și adecvați pentru divulgare includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor și clor, de exemplu 2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F și ^{36}Cl , respectiv.

Compușii marcați cu izotopi și sărurile pot fi utilizate într-un număr de modalități benefice. Ei pot fi adecvați pentru medicamente și/sau diferite tipuri de teste, cum ar fi testele de distribuție tisulară a substratului. De exemplu, compușii marcați cu tritiu (^3H)- și/sau carbon-14 (^{14}C) sunt în special utili pentru diferite tipuri de teste, cum ar fi testele de distribuție tisulară a substratului, din cauza preparării relativ simple și excelenței detectabilități. De exemplu, cei marcați cu deuteriu (^2H) sunt utili terapeutic cu potențiale avantaje terapeutice față de compușii nemarcați cu ^2H . În general, compușii marcați cu deuteriu (^2H) și sărurile pot avea o stabilitate metabolică mai ridicată în comparație cu cei care nu sunt marcați cu izotopi din cauza efectului izotopic cinetic descris mai jos. Stabilitatea metabolică mai ridicată se traduce direct într-o perioadă de înjumătățire crescută in vivo sau în doze mai scăzute, care ar putea fi dorite. Compușii marcați cu izotopi și sărurile pot fi preparate uzual prin efectuarea procedurilor divulgate în schemele de sinteză și descrierea asociată, în partea de exemple și în partea de preparare din prezentul document, înlocuind un reactant nemarcat cu izotopi cu un reactant marcat cu izotopi, disponibil cu ușurință.

În unele realizări, compușii marcați cu izotopi și sărurile sunt unele marcate cu deuteriu (^2H). În unele realizări specifice, compușii marcați cu izotopi și sărurile sunt marcate cu deuteriu (^2H), în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai acestora au fost înlocuiți cu deuteriu. În structurile chimice, deuteriul este reprezentat ca „ ^2H ” sau „D.”

Compușii marcați cu deuteriu (^2H) și sărurile pot manipula metabolismul oxidativ al compusului pe calea efectului izotopic cinetic primar. Efectul izotopic cinetic primar este o modificare a ratei de reacție chimică care rezultă din schimbul de nuclee izotopice, care în schimb este cauzat de modificarea energiilor stării fundamentale necesară pentru formarea legăturii covalente după acest schimb izotopic. Schimbul unui izotop mai greu conduce uzual la o scădere a energiei stării fundamentale pentru o legătură chimică și astfel cauzează o reducere a ruperii legăturii care limitează rata. Dacă ruperea legăturii are loc în, sau în vecinătatea unei regiuni a punctului de sprijin de-a lungul coordonatei unei reacții cu mai multe produse, rapoartele de distribuție ale produsului pot fi alterate substanțial. Pentru explicație: dacă deuteriul este legat la un atom de carbon la o poziție neschimbabilă, diferențele ratei de $k_M/k_D = 2-7$ sunt tipice. Pentru o discuție suplimentară, vezi S. L. Harbeson și R. D. Tung, Deuterium In

Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; și T.G. Gant „Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug” J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611.

Concentrația de izotop (de exemplu, deuteriu) încorporat în compușii marcați cu izotopi și în sărurile din divulgare poate fi definită prin factorul de îmbogățire izotopică. Termenul „factor de îmbogățire izotopică” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă raportul dintre abundența izotopică și abundența naturală a unui anumit izotop. În unele realizări, dacă un substituent într-un compus din divulgare este denumit deuteriu, un astfel de compus are un factor de îmbogățire izotopică pentru fiecare atom de deuteriu desemnat de cel puțin 3500 (52,5% încorporare de deuteriu la fiecare atom de deuteriu desemnat), cel puțin 4000 (60% încorporare de deuteriu), cel puțin 4500 (67,5% încorporare de deuteriu), cel puțin 5000 (75% încorporare de deuteriu), cel puțin 5500 (82,5% încorporare de deuteriu), cel puțin 6000 (90% încorporare de deuteriu), cel puțin 6333,3 (95% încorporare de deuteriu), cel puțin 6466,7 (97% încorporare de deuteriu), cel puțin 6600 (99% încorporare de deuteriu), sau cel puțin 6633,3 (99,5% încorporare de deuteriu).

La descoperirea și dezvoltarea agenților terapeutici, persoana calificată în domeniu încearcă să optimizeze parametrii farmacocinetici în timp ce reține proprietățile dorite in vitro. Poate fi rezonabil să presupunem că mulți compuși cu profiluri farmacocinetice slabe sunt susceptibili la metabolism oxidativ.

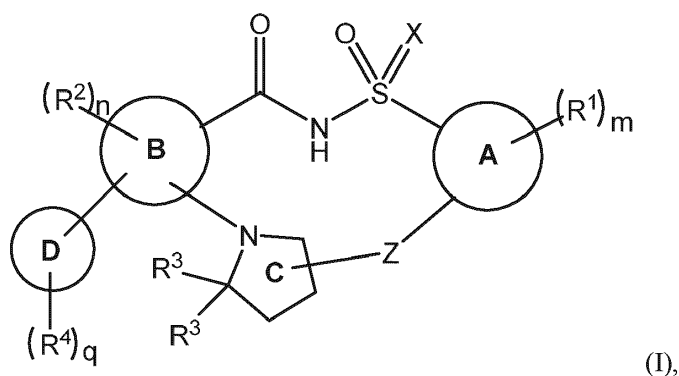
Cineva având calificare obișnuită în domeniu ar înțelege că deuterarea uneia sau mai multor poziții labile metabolic pe un compus sau metabolit activ poate conduce la îmbunătățirea uneia sau mai multor proprietăți DMPK superioare în timp ce se menține activitate biologică în comparație cu analogii de hidrogen corespunzători. Proprietatea sau proprietățile DMPK superioare pot avea un impact asupra expunerii, perioadei de înjumătățire, eliminării, metabolismului, și/sau chiar cerințelor de alimentație pentru absorbția optimă a produsului medicamentos. Deuterarea poate modifica de asemenea metabolismul la alte poziții nedeuterate ale compusului deuterat.

În unele realizări, divulgarea include derivați deuterati ai noilor compuși divulgați aici și sărurile lor acceptabile farmaceutice. Exemple nelimitative de compuși deuterati sunt divulgate în FIG. 1.

Fiecare compus descris aici, incluzând compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), Compușii II, III, și IV, sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora, și derivații deuterati ai oricăror dintre cei anteriori poate fi administrat independent o dată zilnic, de două ori zilnic, sau de trei ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora, și derivații deuterati ai oricăror dintre cei anteriori este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora, și derivații deuterati ai oricăror dintre cei anteriori sunt administrați de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat o dată zilnic. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia este administrat de două ori zilnic. În unele realizări, un derivat deuterat al Compusului II, III, și/sau IV sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia este utilizată în oricare dintre aceste realizări.

În unele realizări, 10 mg până la 1.500 mg dintr-un compus divulgat aici, dintr-o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, sau dintr-un derivat deuterat al unui astfel de compus sau sare sunt administrate zilnic.

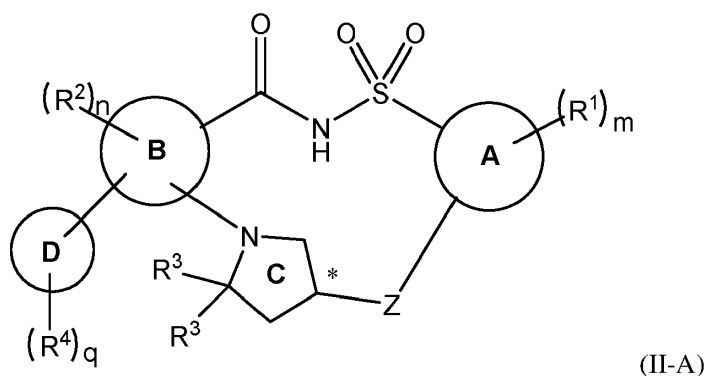
Sunt descriși aici compuși cu Formula (I):



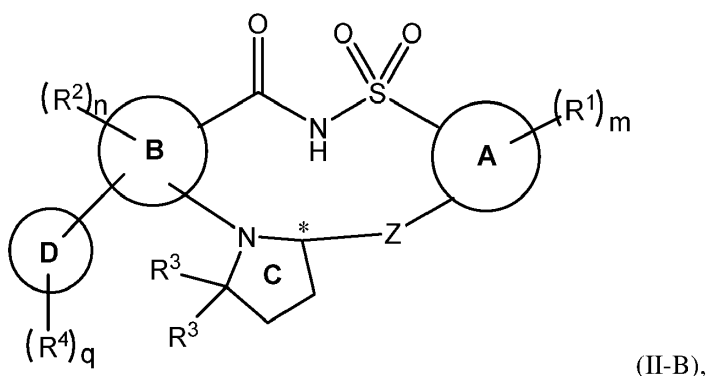
o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- Inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- Inelul B este un inel piridinil;
- Inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- X este O, NH, sau un N(alchil C₁-C₄);
- fiecare R¹ este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxi C₁-C₂, grupuri haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxi C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxi C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxi C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R³ este metil;
- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări -(Y)_k-R⁷, sau opțional doi R⁴, împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări C(R⁵)(R⁶), -O-, și grupări -NR^a-, în care un heteroatom în -(Y)_k-R⁷ nu este legat la un alt heteroatom în -(Y)_k-R⁷, în care:
 - fiecare R⁵ și R⁶ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C₁-C₄, și grupări cicloalchil C₃₋₅, sau R⁵ și R⁶ pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C₃₋₅ sau oxo;
 - fiecare dintre R⁵ și R⁶ este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂; și
 - R⁷ este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C₃-C₁₀ substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni;
- q este 1, 2, 3 sau 4; și
- Z este un liant divalent cu formula (L)_r, în care:
 - r este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări C(R⁸)(R⁹), -O-, și grupări -NR^b-, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R⁸ și R⁹ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări alchil C₁-C₂, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂.

Compusul cu Formula I descris aici poate fi un compus cu Formula (II-A) sau (II-B):



sau



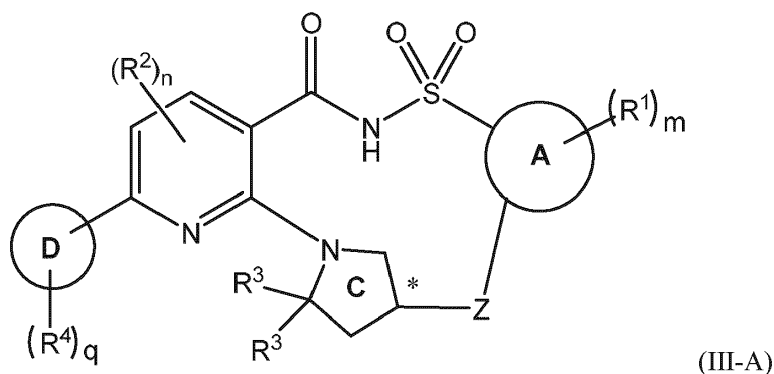
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăruia dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul B este un inel piridinil;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ale în mod independent dintre halogeni, o grupare hidroxil, o grupare oxo, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupările alchil C_1-C_2 , grupările haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări haloalchil C_3-C_{10}

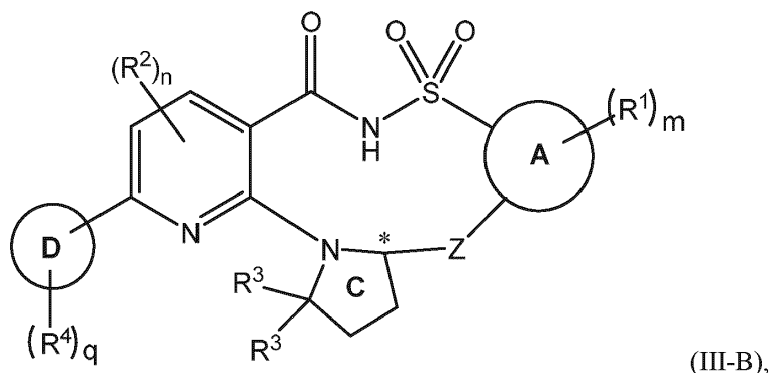
substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni;

- q este 1, 2, 3, sau 4;
- Z este un liant divalent cu formula (L)_r, în care:
 - r este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări C(R⁸)(R⁹), -O-, și grupări -NR^b-, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R⁸ și R⁹ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂.

Invenția furnizează un compus cu formula (III-A) sau (III-B):



sau



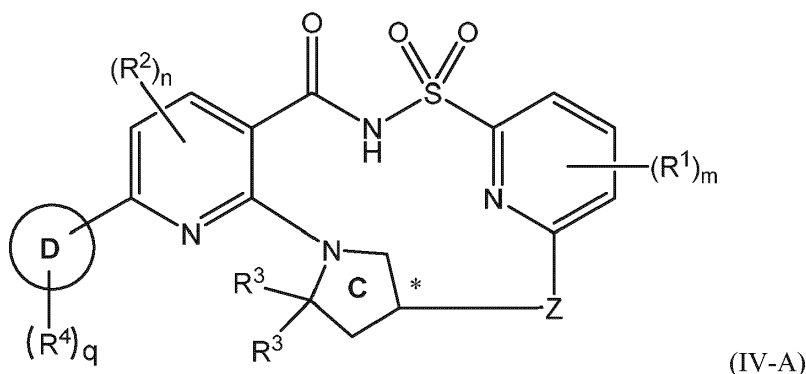
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochemie S sau stereochemie R;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R¹ este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R³ este metil;
- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări -(Y)_k-R⁷ sau opțional doi R⁴, împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări

haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări C(R⁵)(R⁶), -O-, și grupări -NR^a-, în care un heteroatom în -(Y)_k-R⁷ nu este legat la un alt heteroatom în -(Y)_k-R⁷, în care:
 - fiecare R⁵ și R⁶ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C₁-C₄, și grupări cicloalchil C₃-5, sau R⁵ și R⁶ pe același carbon formează împreună o grupare cicloachil C₃-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R⁵ și R⁶ este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂; și
- R⁷ este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C₃-C₁₀ substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula (L)_r, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări C(R⁸)(R⁹), -O-, și grupări -NR^b-, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R⁸ și R⁹ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C₁-C₂, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂.

Invenția furnizează de asemenea un compus cu formula IV-A:

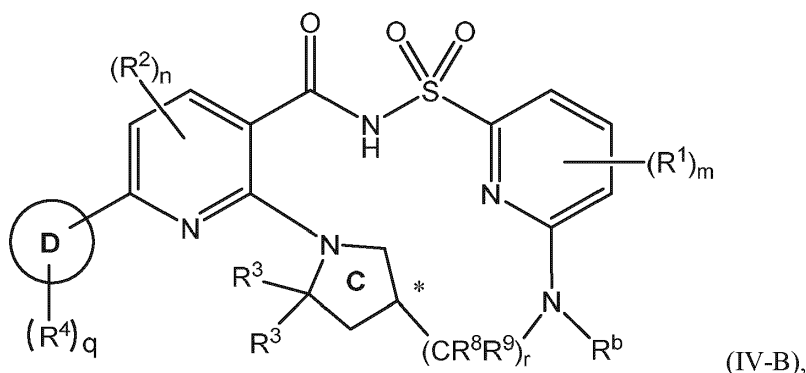


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
 - fiecare R¹ este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R³ este metil;
- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări -(Y)_k-R⁷, sau opțional doi R⁴, împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, -O-, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, -O-, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

Invenția furnizează de asemenea un compus cu Formula IV-B:

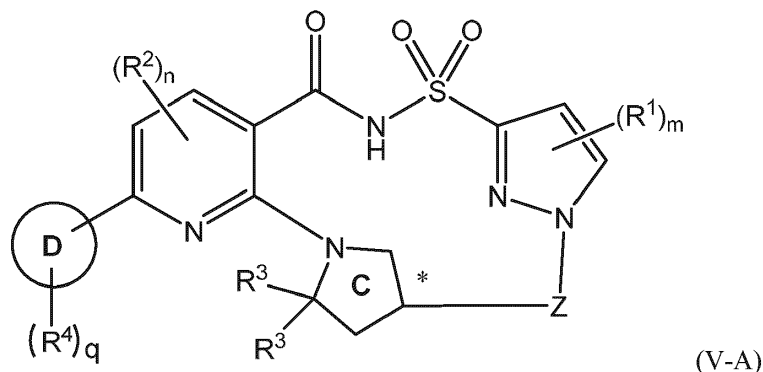


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochemie S sau stereochemie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, -O-, și grupări $-NR^a$, în care

- fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
 - r este 3 sau 4;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

Invenția furnizează de asemenea un compus cu Formula V-A:

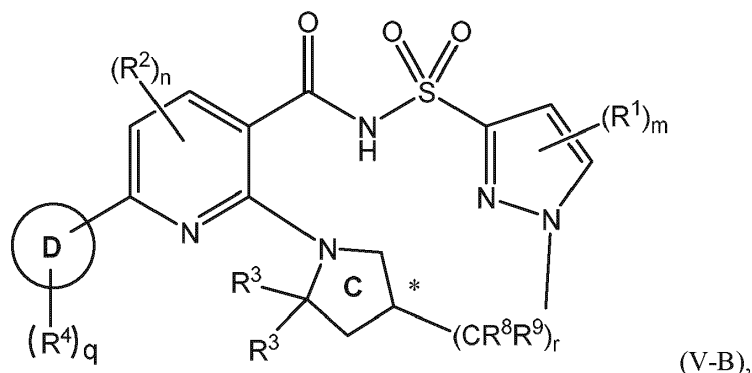


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o C_{3-5} grupare cicloalchil sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;

- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b-$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

Invenția furnizează de asemenea un compus cu Formula V-B:

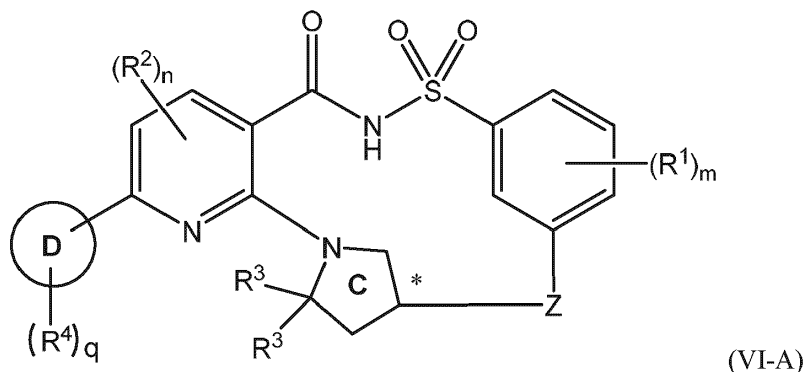


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

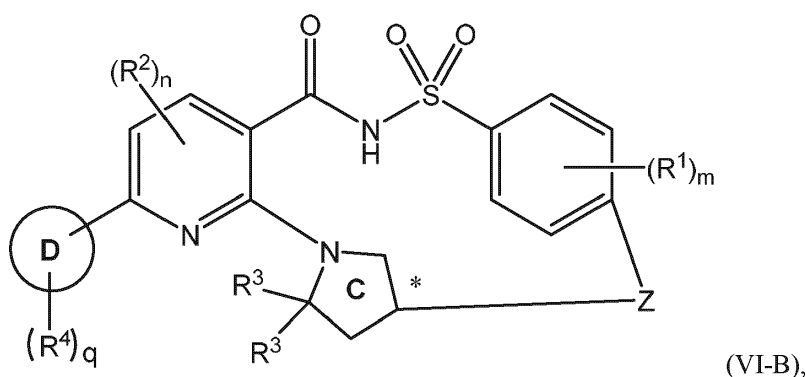
- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o C_3-5 grupare cicloalchil sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- r este 3, 4, sau 5; și

- o fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1 - C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1 - C_2 , și grupări haloalcoxil C_1 - C_2 .

Invenția furnizează de asemenea un compus cu Formula VI-A sau VI-B:



sau

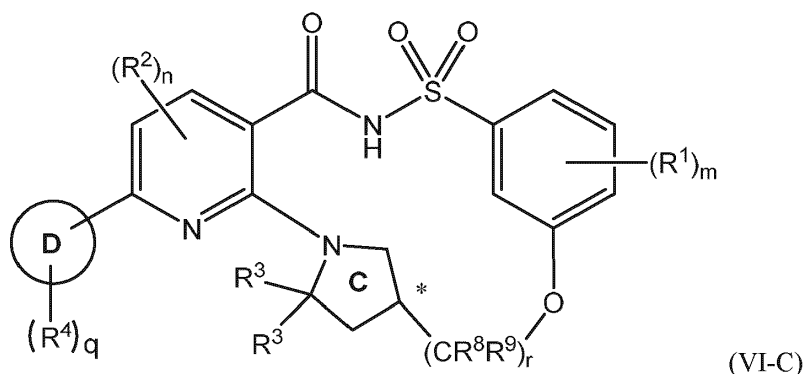


o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

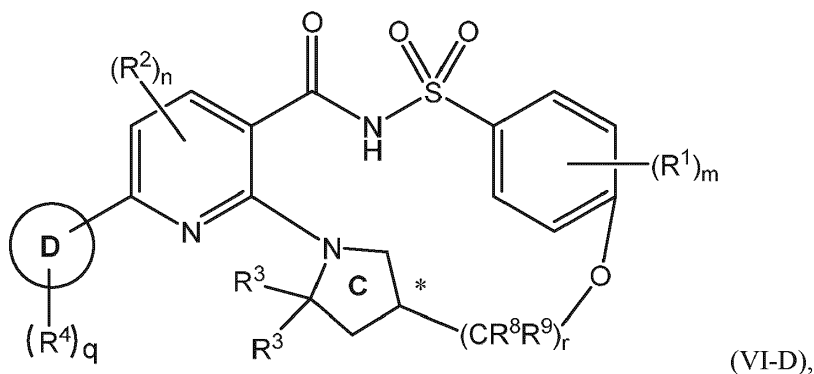
- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1 - C_2 , grupări alcoxil C_1 - C_2 , grupări haloalchil C_1 - C_2 , grupări haloalcoxil C_1 - C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1 - C_2 , grupări alcoxil C_1 - C_2 , grupări haloalchil C_1 - C_2 , grupări haloalcoxil C_1 - C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1 - C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1 - C_2 , și grupări haloalcoxil C_1 - C_2 , în care:
 - o k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - o fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1 - C_4 , și grupări cicloalchil C_3 - C_5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3 - C_5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1 - C_2 , grupări haloalchil C_1 - C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1 - C_2 , și grupări haloalcoxil C_1 - C_2 ; și

- fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b-$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

Invenția furnizează de asemenea un compus cu Formula VI-C sau VI-D:



sau



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat din oricare dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și

independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:

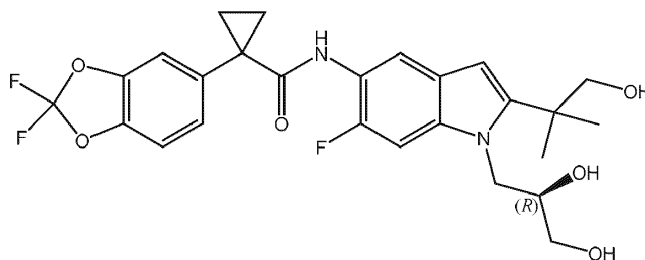
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o C_{3-5} grupare cicloalchil sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
 - r este 3 sau 4; și
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

De asemenea sunt divulgați în acest document compuși având o formulă aleasă dintre oricare din Formulele reprezentate în FIG. 1 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai precedentilor este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul II, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai precedentilor. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai precedentilor este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai precedentilor este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic, și derivații deuterati ai precedentilor acestora este administrat în combinație cu Compusul II sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau derivat deuterat al acestuia și cel puțin un compus ales dintre Compusul III, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori. În unele realizări, cel puțin un compus ales dintre noii compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic, și derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori ai acestuia este administrat în combinație cu cel puțin un compus ales dintre Compusul III, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori și cel puțin un compus ales dintre Compusul IV, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

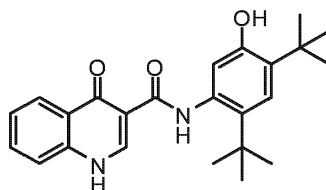
În unele realizări, cel puțin un nou compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) (și/sau cel puțin o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și/sau cel puțin un derivat deuterat al unui astfel de compus sau sare) poate fi administrat în combinație cu cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar este ales dintre:

(a) Compusul II:



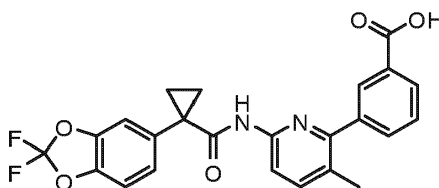
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. O denumire chimică pentru Compusul II este (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihydroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il) ciclopropancarboxamidă;

(b) Compusul III:



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia. O denumire chimică pentru Compusul III este *N*-(5-hidroxi-2,4-di-*tert*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă; și

(c) Compusul IV:



și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

O denumire chimică pentru Compusul IV este acid 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropan-1-carboxamido)-3-metilpiridin-2-il) benzoic. În unele realizări, un compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat în combinație cu Compusul II și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, un compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat în combinație cu Compusul III și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări, un compus cu formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat în combinație cu Compusul IV și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări un compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat în combinație cu Compusul II și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu Compusul III și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele realizări un compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat în combinație cu Compusul II și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cu Compusul IV și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un aspect, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula (I) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Într-un aspect, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula (I) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, Compusul II și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Într-un aspect, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula (I) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, Compusul III și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Într-un aspect, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula (I) și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, Compusul II și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, Compusul III și/sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Oricare dintre noii compuși divulgați aici, cum ar fi de exemplu, compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și sărurile lor acceptabile farmaceutic, și derivații deuterati ai unor astfel de compuși și săruri pot fi cuprinși într-o singură compoziție farmaceutică sau în compoziții farmaceutice separate în combinație cu alte ingrediente active farmaceutic suplimentare (de exemplu, Compusul II, III, sau IV, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al unui astfel de Compus sau sare). Astfel de compoziții farmaceutice pot fi administrate o dată zilnic sau de mai multe ori zilnic, cum ar fi de două ori zilnic. În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre oricare dintre compușii divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul II și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, divulgarea prezintă o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noi compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, cel puțin un compus ales dintre Compusul III și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, cel puțin un compus ales dintre Compusul IV și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

În unele realizări, compozițiile farmaceutice divulgate aici cuprind cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar este un modulator CFTR. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar este un corector CFTR. În unele realizări, acel cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar este un potențiator CFTR. În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde (i) un compus cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al unui astfel de compus sau sare; și (ii) cel puțin două ingrediente active farmaceutic suplimentare, dintre care unul este un corector CFTR și unul este un potențiator CFTR.

În unele realizări, cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar este selectat dintre agenții mucolitici, bronhodilatatori, antibiotice, agenții antiinfecțioși, și agenții antiinflamatori.

O compoziție farmaceutică poate cuprinde suplimentar cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. În unele realizări, acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic este ales dintre vehiculele acceptabile farmaceutic și adjuvanții acceptabili farmaceutic. În unele realizări, acel cel puțin un agent acceptabil farmaceutic este ales dintre umpluturile, dezintegranții, surfactanții, lianții, lubrifianții acceptabili farmaceutic.

Se va aprecia de asemenea că o compoziție farmaceutică a acestei divulgări, incluzând o compoziție farmaceutică cuprinzând combinațiile descrise anterior, poate fi utilizată în terapii de combinație; ceea ce înseamnă că, compozițiile pot fi administrate concomitent cu, înainte de, sau ulterior unui, cel puțin un ingredient activ farmaceutic suplimentar sau proceduri medicale.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând aceste combinații sunt utile pentru tratarea fibrozei chistice.

Cum s-a descris mai sus, compozițiile farmaceutice divulgate aici pot cuprinde opțional suplimentar cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic. Acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic poate fi ales dintre adjuvanți și vehicule. Acel cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic, așa cum s-a utilizat în acest document, include oricare și toți solvenții, diluanții, alte vehicule lichide, adjuvanți de dispersie, adjuvanți de suspensie, agenți activi de suprafață, agenți izotonici, agenți de îngroșare, agenți de emulsionare, conservanți, lianți solizi, și lubrifianți, ca adecvați la forma de dozare particulară dorită. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, a 21-a ediție, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, și Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick și J. C. Boilan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York divulgă diferiți purtători utilizați în formularea compozițiilor farmaceutice și tehnici cunoscute pentru prepararea acestora. Cu excepția măsurii în care orice purtător convențional este incompatibil cu compoziția acestei divulgări, cum ar fi prin producerea oricărui efect biologic nedorit sau care interacționează altfel într-o manieră dăunătoare cu orice altă componentă a compoziției farmaceutice, utilizarea sa este avută în vedere ca fiind în domeniul acestei divulgări. Exemplele nelimitative de purtători adecvați acceptabili farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, schimbătoare de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, proteine din ser (cum ar fi albumina din ser uman), substanțe tampon (cum ar fi fosfați, glicină, acid sorbic, și sorbat de potasiu), amestecuri parțiale de gliceride de acizi grași vegetali saturați, apă, săruri, și electroliți (cum ar fi sulfatul de protamină, fosfatul acid disodic, fosfatul acid potasic, clorura de sodiu, și sărurile de zinc), siliciu coloidal, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, poliacrilati, ceruri, polimeri de polietilenă-polioxipropilenă-bloc, grăsimi din lână, zaharuri (cum ar fi lactoză, glucoză și zaharoză), amidonuri (cum ar fi amidonul din porumb și amidonul din cartofi), celuloză și derivații săi (cum ar fi carboximetil celuloza de sodiu, etil celuloza și acetatul de celuloză), pulbere de tragacant, malț, gelatină, talc, excipienți (cum ar fi unt de cacao și ceruri pentru supozitoare), uleiuri (cum ar fi uleiul de arahide, uleiul din semințe de bumbac, uleiul de șofrănel, uleiul de susan, uleiul de măsline, uleiul de porumb și uleiul de soia), glicoli (cum ar fi propilen glicol și polietilen glicol), esterii (cum ar fi oleatul de etil și lauratul de etil), agar, agenți de tamponare (cum ar fi hidroxidul de magneziu și hidroxidul de aluminiu), acid alginic, apă apirogenă, soluție salină izotonică, soluție Ringer, alcool etilic, soluții tampon cu fosfat, lubrifianți compatibili netoxici (cum ar fi lauril sulfatul de sodiu și stearatul de magneziu), agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de parfumare, conservanți, și antioxidanți.

În unele realizări, prezenta invenție prezintă cel puțin un compus ales dintre oricare dintre compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și cel puțin un compus ales dintre Compusul II, Compusul III, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutic ale oricăroră dintre cei anteriori, pentru utilizare în metode de administrare la un pacient care are nevoie de aceasta a cel puțin unui compus ales dintre oricare dintre compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), sau (VI-D) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și cel puțin un compus ales dintre Compusul II, Compusul III, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutic ale oricăroră dintre cei anteriori.

Orice compoziții farmaceutice adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru noii compuși divulgați aici, Compusul II, Compusul III, Compusul IV, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul II și sărurile sale acceptabile farmaceutic pot fi găsite în WO 2011/119984 și WO 2014/015841. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul III și sărurile sale acceptabile farmaceutic pot fi găsite în WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731, și WO 2013/130669. Exemplele de compoziții cuprinzând Compusul III-d și sărurile sale acceptabile farmaceutic pot fi găsite în, de exemplu, WO 2014/078842 și WO2018/227049. Unele exemple de compoziții farmaceutice pentru Compusul IV și sărurile sale acceptabile farmaceutic pot fi găsite în WO 2010/037066, WO 2011/127241, WO 2013/112804, și WO 2014/071122.

În unele realizări, o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora este administrată cu o compoziție farmaceutică cuprinzând Compusul II și Compusul III. Compozițiile farmaceutice care cuprind Compusul II și Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2015/160787.

O realizare exemplificativă este prezentată în următorul Tabel 2:

Tabelul 2. Exemplu de tabletă cuprinzând 100 mg Compus II și 150 mg Compus III.

	Ingredient	Cantitate pe tabletă (mg)
Intra-granular	Compus II SDD (dispersie prin pulverizare uscată)	125
	(80% din masă Compus II, 20% din masă HPMC)	
	Compus III SDD	187,5
	(80% din masă Compus III, 19,5 g% HPMCAS-HG; 0,5 g% lauril sulfat de sodiu)	
	Celuloză microcristalină	131,4
	Croscarmeloză de sodiu	29,6
	Total	473,5
Extra-granular	Celuloză microcristalină	112,5
	Stearat de magneziu	5,9
	Total	118,4
Total tabletă neacoperită		591,9
Acoperire cu film	Opadry	17,7
Total tabletă acoperită		609,6

În unele realizări, o compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre noii compuși divulgați aici și sărurile farmaceutice ale acestora este administrată cu o compoziție farmaceutică cuprinzând Compusul III. Compozițiile farmaceutice cuprinzând Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2010/019239. O realizare exemplificativă este prezentată în următorul Tabel 3:

Tabelul 3: Ingrediente pentru tableta exemplificativă a Compusului III

Formulare tabletă	Doză procentuală % g./g.	Doză (mg)	Lot (g)
Compus III SDD	34,09%	187,5	23,86
(80% din masa Compusului III, 19,5 g% HPMCAS-HG; 0,5 g% lauril sulfat de sodiu)			
Celuloză microcristalină	30,51%	167,8	21,36
Lactoză	30,40%	167,2	21,28
Croscarmeloză de sodiu	3,000%	16,50	2,100
SLS	0,500%	2,750	0,3500
Dioxid de siliciu coloidal	0,500%	2,750	0,3500
Stearat de magneziu	1,000%	5,500	0,7000
Total	100%	550	70

Compoziții farmaceutice suplimentare cuprinzând Compusul III sunt divulgate în publicația PCT nr. WO 2013/130669. Exemple de mini-tablete (diametru de ~2 mm, grosime de ~2 mm, fiecare mini-tabletă cântărind aproximativ 6,9 mg) au fost formulate pentru a avea aproximativ 50 mg de Compus III per 26 mini-tablete și aproximativ 75 mg de Compus III per 39 mini-tablete utilizând cantitățile de ingrediente enumerate în Tabelul 4, de mai jos.

Tabelul 4: Ingrediente pentru mini-tablete pentru potență de 50 mg și 75 mg

Formulare tabletă	Doză procentuală % g./g.	Potență doză (mg) 50 mg	Potență doză (mg) 75 mg	Lot (g)
Compus III SDD	35	62,5	93,8	1753,4
(80% g Compus III, 19,5% g HPMCAS-HG; 0,5% g lauril sulfat de sodiu)				
Manitol	13,5	24,1	36,2	675,2
Lactoză	41	73,2	109,8	2050,2
Sucraloză	2,0	3,6	5,4	100,06
Croscarmeloză de sodiu	6,0	10,7	16,1	300,1
Dioxid de siliciu coloidal	1,0	1,8	2,7	50,0
Stearat de magneziu	1,5	2,7	4,0	74,19
Total	100	178,6	268	5003,15

În unele realizări, compozițiile farmaceutice sunt o tabletă. În unele realizări, tabletele sunt adecvate pentru administrare orală.

Compușii, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și analogii deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori, și compozițiile farmaceutice din această divulgare, fie în monoterapii sau fie în combo-terapii sunt utili pentru tratarea fibrozei chistice.

În unele realizări, este divulgat aici un compus, sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un analog deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; sau o compoziție farmaceutică din această divulgare, pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de compus, sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau analog deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; sau compoziția farmaceutică din această divulgare la un pacient, cum ar fi un om, în care pacientul menționat are fibroză chistică. În unele realizări, pacientul are un genotip F508del/funcționare minimală (MF), un genotip F508del/F508del (homozigot pentru mutația F508del), un genotip F508del/deschidere, sau un genotip F508del/funcționare reziduală (RF). În unele realizări pacientul este heterozigot și are o mutație F508del.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „mutațiile de funcționare minimală (MF)” se referă la mutații ale genei CFTR asociate cu funcționarea CFTR minimală (proteină CFTR funcționând puțin spre deloc) și includ, de exemplu, mutații asociate cu defecte severe în abilitatea canalului CFTR de a se deschide și închide, cunoscute ca deschidere defectuoasă a canalului sau „mutații de deschidere”; mutații asociate cu defectele severe în procesarea celulară a CFTR și livrarea acestuia la suprafața celulei; mutații asociate cu nici o (sau minimală) sinteză CFTR; și mutații asociate cu defecte severe în conductanța canalului. Tabelul C de mai jos include o listă neexclusivă a mutațiilor de funcționare minimală CFTR, care sunt detectabile printr-un test de genotipare cu eliberare de FDA. În unele realizări, o mutație este considerată o mutație MF dacă ea îndeplinește cel puțin 1 din următoarele 2 criterii:

- plauzibilitatea biologică a proteinei netranslate (secvența genetică predictează absența completă a proteinei CFTR), sau

- testare in vitro care susține lipsa de responsivitate la Compusul II, Compusul III sau la combinația dintre Compusul II și Compusul III, și dovada severității clinice pe o bază de populație (cum s-a raportat în registrele mari de pacienți).

În unele realizări, mutațiile de funcționare minimală sunt cele care conduc la funcționarea minimă către deloc a proteinei CFTR și nu sunt responsive in vitro la Compusul II, Compusul III, sau la combinația dintre Compusul II și Compusul III.

În unele realizări, mutațiile de funcționare minimală sunt cele care nu sunt responsive in vitro la Compusul II, Compusul III, sau la combinația dintre Compusul II și Compusul III. În unele realizări, mutațiile de funcționare minimală sunt mutațiile pe baza testării in vitro care indeplinesc următoarele criterii în experimentele in vitro:

- transportul clorurii la linia de bază care a fost <10% din CFTR de tip sălbatic, și
- o creștere în transportul clorurii de <10% față de linia de bază după adăugarea Compusului II, Compusului III, sau Compusului II/Compusului III în test.

În unele realizări, pacienții cu cel puțin o mutație de funcționare minimală prezintă dovada severității clinice definite ca:

- clorura medie a transpirației >86 mmol/L, și
- prevalența insuficienței pancreatice (PI) >50%.

Pacienții cu un genotip F508del/funcționare minimală sunt definiți ca pacienți care sunt F508del-CFTR heterozigoți cu o a doua alelă CFTR care conține o mutație de funcționare minimală. În unele realizări, pacienții cu un genotip F508del/funcționare minimală sunt pacienți care sunt F508del-CFTR heterozigoți cu o a doua alelă CFTR care conține o mutație care conduce la o proteină CFTR cu funcționare CFTR minimală (funcționare minimă către deloc a proteinei CFTR) și care nu este responsivă in vitro la Compusul II, Compusul III, sau la combinația dintre Compusul II și Compusul III.

În unele realizări, mutațiile de funcționare minimală pot fi determinate utilizând 3 surse majore:

- plauzibilitatea biologică pentru mutație de a răspunde (adică, clasa mutației)
- dovada severității clinice pe o bază de populație (pe registrul de pacienți cu CFTR2; accesat pe 15 februarie 2016)
 - clorura medie a transpirației >86 mmol/L, și
 - prevalența insuficienței pancreatice (PI) >50%
- testare in vitro
 - mutațiile care conduc la transportul clorurii la linia de bază <10% din CFTR de tip sălbatic au fost considerate de funcționare minimală
 - mutațiile care conduc la transportul clorurii <10% din CFTR de tip sălbatic după adăugarea Compusului II și/sau Compusului III au fost considerate neresponsive.

Așa cum s-a utilizat în acest document, o „mutație de funcționare reziduală” la care se face referire este o mutație de Clasă II până la V care are un anumit transport de clorură reziduală și conduce la un fenotip clinic mai puțin sever. Mutațiile de funcționare reziduală sunt mutații în gena CFTR care conduc la o cantitate sau funcționare redusă a proteinei la suprafața celulei, care poate produce activitate CFTR parțială.

Exemple nelimitative de mutații ale genei CFTR cunoscute că conduc la un fenotip de funcționare reziduală includ o mutație de funcționare reziduală CFTR selectată dintre 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N, E193K, și K1060T. De exemplu, mutațiile CFTR care cauzează îmbinarea defectuoasă a ARNm, cum ar fi 2789+507 conduc la sinteza redusă a proteinei, dar livrează unele CFTR funcționale la suprafața celulei pentru a furniza funcționarea reziduală. Alte mutații CFTR care reduc conductanța și/sau deschiderea, cum ar fi R117H, conduc la o cantitate normală de canale CFTR la suprafața celulei, dar nivelul funcțional este scăzut, conducând la funcționarea reziduală. În unele realizări, mutația de funcționare reziduală CFTR este selectată dintre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, A1067T, E193K, și K1060T. În unele realizări, mutația de

funcționare reziduală CFTR este selectată dintre R117H, S1235R, I1027T, R668C, G576A, M470V, L997F, R75Q, R1070Q, R31C, D614G, G1069R, R1162L, E56K, și A1067T.

Funcționarea CFTR reziduală poate fi caracterizată la nivel celular (in vitro) utilizând teste pe bază de celule, cum ar fi un test FRT (Van Goor, F. și colab. (2009) PNAS vol. 106, nr. 44, 18825-18830; și Van Goor, F. și colab. (2011) PNAS vol. 108, nr. 46, 18843-18846), pentru a măsura cantitatea de transport de clorură prin canalele CFTR mutante. Mutațiile de funcționare reziduală conduc la o reducere dar nu la eliminarea completă a CFTR dependent de transportul de ioni. În unele realizări, mutațiile de funcționare reziduală conduc la cel puțin o reducere de aproximativ 10% a activității CFTR într-un test FRT. În unele realizări, mutațiile de funcționare reziduală conduc până la o reducere de aproximativ 90% în activitatea CFTR într-un test FRT.

Pacienții cu un genotip F508del/funcționare reziduală sunt definiți ca pacienți care sunt F508del-CFTR heterozigoți cu o a doua alelă CFTR care conține o mutație care conduce la o cantitate sau funcționare redusă a proteinei la suprafața celulei care poate produce activitate CFTR parțială.

Pacienții cu un genotip de mutație F508del/deschidere sunt definiți ca pacienți care sunt F508del-CFTR heterozigoți cu o a doua alelă CFTR care conține o mutație asociată cu un defect de deschidere și au demonstrat clinic că sunt responsivi la Compusul III. Exemple de astfel de mutații includ: G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, și G1349D.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pot fi utilizați în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice, din care fiecare produce independent o creștere în transportul de clorură peste transportul de clorură la linia de bază a pacientului.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, și este de așteptat să fie și/sau este responsabil la oricare dintre noii compuși divulgați aici, cum ar fi un compus cu Formula (I), genotipurile Compusului II, Compusului III și/sau Compusului IV pe baza datelor in vitro și/sau clinice. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, și este de așteptat să fie și/sau este responsabil la orice combinații ale (i) noilor compuși divulgați aici, cum ar fi un compus cu Formula (I), și (ii) genotipurile Compusului II, și/sau Compusului III și/sau Compusului IV pe baza datelor in vitro și/sau clinice.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratatrea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR, selectată dintre oricare din mutațiile listate în Tabelul A.

Tabelul A. Mutații CF

078delT
1078delT
11234V
1154insTC
1161delC
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G→A
1342-2A→C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G→A
1898+1G→A
1812-1G→A
1824delA
182delT
1119delA
185+1G→T
1898+1G→T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A→G
1898+5G→T
1924del7

1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-
2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA→G+
2183AA→G
2183AA→G ^a
2183delAA→G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G→A
2622+1G→A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G→C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA
1138insG
3120G→A

3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A→G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC→T
3850-1G→A
3850-3T→G
3850-1G→A
3876delA
3878delG
3905insT
3905insT
394delTT
4005+1G→A
4005+2T→C
4005+1G→A
4005+1G→A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+1G→A
406-1G→A
406-1G→A
4209TGTT→A
4209TGTT→AA

4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+1G→T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A→G
663delT
663delT
1548delG
675delA
711+1G→T
711+3A→G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G→T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E

D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R

G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G→A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T

I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T

N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H

R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X

S466X	Y1032C
S489X	Y1092X
S492F	Y109N
S4X	Y122X
S549N	Y161D
S549R	Y161S
S549R(A->C)	Y563D
S549R(T->G)	Y563N
S589N	Y569C
S737F	Y569D
S912L	Y569Db
S912X	Y849X
S945L	Y913C
S977F	Y913X
T1036N	
T1053I	
T1246I	
T338I	
T604I	
V1153E	
V1240G	
V1293G	
V201M	
V232D	
V456A	
V456F	
V520F	
V562I	
V754M	
W1089X	
W1098C	
W1098R	
W1098X	
W1204X	
W1282R	
W1282X	
W361R	
W401X	
W496X	
W57G	
W57R	
W57X	
W846X	
Y1014C	

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T-

>G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, MIT, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C, și Y913C.

În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre: G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, și 621+3A->G.

În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre: 1949del84, 3141del9, 3195del6, 3199del6, 3905InsT, 4209TGTT->A, A1006E, A120T, A234D, A349V, A613T, C524R, D192G, D443Y, D513G, D836Y, D924N, D979V, E116K, E403D, E474K, E588V, E60K, E822K, F1016S, F1099L, F191V, F311del, F311L, F508C, F575Y, G1061R, G1249R, G126D, G149R, G194R, G194V, G27R, G314E, G458V, G463V, G480C, G622D, G628R, G628R(G->A), G91R, G970D, H1054D, H1085P, H1085R, H1375P, H139R, H199R, H609R, H939R, I1005R, I1234V, I1269N, I1366N, I175V, I502T, I506S, I506T, I601F, I618T, I807M, I980K, L102R, L1324P, L1335P, L138ins, L1480P, L15P, L165S, L320V, L346P, L453S, L571S, L967S, M1101R, M152V, MIT, M1V, M265R, M952I, M952T, P574H, P5L, P750L, P99L, Q1100P, Q1291H, Q1291R, Q237E, Q237H, Q452P, Q98R, R1066C, R1066H, R117G, R117L, R117P, R1283M, R1283S, R170H, R258G, R31L, R334L, R334Q, R347L, R352W, R516G, R553Q, R751L, R792G, R933G, S1118F, S1159F, S1159P, S13F, S549R(A->C), S549R(T->G), S589N, S737F, S912L, T1036N, T1053I, T1246I, T604I, V1153E, V1240G, V1293G, V201M, V232D, V456A, V456F, V562I, W1098C, W1098R, W1282R, W361R, W57G, W57R, Y1014C, Y1032C, Y109N, Y161D, Y161S, Y563D, Y563N, Y569C, și Y913C.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR G551D. În unele realizări, pacientul este homozigot pentru mutația genetică G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, având mutația G551D pe o alelă și orice altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D pe o alelă și cealaltă mutație genetică care determină CF pe cealaltă alelă este oricare dintre F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, sau 711+1G->T. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, și cealaltă mutație genetică CFTR este F508del. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică G551D, și cealaltă mutație genetică CFTR este R117H.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o

mutație genetică CFTR F508del. În unele realizări, pacientul este homozigot pentru mutația genetică F508del. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru mutația genetică F508del în care pacientul are mutația genetică F508del pe o alelă și orice mutație genetică care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând, dar fără a se limita la G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, sau 711+1G->T. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este G551D. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este R117H.

În unele realizări, pacientul are cel puțin o mutație combinată aleasă dintre:

D443Y;G576A;R668C,

F508C;S1251N,

G576A; R668C,

G970R; M470V,

R74W;D1270N,

R74W;V201M, și

R74W;V201M;D1270N.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R. În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare într-o metodă care produce o creștere în transportul de clorură față de transportul de clorură la linia de bază a pacientului.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H.

În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G,

1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și mutații CFTR umane selectate dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, compușii și compozițiile invenției pentru utilizare în metodele pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice sunt pentru utilizare în metode pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la un pacient care posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C, 621+3A->G, și o mutație CFTR selectată dintre F508del, R117H, și G551D; și o mutație CFTR selectată dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V și G1069R, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R și S1251N, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre E193K, F1052V și G1069R, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N și D1152H, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D.

În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1,6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C și 621+3A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 1717-1G->A, 1811+1,6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G și 3849+10kbC->T, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H, și G551D. În unele realizări, pacientul posedă o mutație genetică CFTR selectată dintre 2789+5G->A și 3272-26A->G, și o mutație CFTR umană selectată dintre F508del, R117H.

În unele realizări, pacientul este heterozigot având o mutație care determină CF pe o alelă și o mutație care determină CF pe cealaltă alelă. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând, dar fără a se limita la F508del pe o alelă CFTR și o mutație CFTR pe cea de a doua alelă CFTR care este asociată cu funcționarea CFTR minimală, funcționarea CFTR reziduală, sau un defect în activitatea de deschidere a canalului CFTR. În unele realizări, mutația care determină CF este selectată din Tabelul A. În unele realizări, mutația care determină CF este selectată din Tabelul B. În unele realizări, mutația care determină CF este selectată din Tabelul C. În unele realizări, mutația care determină CF este selectată din FIG. 2. În unele realizări, pacientul este heterozigot având o mutație care determină CF pe o alelă CFTR selectată dintre mutațiile listate în tabelul din Fig. 2 și o mutație care determină CF pe cealaltă alelă CFTR este selectată dintre mutațiile CFTR listate în Tabelul B:

Tabelul B: Mutații CFTR

Q39X	621+1G->T	A559T
W57X	1248+1G->A	R560T

E60X	1341+1G-A	R560S
R75X	1717-1G-A	A561E
E92X	1811+1,6kbA→G	Y569D
Q98X	1811+1G→C	L1065P
Y122X	1812-1G-A	R1066C
L218X	1898+1G-A	R1066M
Q220X	2622+1G→A	L1077P
C276X	3120+1G→A	H1085R
Q290X	3120G→A	M1101K
G330X	3850-1G→A	N1303K
W401X	4005+1G→A	3849+10kbC→T
Q414X	4374+1G→T	3272-26A→G
S434X	663delT	711+3A→G
S466X	2183AA→G	E56K
S489X	CFTRdel2,3	P67L
Q493X	3659delC	R74W
W496X	394delTT	D110E
Q525X	2184insA	D110H
G542X	3905insT	R117C
Q552X	2184delA	L206W
R553X	1078delT	R347H
E585X	1154insTC	R352Q
G673X	2183delAA→G	A455E
R709X	2143delT	D579G
K710X	1677delTA	E831X
L732X	3876delA	S945L
R764X	2307insA	S977F
R785X	4382delA	F1052V
R792X	4016insT	R1070W
E822X	2347delG	F1074L
W846X	3007delG	D1152H
R851X	574delA	D1270N
Q890X	2711delT	G178R
S912X	3791delC	S549N
W1089X	CFTRdele22-23	S549R
Y1092X	457TAT→G	G551D
E1104X	2043delG	G551S
R1158X	2869insG	G1244E
R1162X	3600+2insT	S1251N

S1196X	3737delA	S1255P
W1204X	4040delA	G1349D
S1255X	541delC	
W1282X	A46D	
Q1313X	T338I	
621+1G→T	R347P	
711+1G→T	L927P	
711+5G→A	G85E	
712-1G→T	S341P	
405+1G→A	L467P	
405+3A→C 406-1G→A	1507del V520F	

Tabelul C: Mutații CFTR

Criterii	Mutație				
Mutații de trunchiere	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
• proteină de lungime incompletă	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
Mutații de îmbinare	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2ins T
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1,6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
• fără sau cu puțin ARNm matur	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA

Criterii	Mutație				
Mutații mici de deplasare a cadrului (≤ 3 nucleotide) de introducere/deleție (ins/del)	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
• %PI >50%	442delA	1213delT	2183AA→G ^a	2957delT	4021dupT
și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
• proteină deformată și/sau trunchiată	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609delCA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
Mutații non-mici de deplasare a cadrului (>3 nucleotide) de introducere/deleție (ins/del)	CFTRdele2,3		1461ins4	2991del32	
	CFTRdele22, 23		1924del7	3667ins4	
	124del23bp		2055del9→A	4010de14	
	852de122		2105-117del13insAGAA A2	4209TGTT→AA	
• %PI >50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L	991del5		2721del11		
• proteină deformată și/sau trunchiată					
Criterii	Mutație				
Mutații de Clasă II, III, IV neresponsive la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau cu Compusul IV	A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
	G85E	A559T ^b	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
	I507del	A561E	M1101K		
• %PI>50% și/sau SwCl ⁻ >86 mmol/L și					

Criterii	Mutație					
• Neresponsive in vitro la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau cu Compusul IV						
Note: %PI: procentaj de pacienți heterozigoți <i>F508del-CFTR</i> în registrul pacienților cu CFTR2 care au insuficiență pancreatică; SwCl⁻: clorura medie a transpirației pacienților heterozigoți <i>F508del-CFTR</i> în registrul pacienților cu CFTR2 ^a Cunoscut de asemenea ca 2183delAA→G. ^b Date nepublicate.						

În unele realizări, pacientul este: cu genotipuri *F508del/MF* (F/MF) (heterozigot pentru *F508del* și o mutație MF care nu este de așteptat să răspundă la modulatorii CFTR, cum ar fi Compusul III); cu genotip *F508del/F508del* (F/F) (homozigot pentru *F508del*); și/sau cu genotipuri *F508del/de* deschidere (F/G) (heterozigot pentru *F508del* și o mutație de deschidere cunoscută a fi responsabilă la un modulator CFTR (de exemplu, responsabilă la Compusul III). În unele realizări, pacientul cu genotipuri *F508del/MF* (F/MF) are o mutație MF care nu este de așteptat să răspundă la Compusul II, Compusul III, și la ambii Compusul II și Compusul III. În unele realizări, pacientul cu genotipuri *F508del/MF* (F/MF) are oricare dintre mutațiile MF din Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF, incluzând mutațiile de trunchiere, mutațiile de îmbinare, mutațiile mici de deplasare a cadrului (≤ 3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del); mutațiile non-mici de deplasare a cadrului (> 3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del); și mutațiile de Clasă II, III, IV care sunt neresponsive la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau cu Compusul IV.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație de trunchiere. În unele realizări specifice, mutația de trunchiere este o mutație de trunchiere listată în Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație de îmbinare. În unele realizări specifice, mutația de îmbinare este o mutație de îmbinare listată în Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație mică de deplasare a cadrului (≤ 3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del). În unele realizări specifice, mutația mică de deplasare a cadrului (≤ 3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del) este o mutație mică de deplasare a cadrului (≤ 3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del) listată în Tabelul C.

În unele realizări compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și deuterării acestora, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF așteptată a fi și/sau este responsabilă la, pe baza datelor in vitro și/sau clinice, orice combinație de (i) un nou compus ales dintre cei divulgați aici (de exemplu, compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterării ai acestora), și (ii) Compusul II, și/sau Compusul III, și/sau Compusul IV.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru *F508del*, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație care determină CF așteptată să fie și/sau este responsabilă, pe baza datelor in vitro

și/sau clinice, la tripla combinație a unui nou compus ales dintre cei divulgați aici (de exemplu, derivați), și Compusul II, și Compusul III.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație non-mică de deplasare a cadrului (>3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del). În unele realizări specifice, mutația non-mică de deplasare a cadrului (>3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del) este o mutație non-mică de deplasare a cadrului (>3 nucleotide) de introducere sau deleție (ins/del) listată în Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este o mutație de clasă II, III, IV care este neresponsivă la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV. În unele realizări specifice, mutațiile de Clasă II, III, IV care sunt neresponsive la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV este o mutație de clasă II, III, IV care este neresponsivă la Compusul III singur sau în combinație cu Compusul II sau Compusul IV listată în Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul C.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație, dar alta decât F508del, listată în Tabelele A, B, C, și FIG. 2.

În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul A. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul B. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în Tabelul C. În unele realizări, pacientul este heterozigot pentru F508del, și cealaltă mutație genetică CFTR este orice mutație listată în FIG. 2.

În unele realizări, pacientul este homozigot pentru F508del.

În unele realizări, pacientul este heterozigot având o mutație care determină CF pe o alelă CFTR selectată dintre mutațiile listate în tabelul din FIG. 2 și o altă mutație care determină CF pe cealaltă alelă CFTR este selectată dintre mutațiile CFTR listate în Tabelul C.

În unele realizări, compoziția divulgată aici este utilă pentru utilizare în tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții care prezintă activitate CFTR reziduală în membrana apicală a epitelului respirator și nerespirator. Prezența activității CFTR reziduale la suprafața epitelială poate fi detectată cu ușurință utilizând metode cunoscute în domeniu, de exemplu, tehnici electrofiziologice, biochimice, sau histochimice standard. Astfel de metode identifică activitatea CFTR utilizând tehnici electrofiziologice *in vivo* sau *ex vivo*, măsurarea concentrațiilor de Cl⁻ din transpirație sau salivare, sau tehnici biochimice sau histochimice *ex vivo* pentru a monitoriza densitatea suprafeței celulare. Utilizând astfel de metode, activitatea CFTR reziduală poate fi detectată cu ușurință pentru pacienții care sunt heterozigoți sau homozigoți pentru o varietate de diferite mutații, incluzând pacienții heterozigoți pentru cea mai comună mutație, F508del, precum și alte mutații cum ar fi mutația G551D, sau mutația R117H. În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienți care prezintă puțină către nici o activitate CFTR reziduală. În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții care prezintă puțină către nici o activitate CFTR reziduală în membrana apicală a epitelului respirator.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea sau atenuarea severității fibrozei chistice la pacienții care prezintă activitate CFTR reziduală utilizând metode farmacologice. Astfel de metode cresc cantitatea de CFTR prezent la suprafața celulei, inducând prin urmare o activitate CFTR absentă până acum la un pacient sau sporind nivelul existent de activitate CFTR reziduală la un pacient.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea sau atenuarea severității fibrozei chistice la pacienții cu anumite genotipuri care prezintă activitate CFTR reziduală.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a fibrozei chistice la pacienții cu anumite fenotipuri clinice, de exemplu, un fenotip clinic ușor până la moderat care de obicei se corelează cu cantitatea de activitate CFTR reziduală din membrana apicală a epitelului. Astfel de fenotipuri includ pacienții care prezintă suficiență pancreatică.

În unele realizări, compozițiile divulgate în acest document sunt utile pentru tratarea, atenuarea severității, sau tratarea simptomatică a pacienților diagnosticați cu suficiență pancreatică, pancreatită idiopatică și absența bilaterală congenitală a canalului deferent, sau a bolii pulmonare ușoară în care pacientul prezintă activitate CFTR reziduală.

În unele realizări, această divulgare se referă la o compoziție pentru utilizare într-o metodă de sporire sau inducere a activității canalului anionic *in vitro* sau *in vivo*, cuprinzând punerea în contact a canalului cu compoziția divulgată aici. În unele realizări, canalul anionic este un canal cu clorură sau un canal cu bicarbonat. În unele realizări, canalul anionic este un canal cu clorură.

În unele realizări, pacientul este heterozigot și are o mutație F508del pe o alelă și o mutație pe cealaltă alelă selectată din Tabelul 5:

Tabelul 5: Mutații CFTR

Mutație				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1,6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT

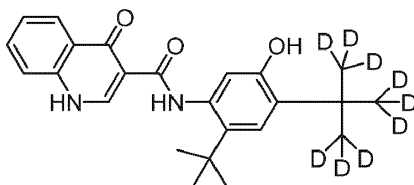
Mutație				
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdelel		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a, 17b	1924del7	
Mutație				
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055de19→A	
CFTRdele2-4		CFTRdelel9	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdelel9-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kbdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a		852de122		
CFTRdele14b-17b		991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

Cantitatea exactă dintr-o compoziție farmaceutică necesară va varia de la subiect la subiect, depinzând de specii, vârstă, și afecțiunea generală a subiectului, severitatea bolii, agentul particular, modul său de administrare, și altele asemenea. Compușii acestei divulgări pot fi formulați în formă unitară de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Expresia „formă unitară de dozare” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o unitate discretă fizic de agent adecvată pentru pacientul care trebuie tratat. Se va înțelege, totuși, că utilizarea zilnică totală a compușilor și compozițiilor acestei divulgări vor fi decise de către medicul curant în scopul raționamentului medical. Nivelul dozei eficiente specifice pentru orice pacient particular sau organism va depinde de o varietate de factori incluzând tulburarea care este tratată și severitatea tulburării; activitatea compusului specific utilizat; compoziția specifică utilizată; vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului; momentul administrării, calea de administrare, și rata de excreție a compusului specific utilizat; durata tratamentului; medicamentele utilizate în combinație sau simultan cu compusul specific utilizat, și factori similari bine

cunoscuți în domeniul medical. Termenul „pacient”, așa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă un animal, cum ar fi un mamifer, și chiar mai mult, cum ar fi un om.

În unele realizări, divulgarea include derivați deuterati ai noilor compuși divulgați aici și ai sărurilor lor acceptabile farmaceutic. Exemple nelimitative de compuși deuterati sunt divulgate în FIG. 1.

În unele realizări, Compusul III-d așa cum s-a utilizat în acest document include compusul deuterat divulgat în brevetul S.U.A. nr. 8.865.902 ca:



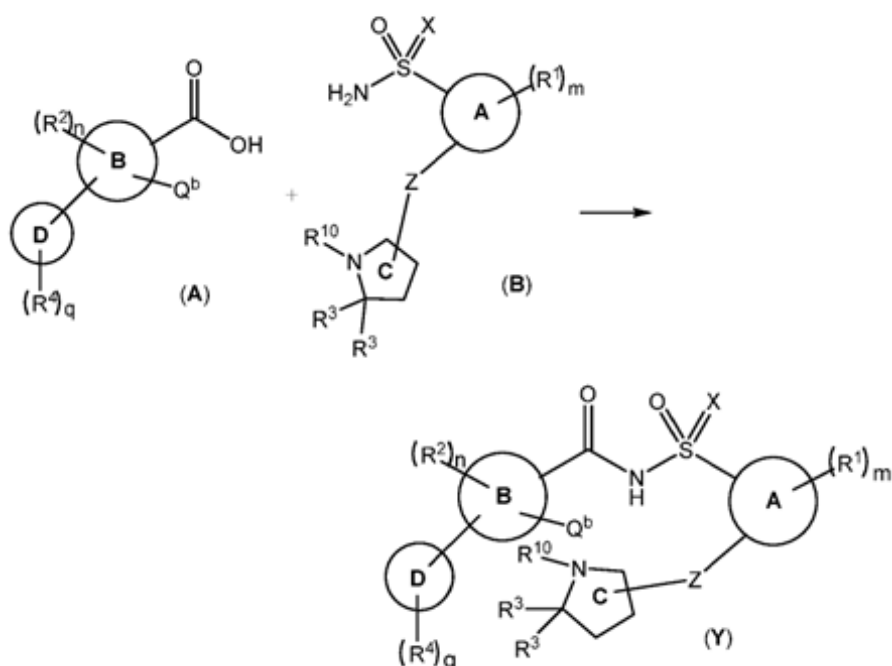
Eficacitatea clinică a Compusului III-d în combinație cu alți corectori CFTR, incluzând combinațiile cu Compusul II, a fost descrisă în Davies și colab., *New Engl. J. Med.* 379(17):1599-1611 (2018) și Davies și colab., *New Engl. J. Med.* 379(17):1612-1620 (2018).

Realizările exemplificative din divulgare includ: noii compuși divulgați aici (de exemplu, compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati dintre oricare din cei anteriori, incluzând compușii din FIG. 1 și cei specific reprezentați aici) care pot fi preparați prin metode adecvate cunoscute în domeniu. De exemplu, ei pot fi preparați în conformitate cu sintezele exemplificative descrise mai jos în Exemple. De exemplu, derivații deuterati ai noilor compuși cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi preparați într-o manieră similară cu cea pentru compușii cu Formulele (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora prin utilizarea intermediarilor și/sau reactivilor unde unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu deuteriu. De exemplu, vezi T.G. Gant „Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug”, *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3595-3611.

În unele realizări, compușii divulgați aici și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivații deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori sunt preparați cum s-a reprezentat în Schemele 1-12, în care variabilele de aici sunt fiecare și în mod independent ca cele pentru Formula (I). Afecțiunile adecvate cunoscute în domeniu pot fi utilizate pentru fiecare etapa reprezentată în scheme. Metodele divulgate aici pot fi utilizate pentru a prepara compuși cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D), și orice compuși reprezentați în Tabelul 5 și FIG. 1, săruri ale acestora, sau derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

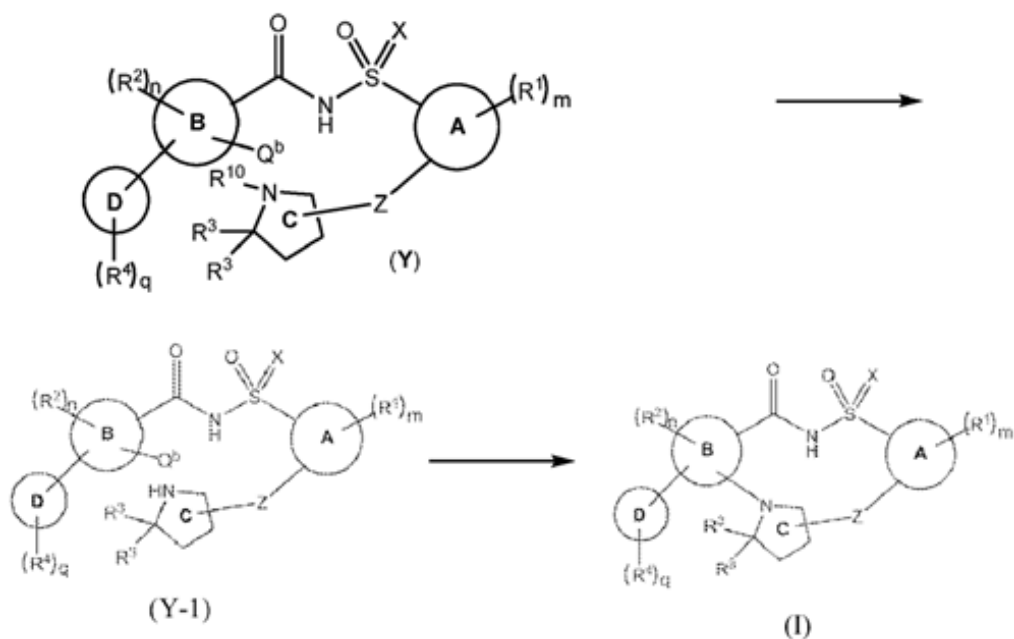
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 1, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (B) sau cu o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (Y), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (A) și Formula (B) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între acidul carboxilic și sulfonamidă, cum ar fi cu CDI. În unele realizări, reacția de cuplare este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi DBU.

Schema 1



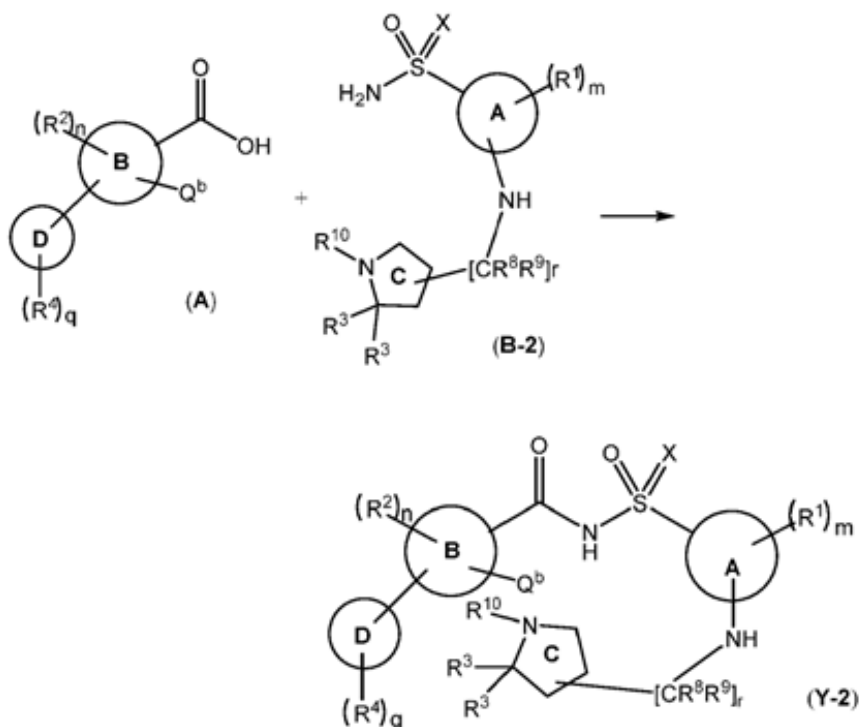
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 2, metodele cuprind deprotejarea unui compus cu Formula (Y) pentru a genera un compus cu Formula (Y-1), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Deprotejarea cu Formula (Y) poate fi efectuată sub orice condiții de deprotejare adecvate, care sunt cu ușurință evidente unei persoane calificate în domeniu, depinzând de gruparea de protecție R¹⁰. În unele realizări, gruparea de protecție R¹⁰ este Boc, și condițiile de deprotejare sunt acide. În unele realizări, așa cum se arată în Schema 2, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (Y-1) pentru a genera un compus cu Formula (I), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (Y-1) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între o amină și halogen. În unele realizări, această reacție de cuplare este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi K₂CO₃.

Schema 2



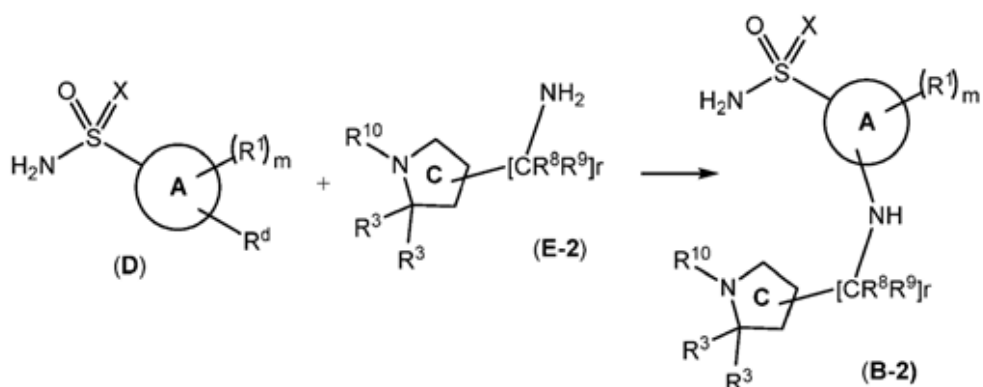
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 3, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (B-2) sau o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (Y-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (A) și Formula (B-2) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între un acid carboxilic și sulfonamidă, cum ar fi cu CDI. În unele realizări, reacția de cuplare este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi DBU.

Schema 3



În unele realizări, așa cum se arată în Schema 4, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (D) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (E-2) sau o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (D) și Formula (E-2) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între o amină și R^d .

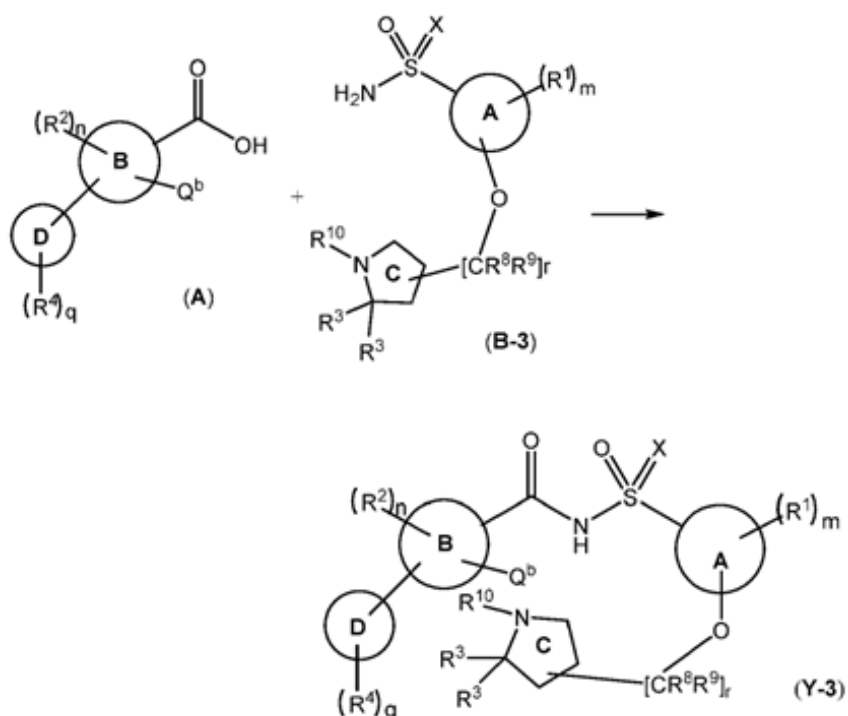
Schema 4



În unele realizări, așa cum se arată în Schema 5, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (A) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (B-3) sau o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (Y-3), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (A) și Formula (B-3) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare

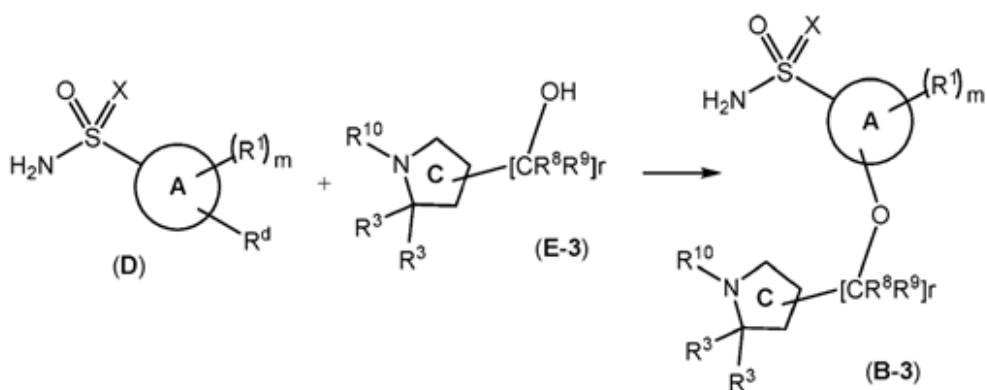
adecvată între un acid carboxilic și sulfonamidă, cum ar fi cu CDI. În unele realizări, reacția de cuplare este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi DBU.

Schema 5



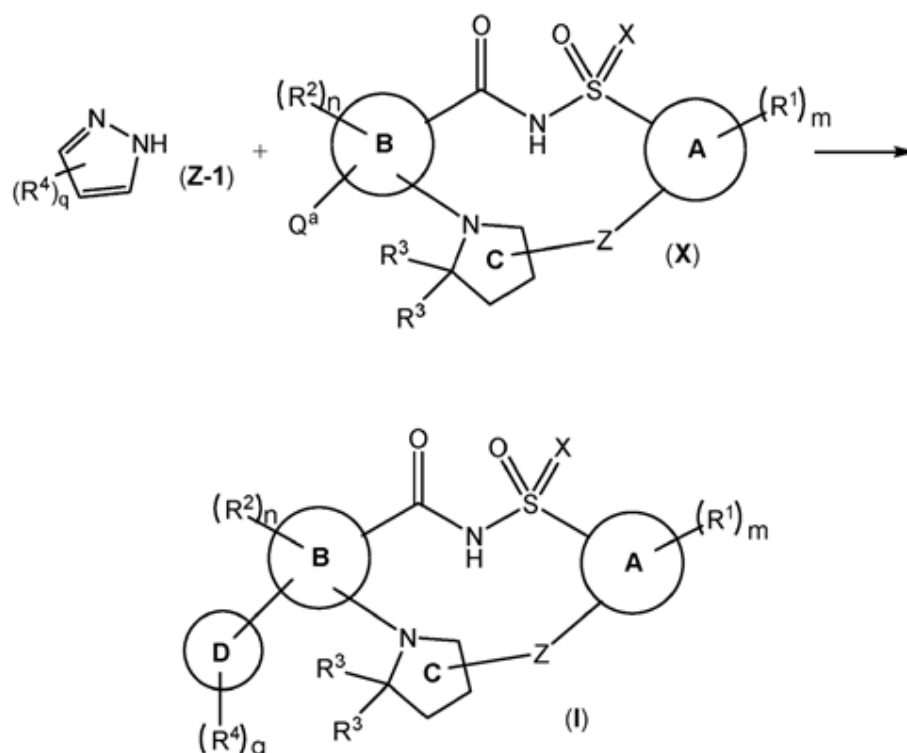
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 6, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (D) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (E-3) sau o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (B-3), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (A) și Formula (B-3) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între un alcool și R^d .

Schema 6



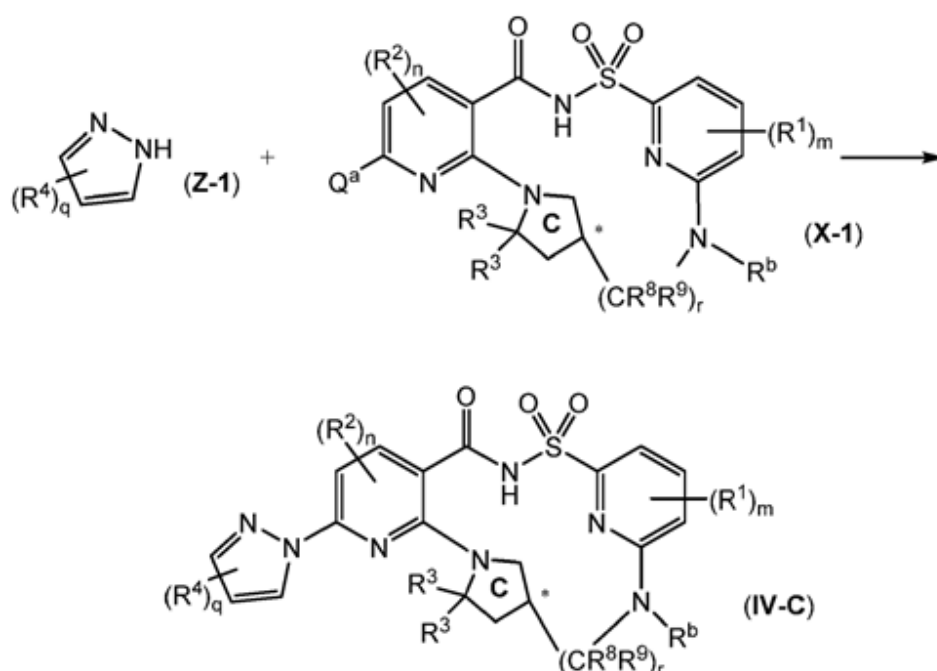
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 7, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (Z-1) cu un compus cu Formula (X) pentru a genera un compus cu Formula (I), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (Z-1) cu un compus cu Formula (X) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între un azot și halogen.

Schema 7



În unele realizări, așa cum se arată în Schema 8, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (Z-1) cu un compus cu Formula (X-1) pentru a genera un compus cu Formula (IV-C), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (Z-1) cu un compus cu Formula (X-1) poate fi efectuată sub orice reacție de cuplare adecvată între un azot și halogen.

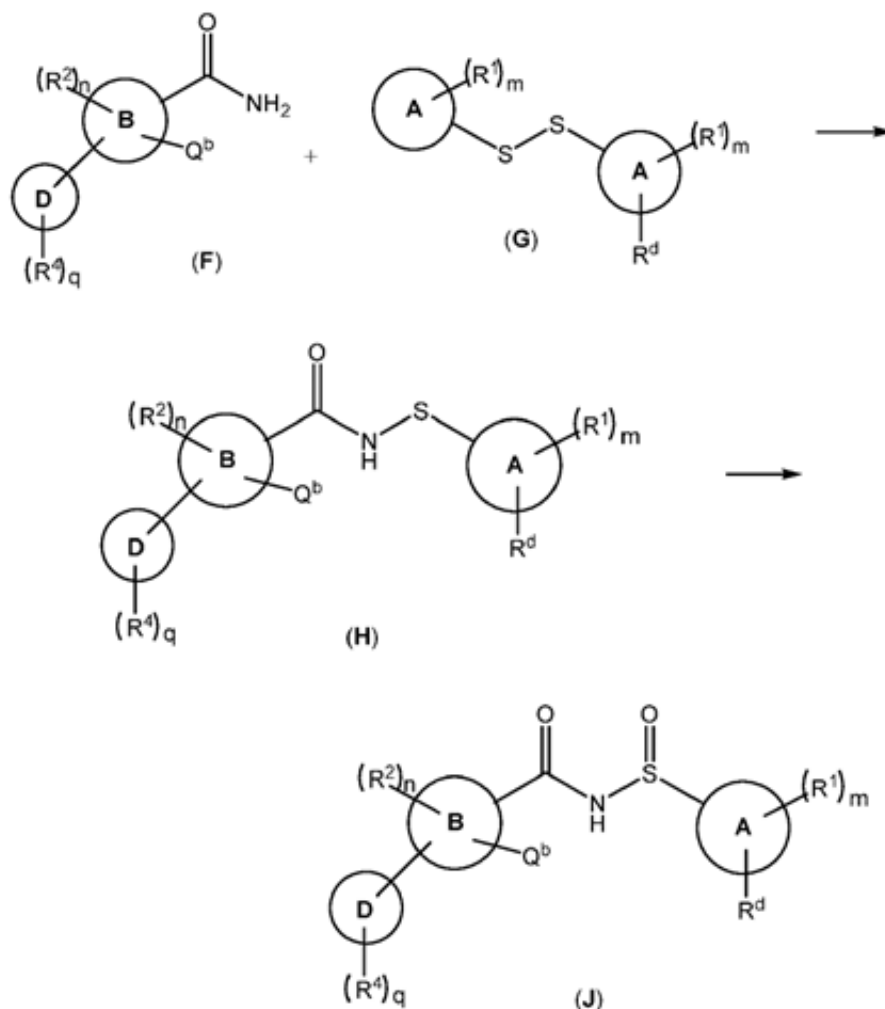
Schema 8



În unele realizări, așa cum se arată în Schema 9, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (F) sau o sare a acestuia cu un compus cu Formula (G) sau o sare a acestuia pentru

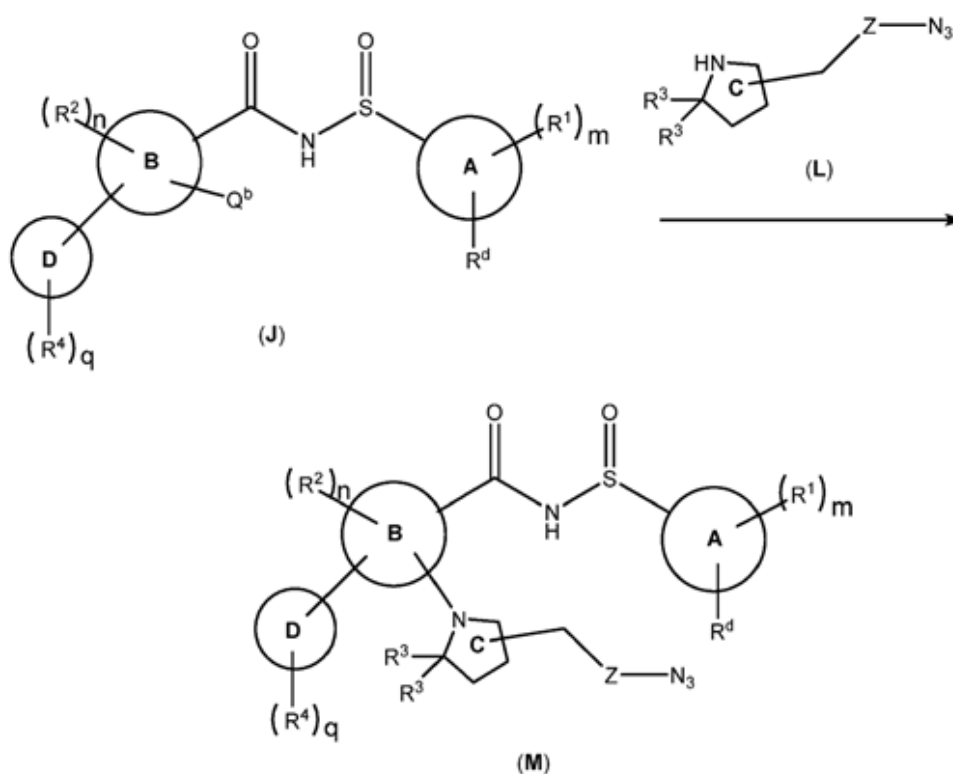
a genera un compus cu Formula (H), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. Reacția cu Formula (F) și Formula (G) poate fi efectuată sub orice reacție adecvată între o anidă și un atom de sulf, cum ar fi cu brom. În unele realizări, reacția este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi piridină. Un compus cu Formula (H) sau o sare a acestuia poate fi oxidat pentru a forma un compus cu Formula (J) sau o sare a acestuia. În unele realizări, agentul de oxidare este acidul *meta*-cloroperoxibenzoic (*m*-CPBA).

Schema 9



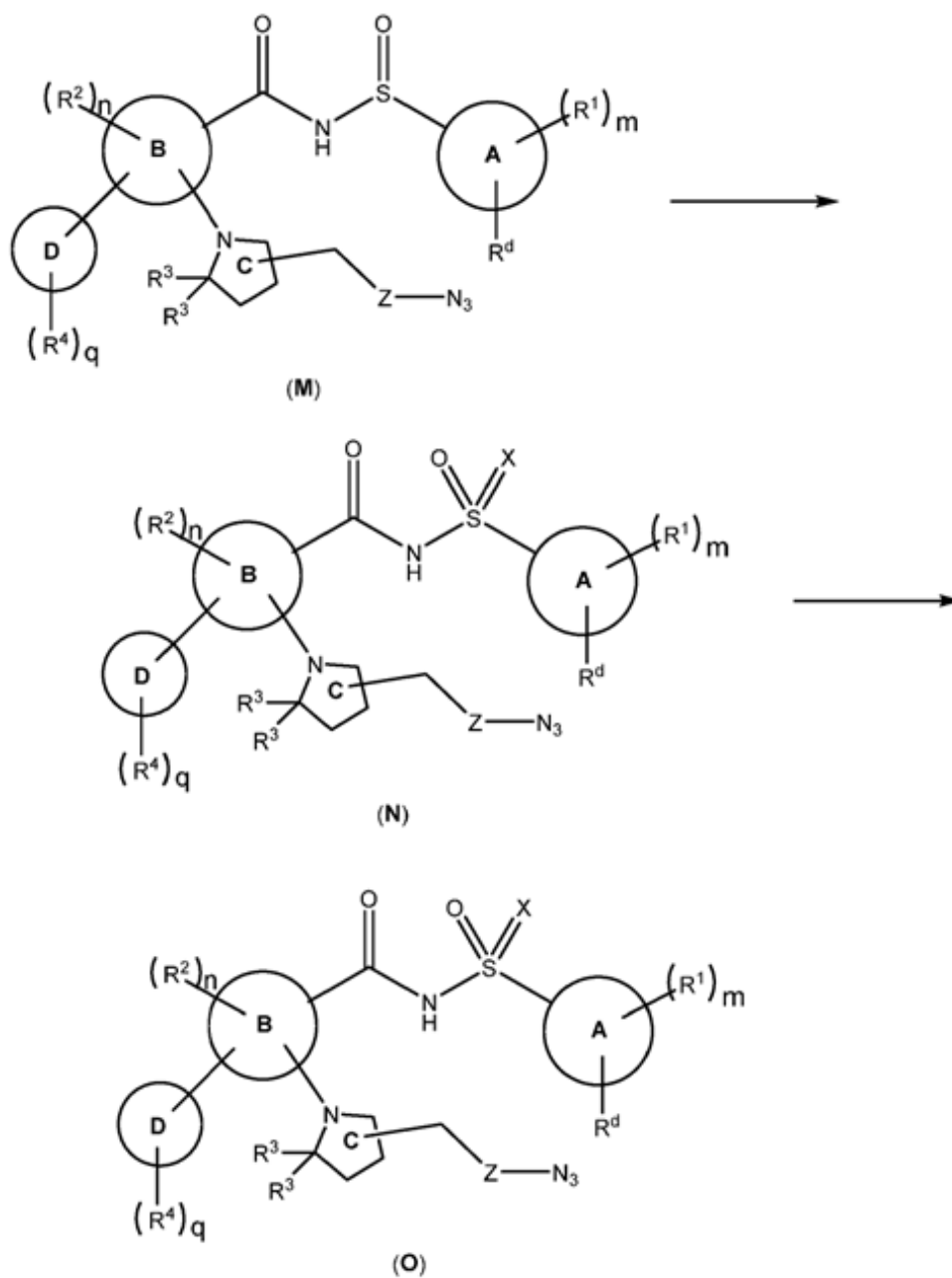
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 10, metodele cuprind reacționarea unui compus cu Formula (J) cu un compus cu Formula (L) pentru a genera un compus cu Formula (M), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. În unele realizări, reacția este efectuată în prezența unei baze, cum ar fi hidrura de sodiu.

Schema 10



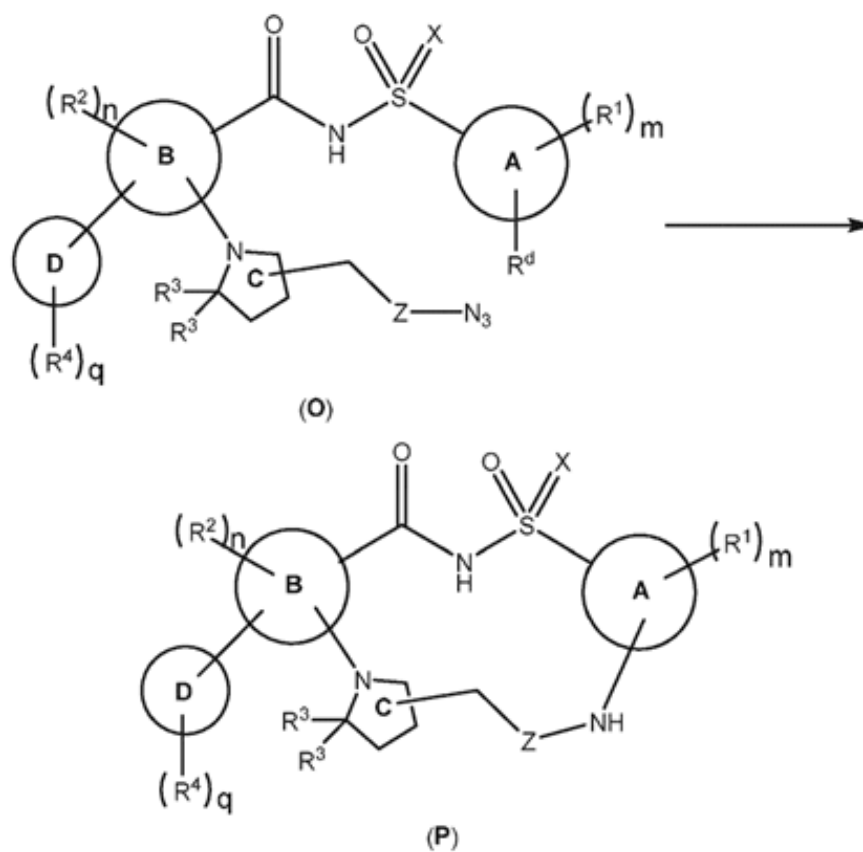
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 11, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (M) sau o sare a acestuia cu o amină pentru a produce un compus cu Formula (N), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care X este NH sau un N(alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$). În unele realizări, reacția cu formula (M) și amina pot fi efectuate în prezența *N*-clorosuccinimidei. Compusul cu Formula (N) poate fi convertit la un compus cu Formula (O), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. În unele realizări, reacția este efectuată în condiții reducătoare. În unele realizări, reacția este efectuată în prezența paladiului pe carbon și hidrogenului.

Schema 11



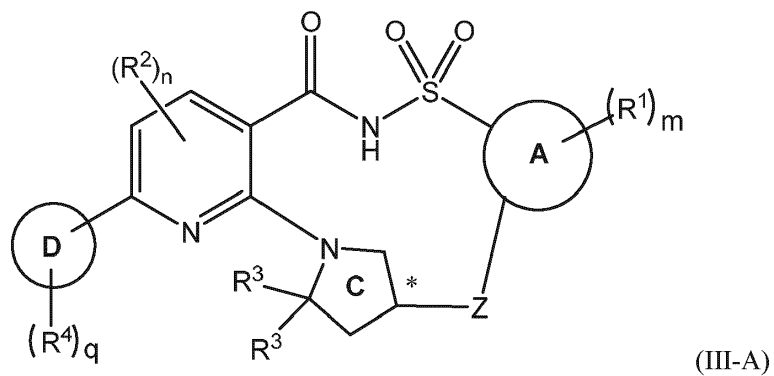
În unele realizări, așa cum se arată în Schema 12, metodele cuprind punerea în reacție a unui compus cu Formula (O) sau o sare a acestuia pentru a genera un compus cu Formula (P), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori. În unele realizări, reacția cu Formula (O) poate fi efectuată în prezența unei baze. În unele realizări, baza este trietilamină. În unele realizări, reacția cu Formula (O) poate fi efectuată cu încălzire.

Schema 12

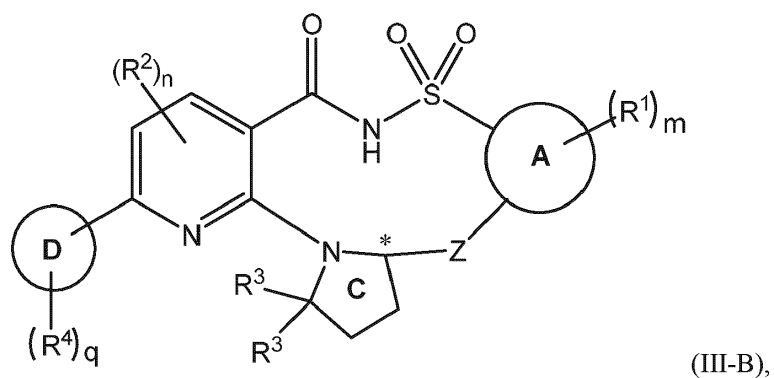


Prezenta invenție este definită în revendicări. Realizările suplimentare includ:

39. Un compus cu Formula (III-A) sau (III-B):



sau



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochemie S sau stereochemie R;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$ sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, -O-, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, -O-, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

40. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul A este un inel fenil, un inel piridil, sau un inel pirazolil, în care Inelul A este substituit opțional cu $(R^1)_m$.

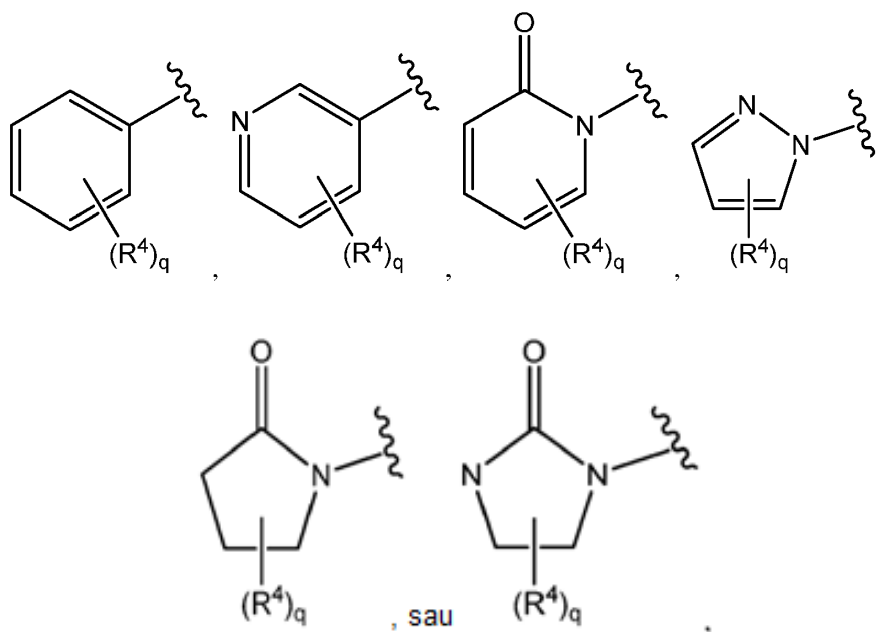
41. Compusul din realizarea 39 sau 40, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

42. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 41, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

43. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 42, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

44. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 42, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

45. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 42, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

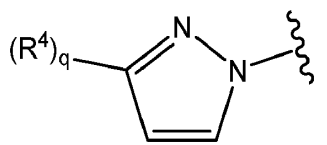


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

46. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 42, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B.

47. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 46, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil

- C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - o fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

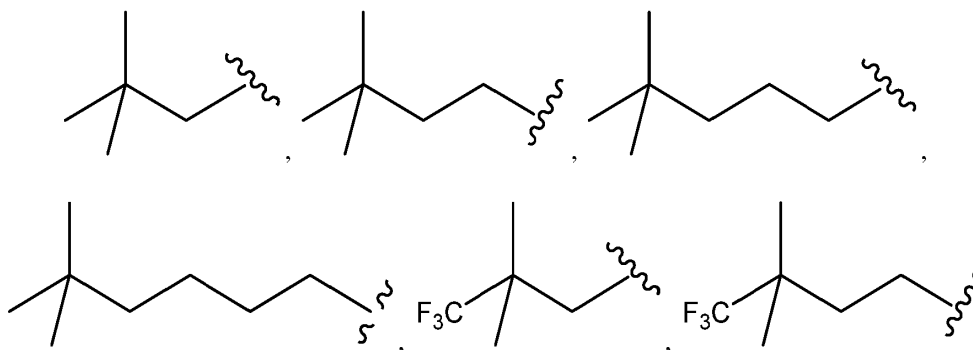
48. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 47, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

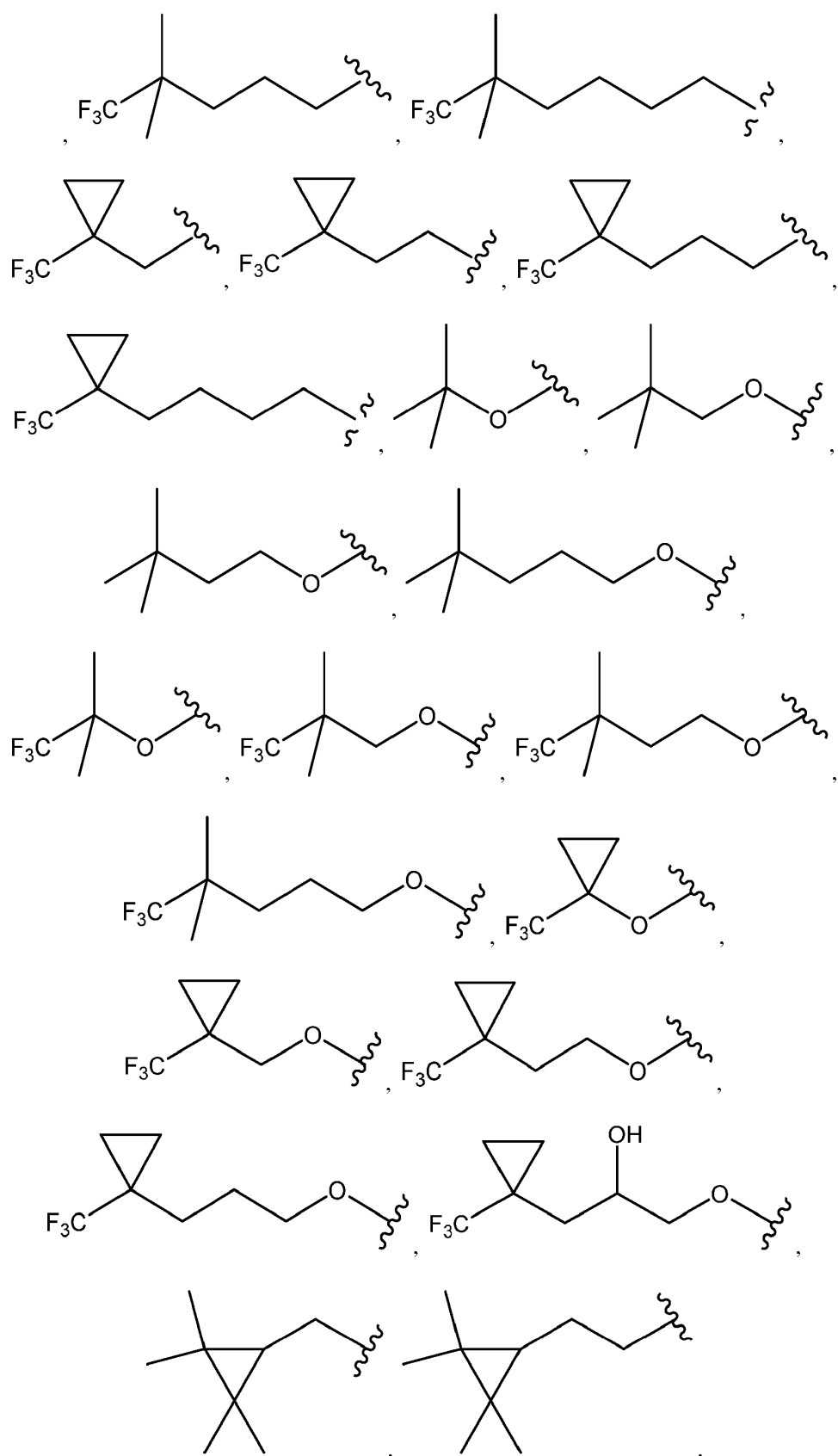
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - o fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 ;
 - o fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - o fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

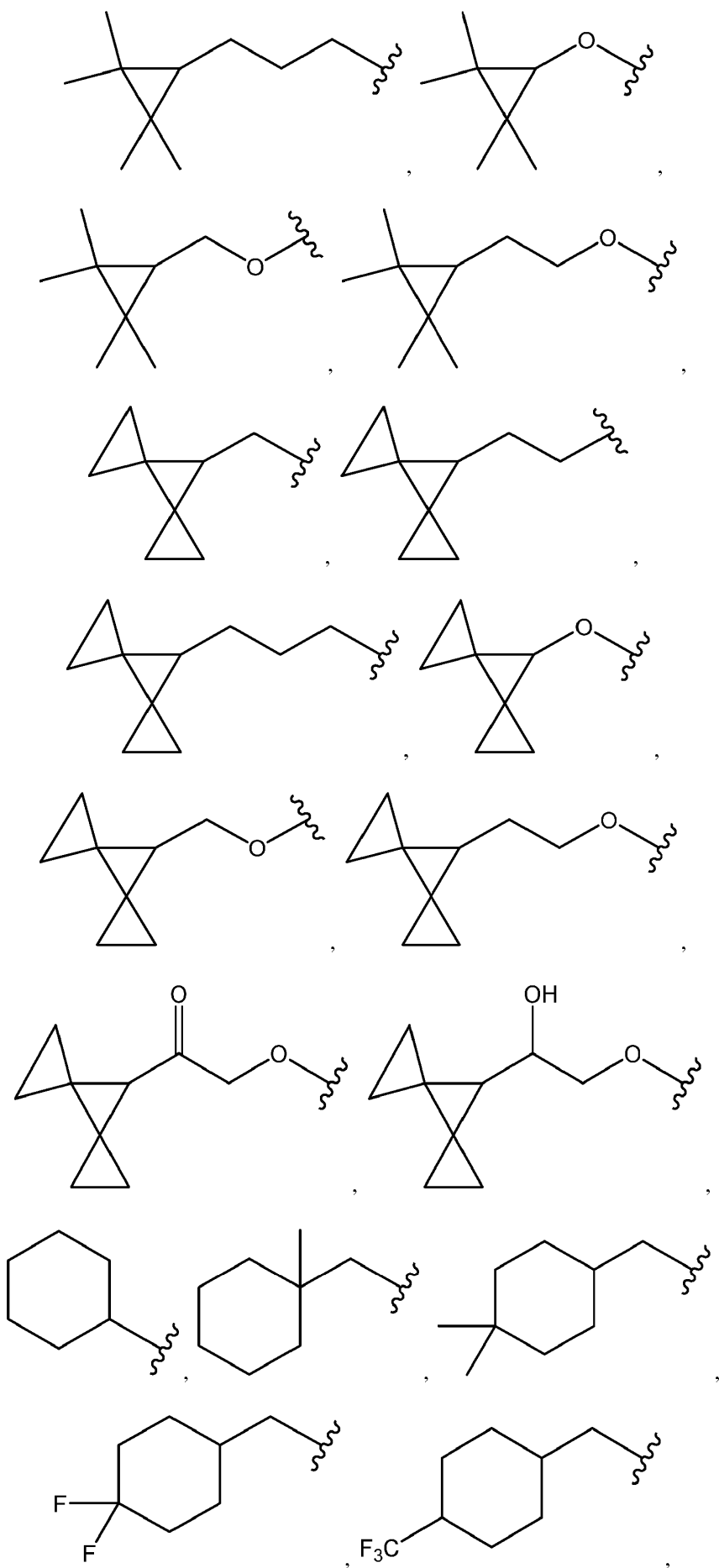
49. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 47, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

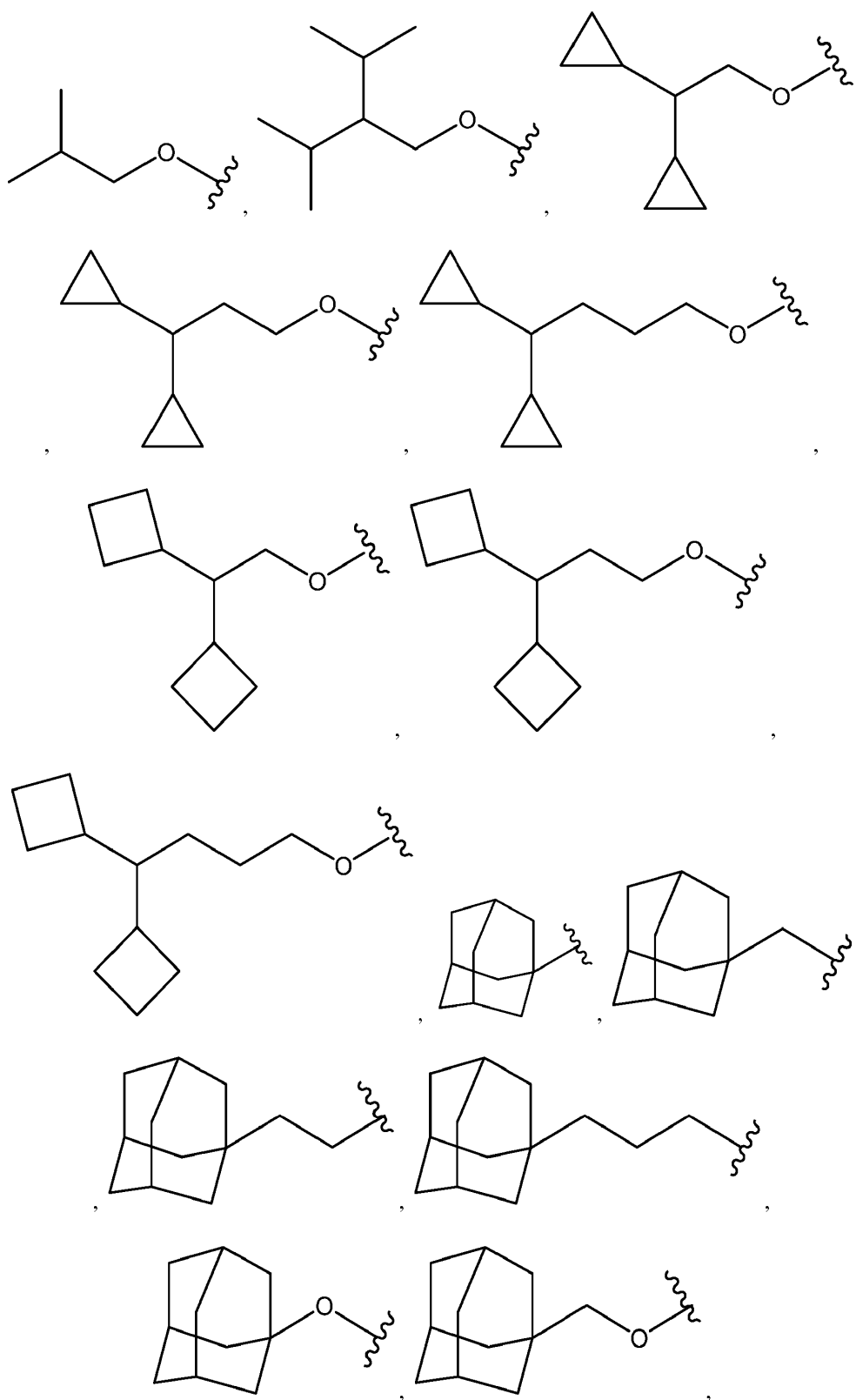
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - o fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - o fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

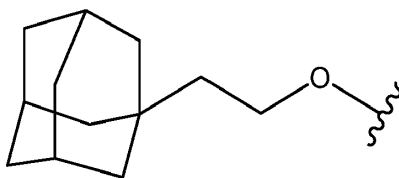
50. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 47, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre











în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

51. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 50, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

52. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 51, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

53. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 52, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

54. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 52, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

55. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 52, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

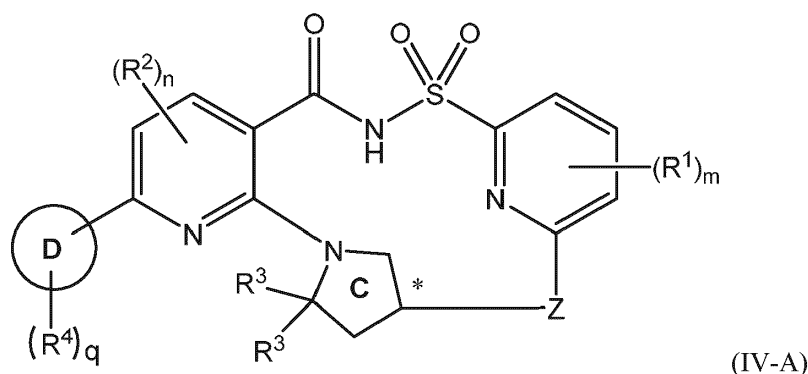
- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

56. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 52, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

57. Compusul din oricare dintre realizările 39 până la 56, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

58. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula IV-A:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b-$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

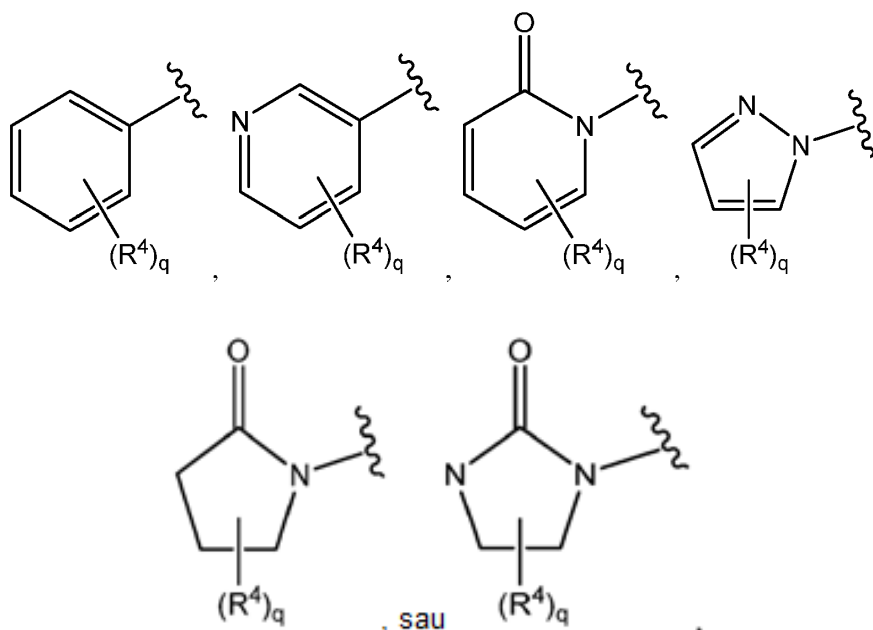
59. Compusul din realizarea 58, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

60. Compusul din realizarea 58 sau 59, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

61. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 60, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

62. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 60, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

63. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 60, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

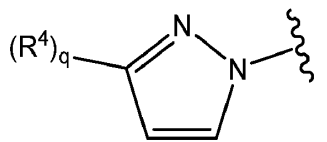


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B.

64. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 60, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B.

65. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 64, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un

heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:

- fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
- fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
- fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

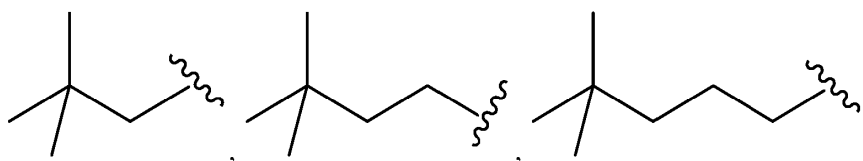
66. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 65, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

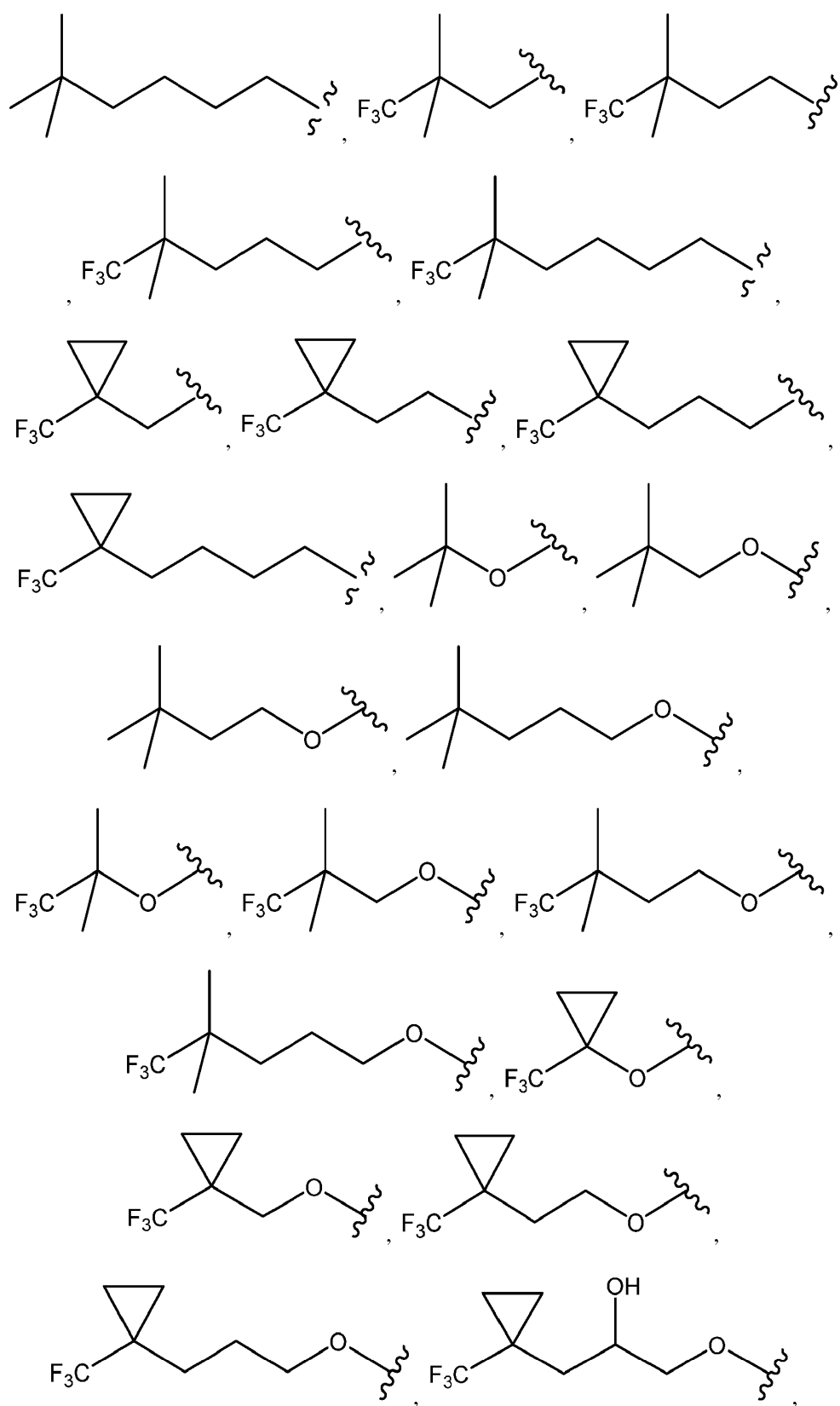
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

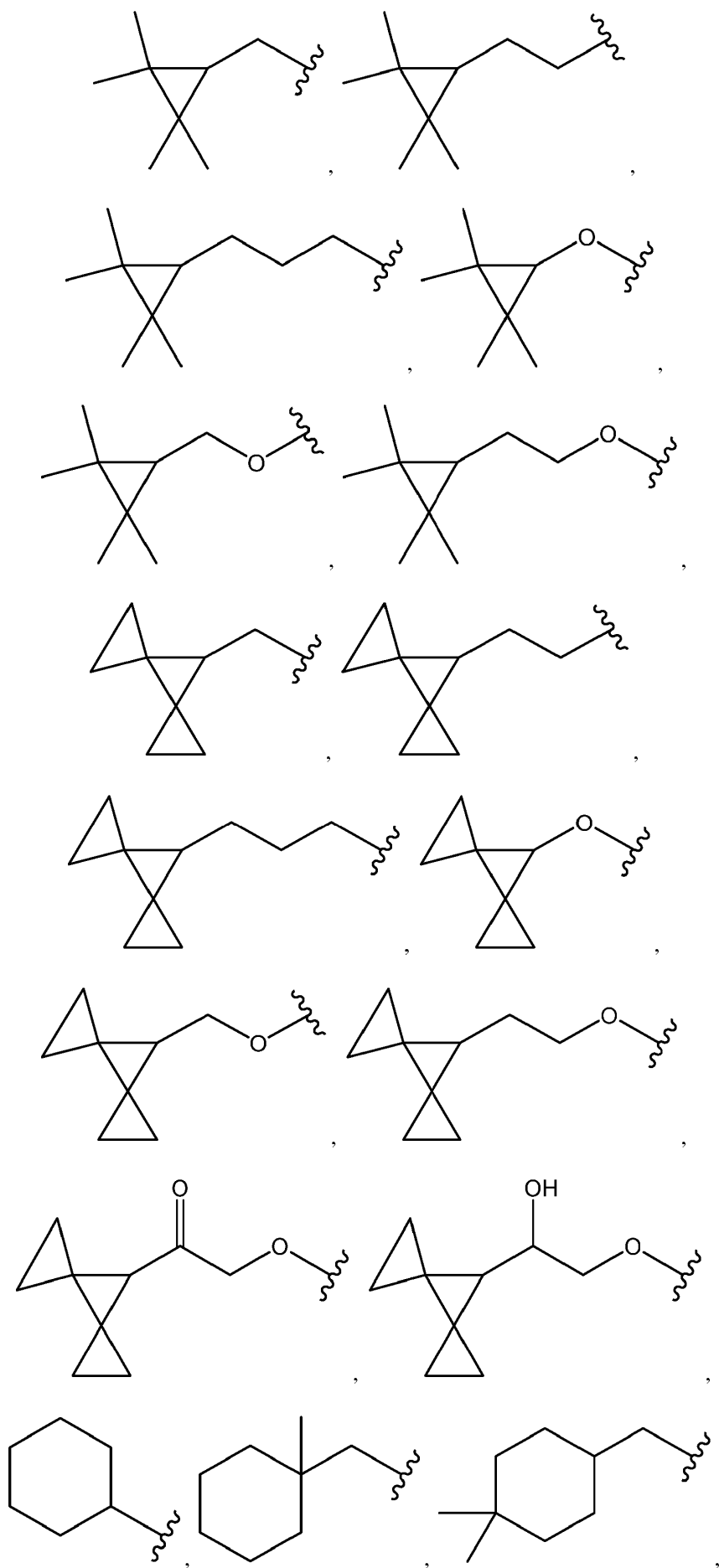
67. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 66, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

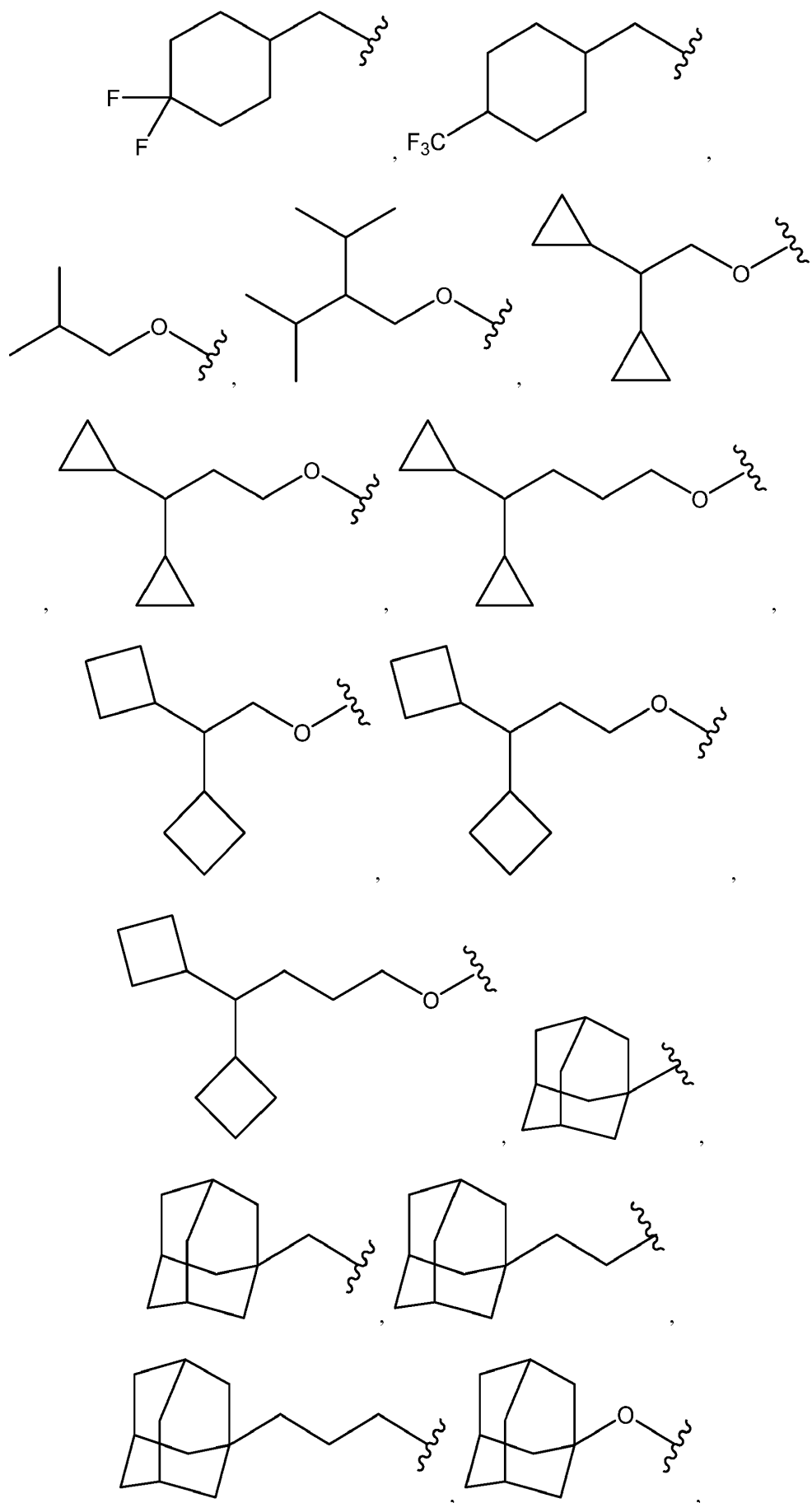
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

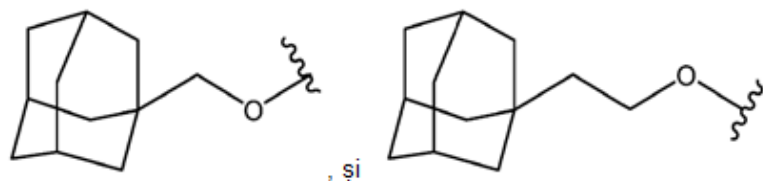
68. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 67, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre











în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

69. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 68, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

70. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 69, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

71. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 70, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

72. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 70, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

73. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 70, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

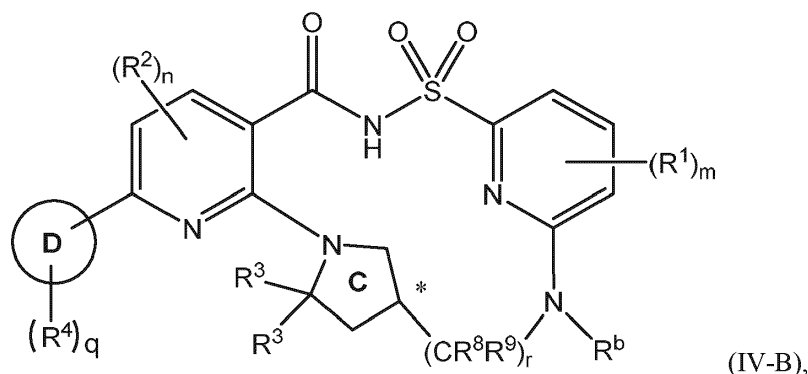
- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

74. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 70, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

75. Compusul din oricare dintre realizările 58 până la 74, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

76. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula IV-B:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- r este 3 sau 4;
- fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
- fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

77. Compusul din realizarea 76, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

78. Compusul din realizarea 76 sau 77, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este H.

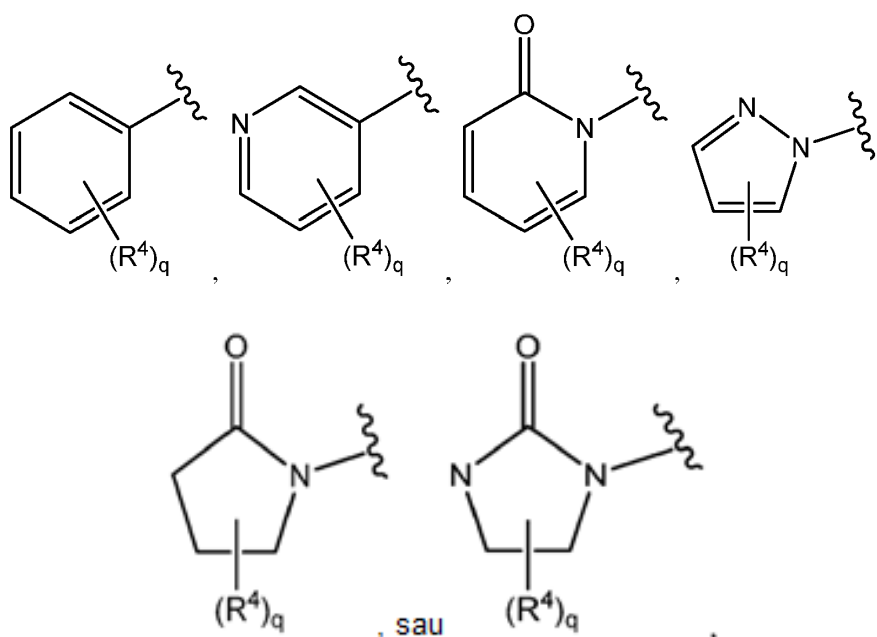
79. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 78, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

80. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 79, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

81. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 80, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

82. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 80, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

83. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 80, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

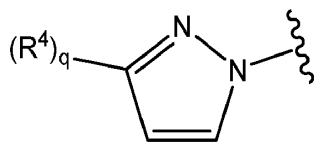


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

84. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 80, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

85. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 84, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

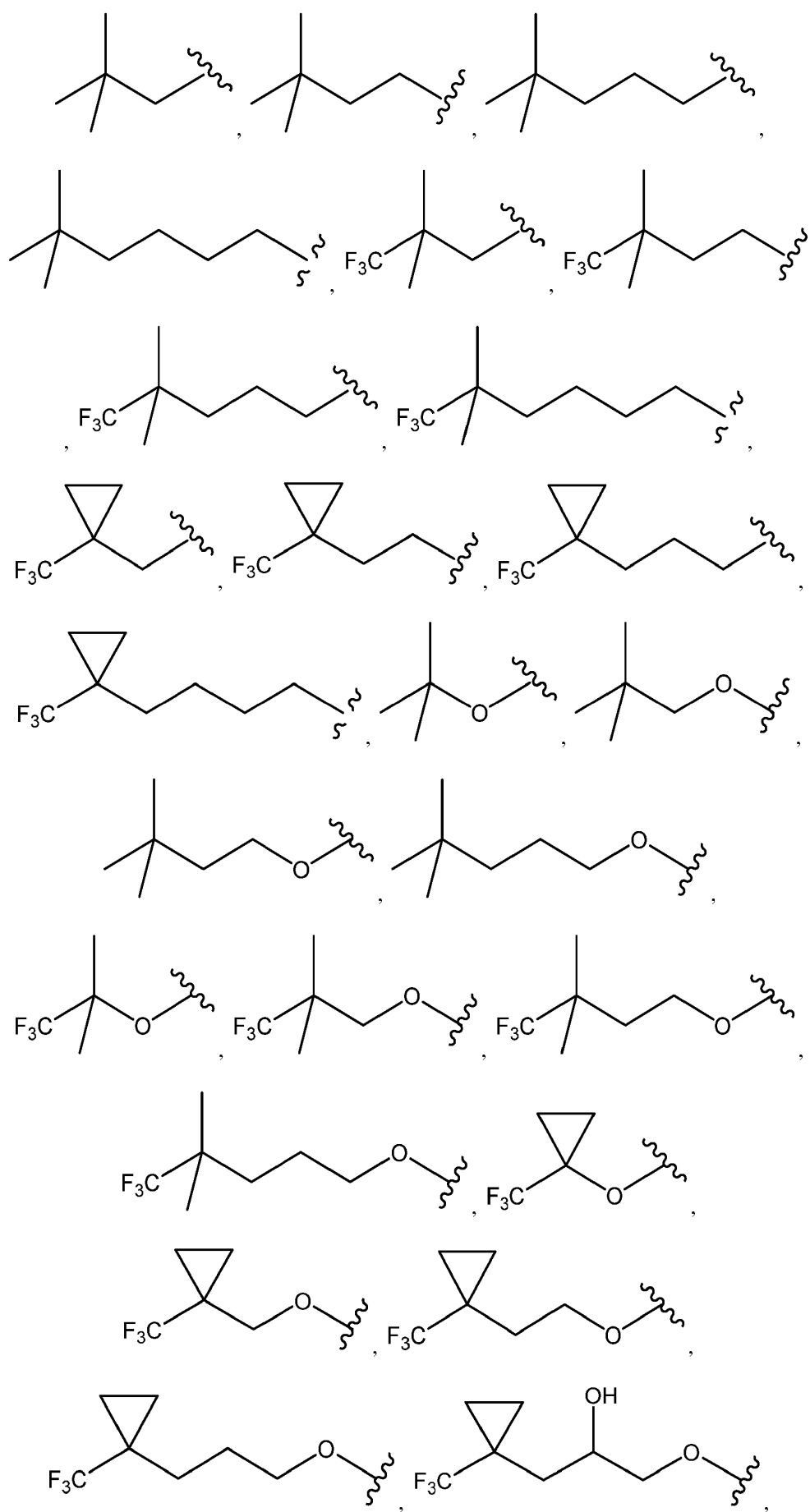
86. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 84, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

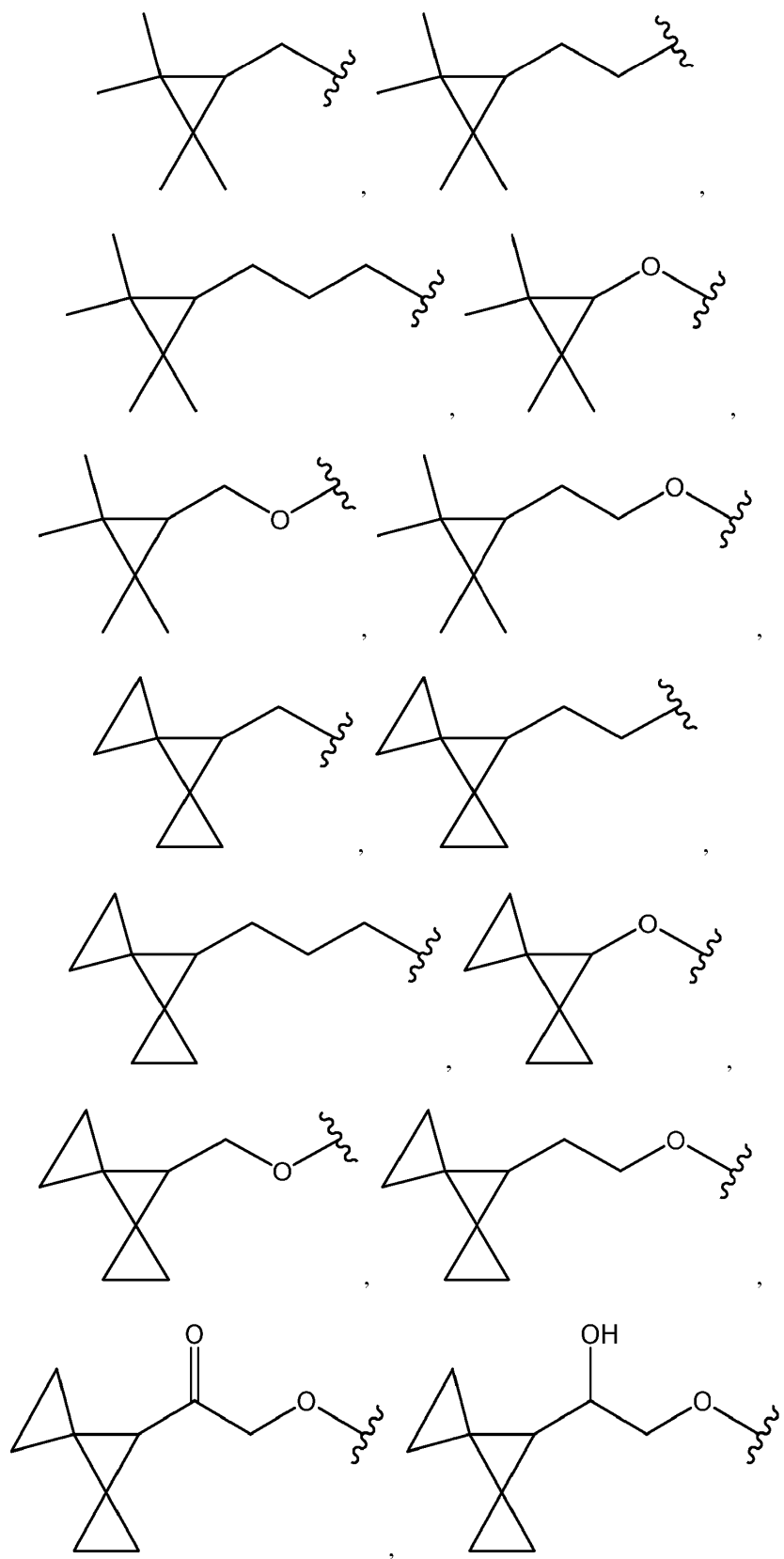
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

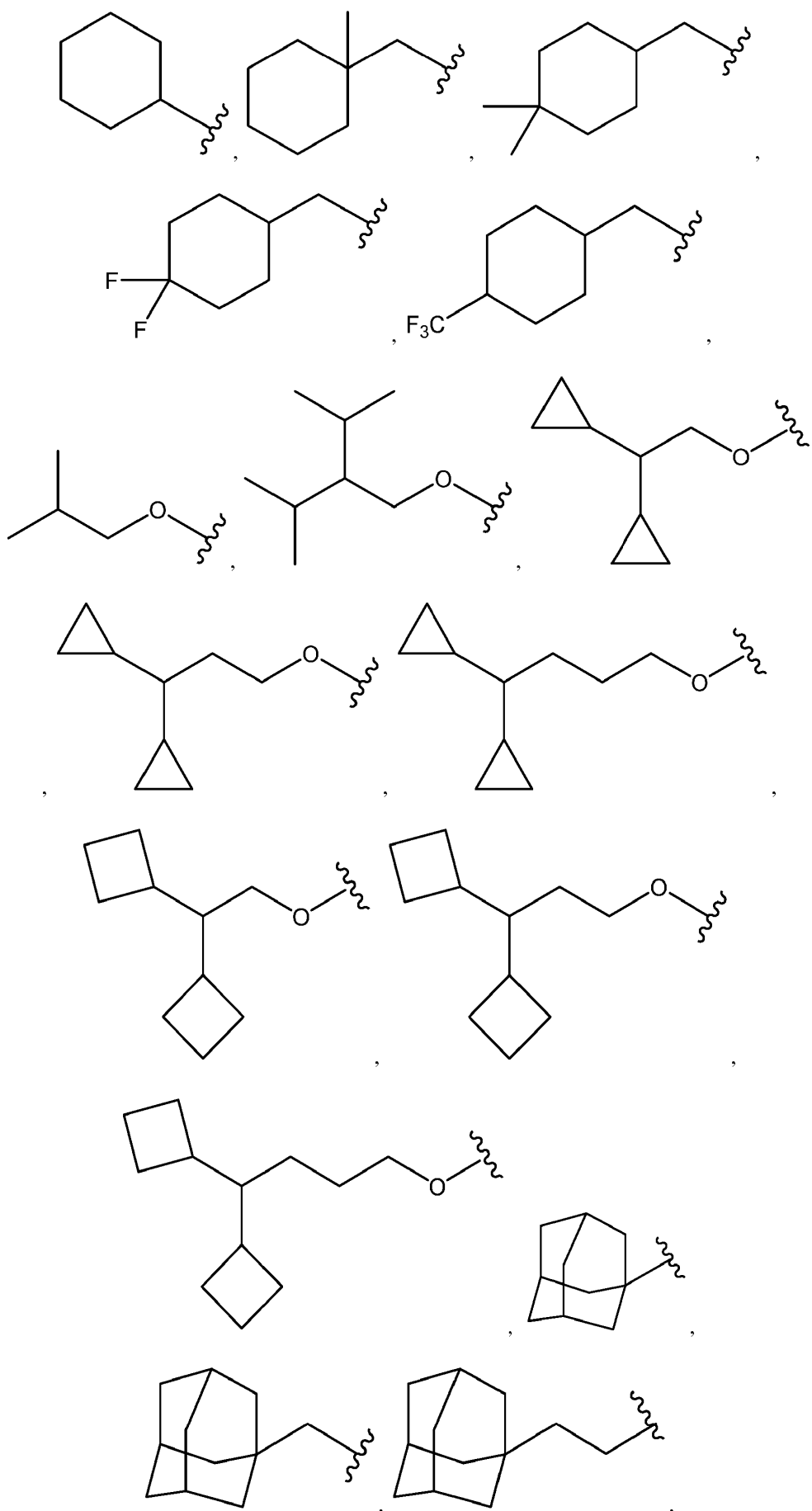
87. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 84, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

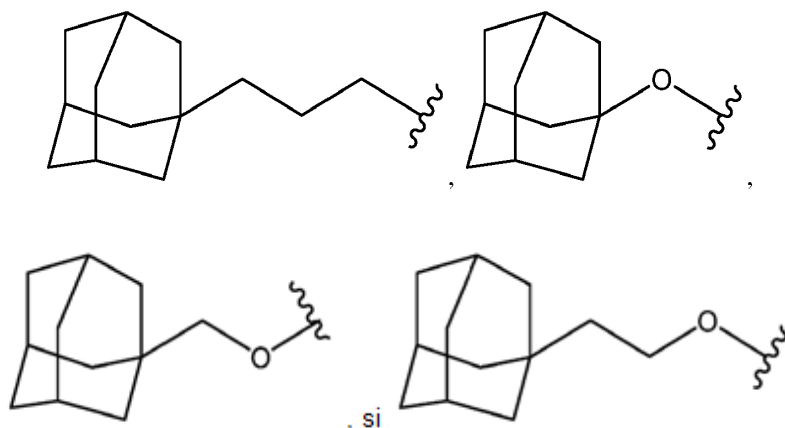
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

88. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 84, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este în mod independent









în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

89. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 88, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

90. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 89, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

91. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 90, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1 - C_2 .

92. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 90, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

93. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 90, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

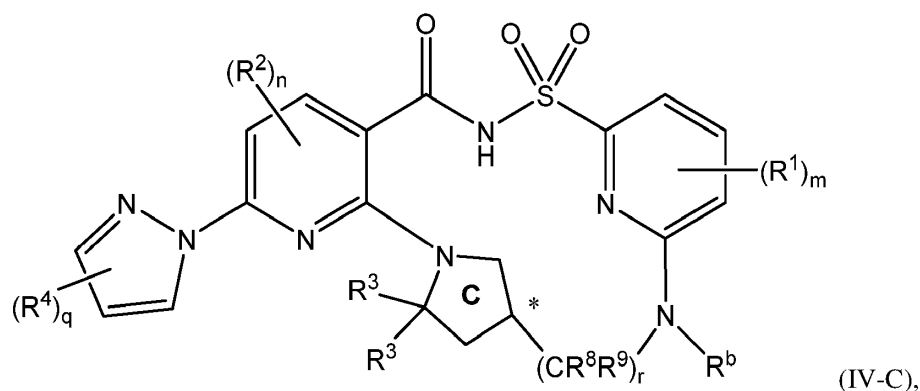
- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

94. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 90, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
- fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1 - C_2 .

95. Compusul din oricare dintre realizările 76 până la 94, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

96. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula IV-C:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- C_1-C_2m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterocicil cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- r este 3 sau 4;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

97. Compusul din realizarea 96, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

98. Compusul din realizarea 96 sau 97, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este H.

99. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 98, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

100. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 99, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

101. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 100, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

102. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 100, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

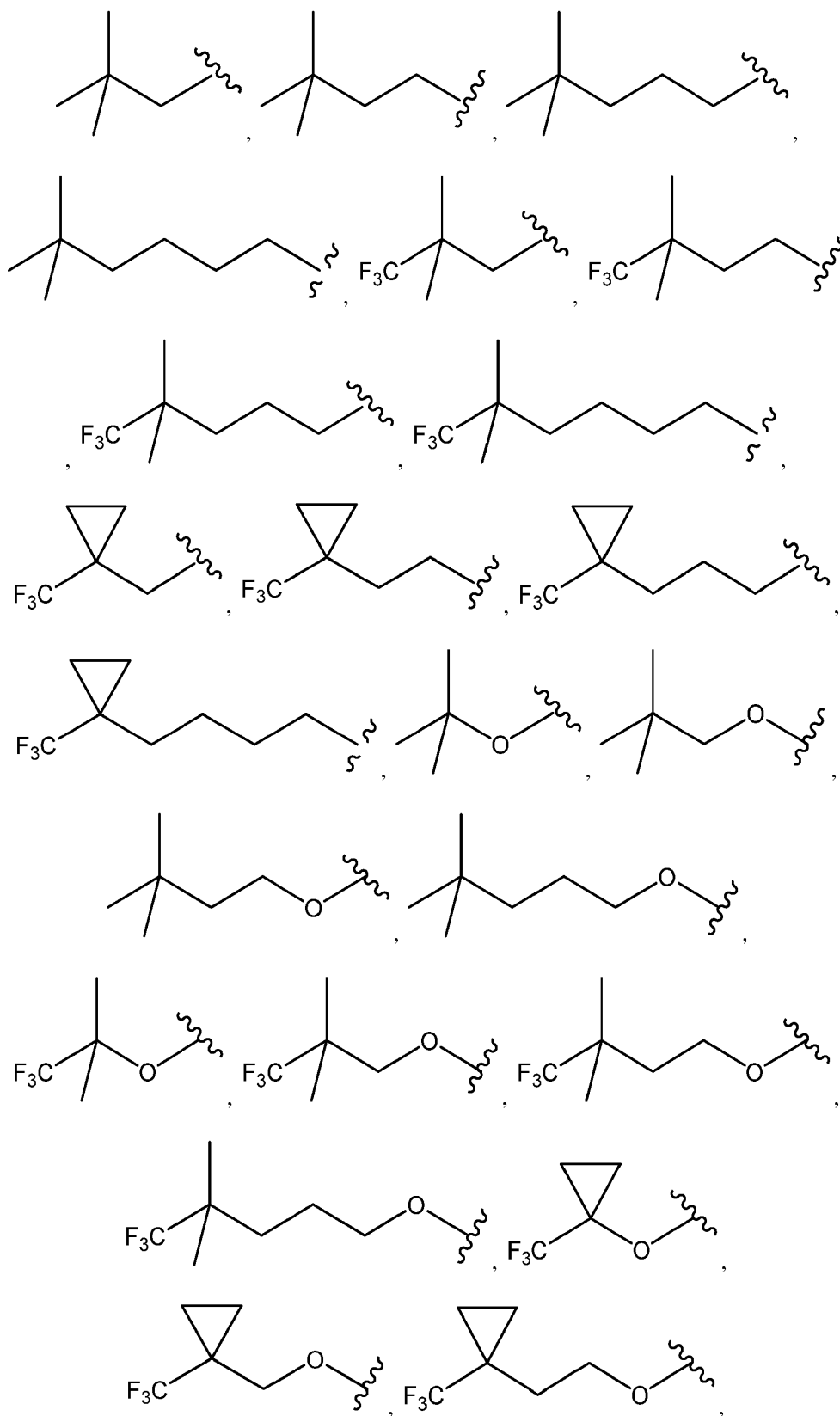
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

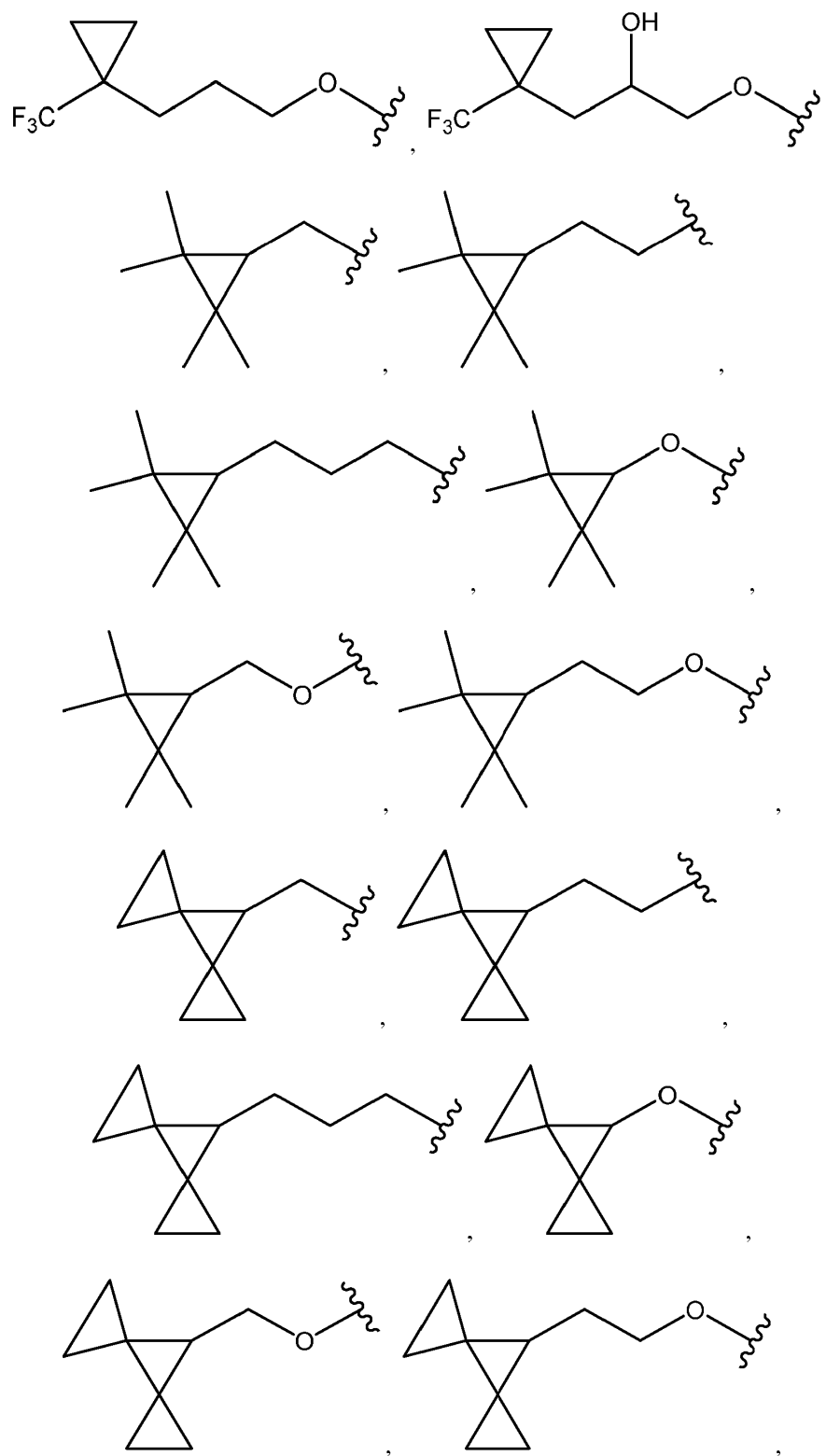
103. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 100, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

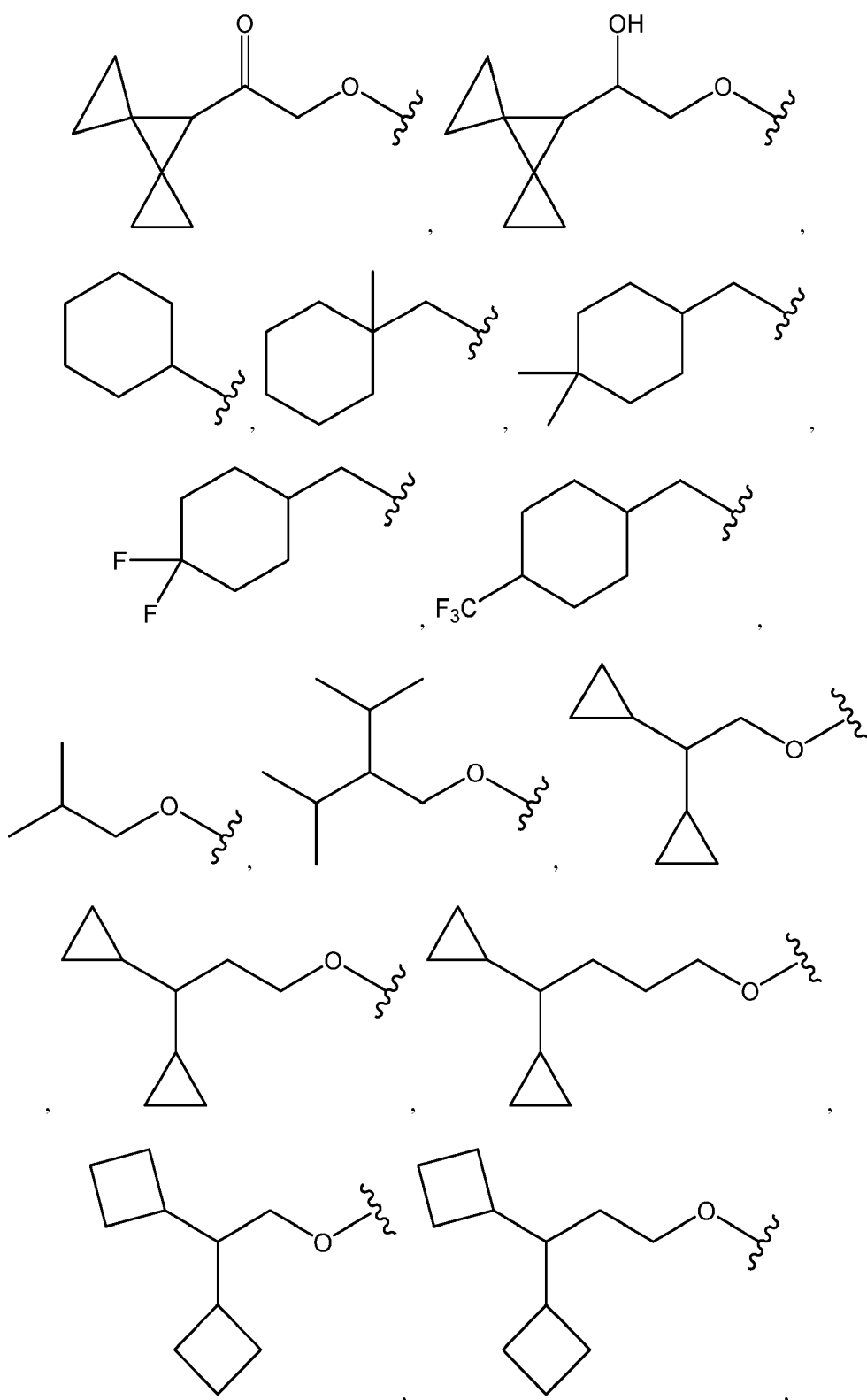
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit

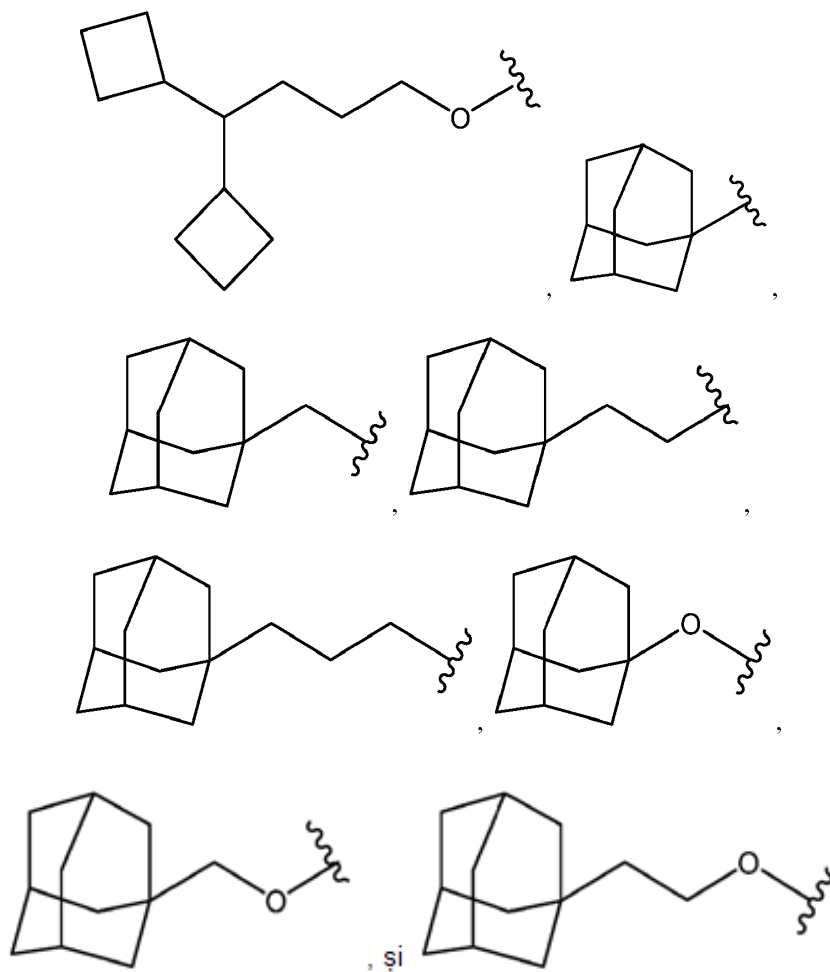
opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni.

104. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 100, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre









în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

105. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 104, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

106. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 105, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

107. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 106, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1 - C_2 .

108. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 106, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

109. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 106, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care în care:

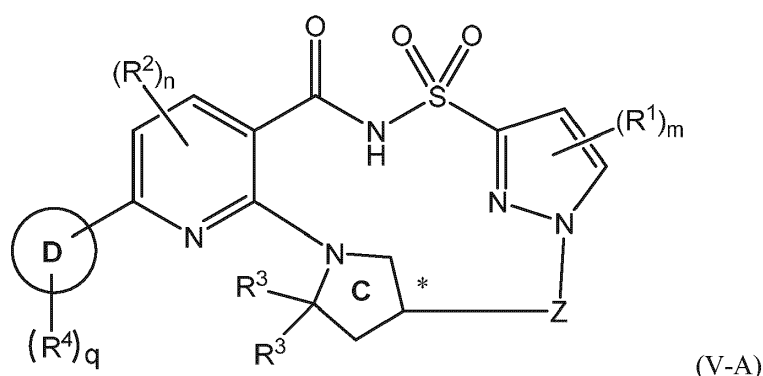
- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

110. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 106, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

111. Compusul din oricare dintre realizările 96 până la 110, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

112. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula V-A:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și

- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b-$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

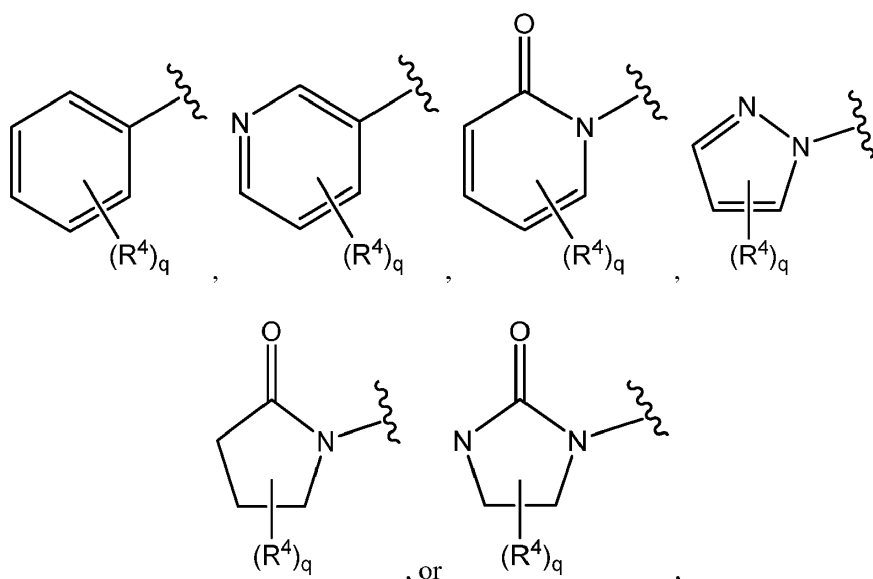
113. Compusul din realizarea 112, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

114. Compusul din realizarea 112 sau 113, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

115. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 114, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

116. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 114, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

117. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 114, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

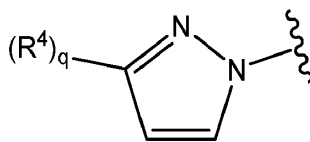


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

118. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 117, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

119. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 118, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
- fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
- fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

120. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 118, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

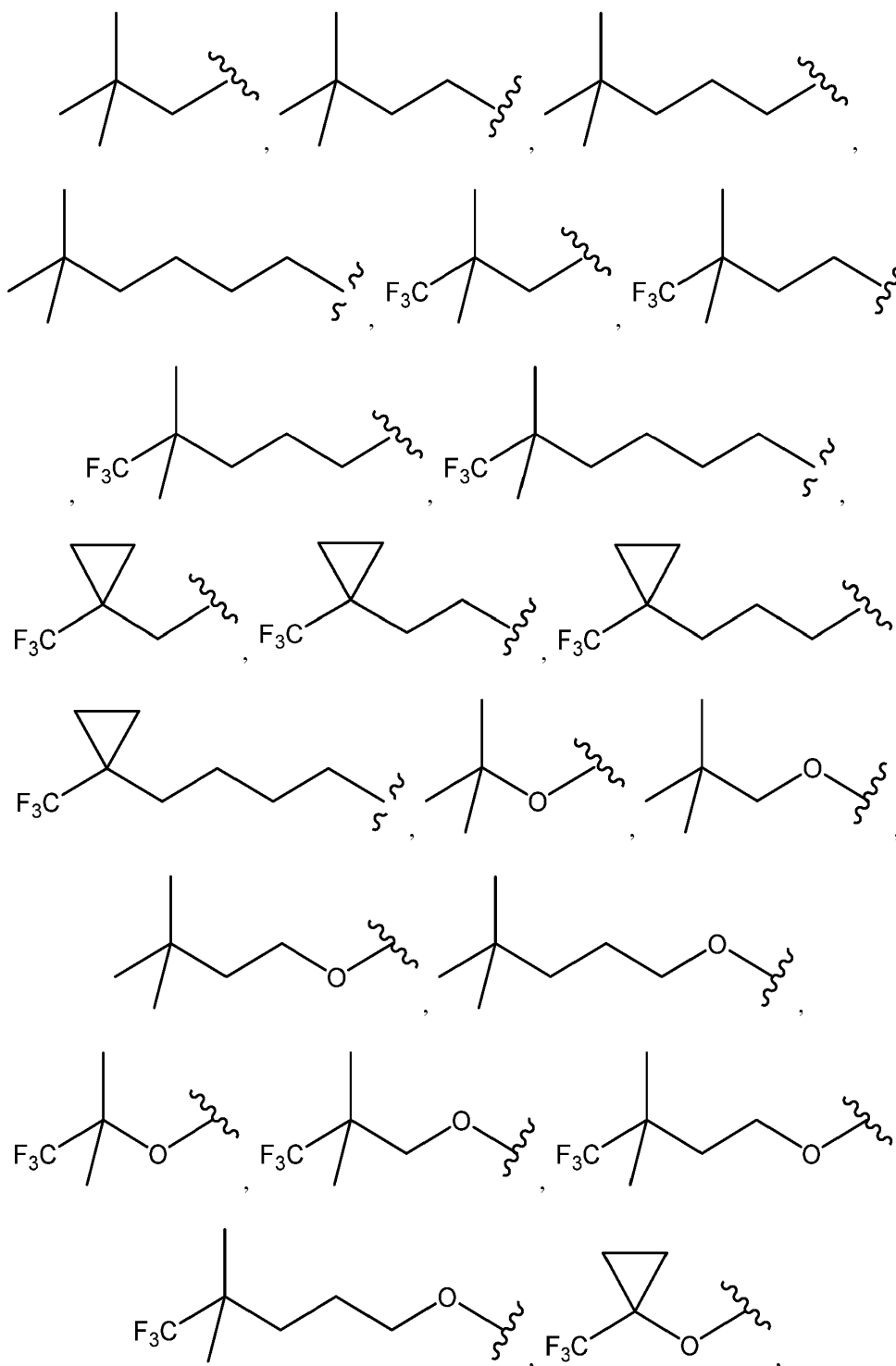
121. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 118, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

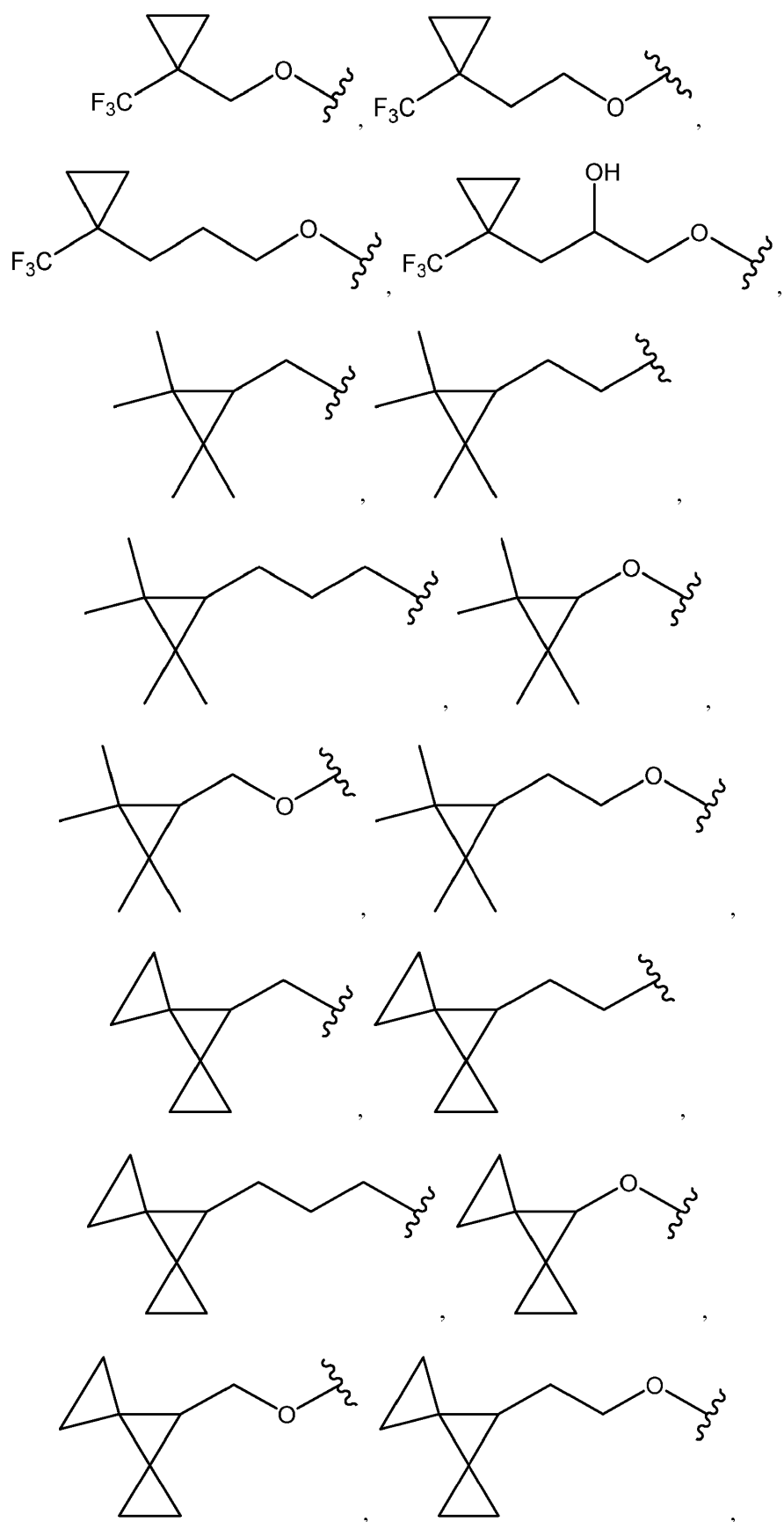
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese

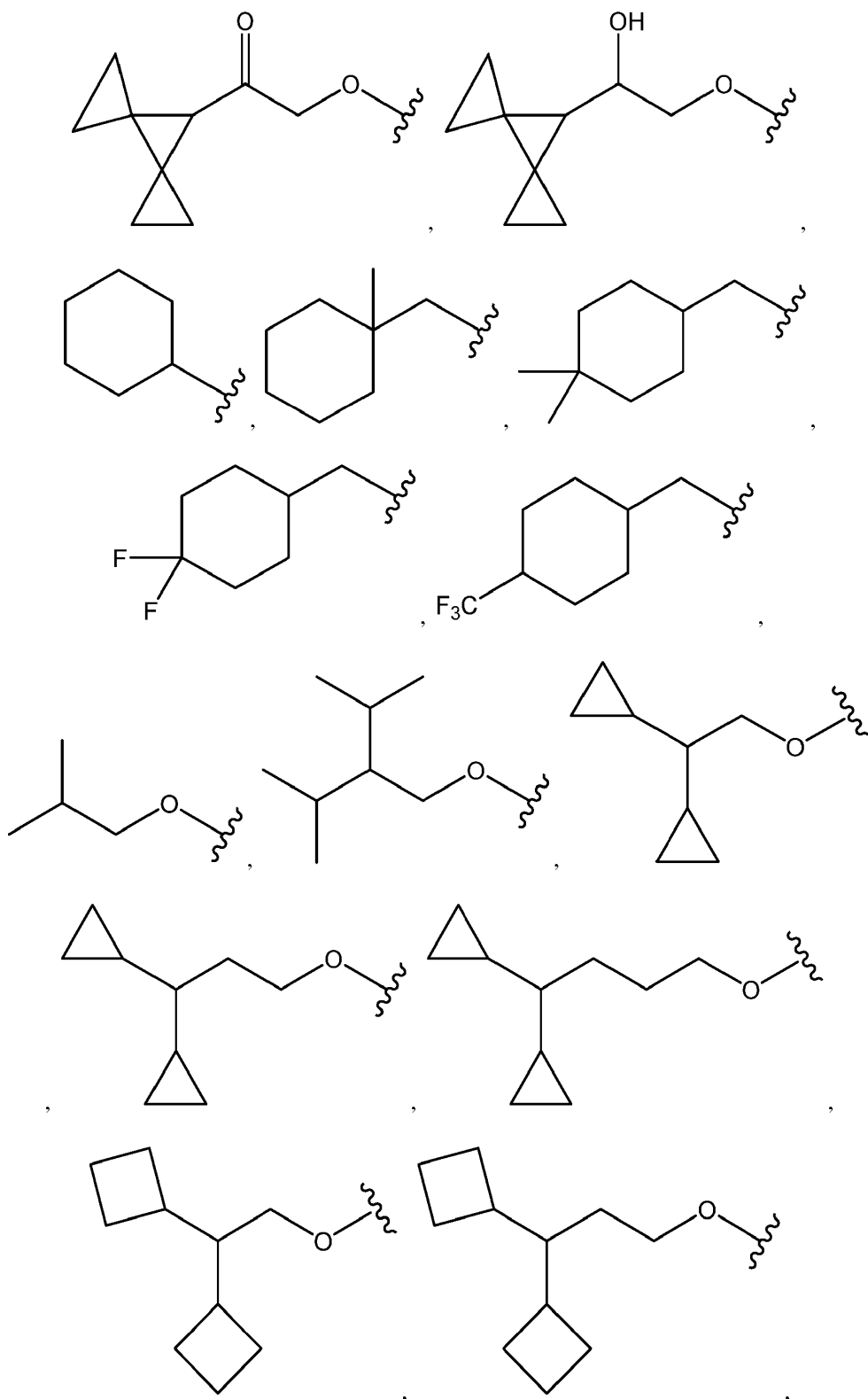
dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și

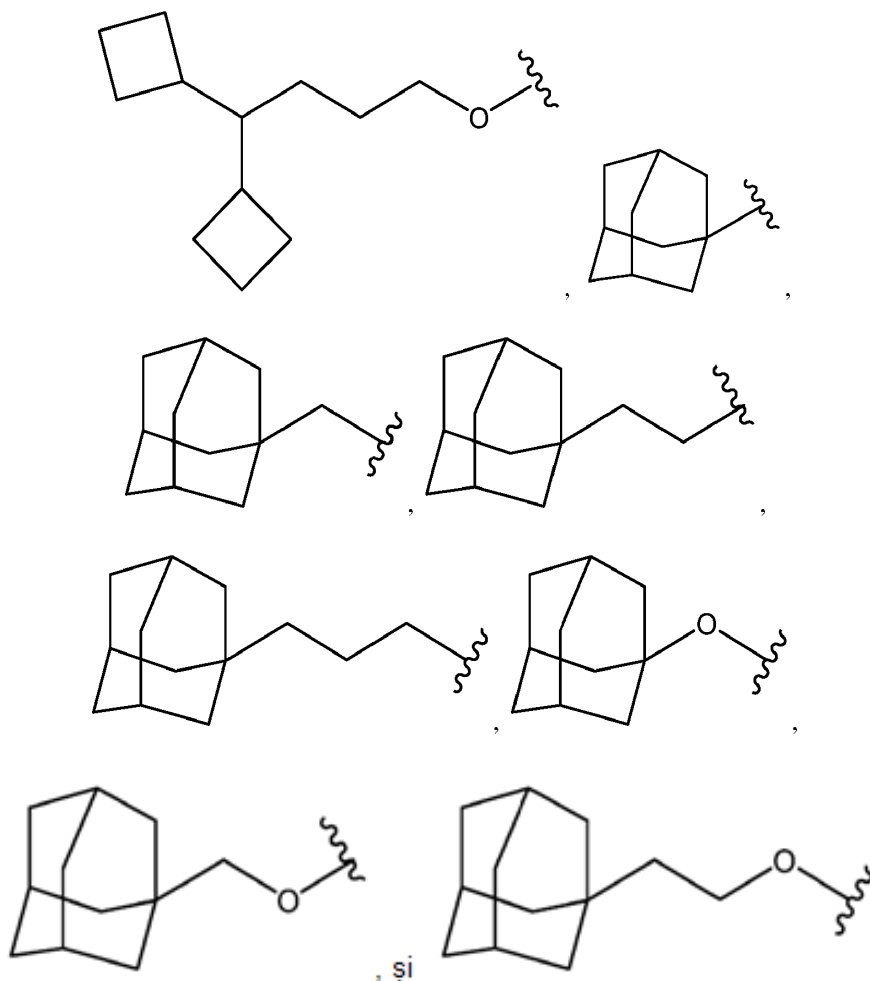
- fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂; și
- R⁷ este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C₃-C₁₀ substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni.

122. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 118, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre









în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

123. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 122, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

124. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 123, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

125. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 124, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

126. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 124, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un

heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:

- fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
- fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

127. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 124, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

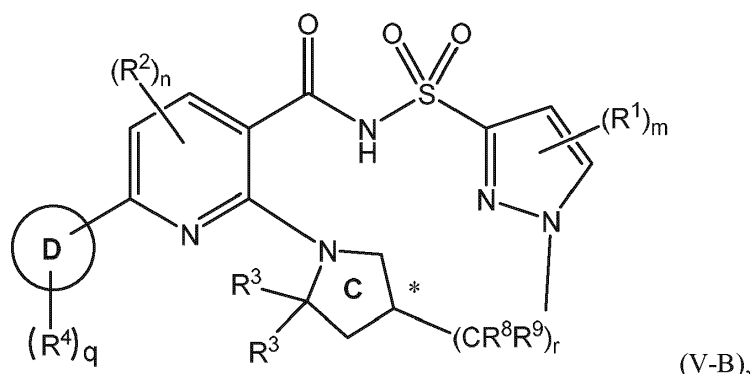
- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

128. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 124, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

129. Compusul din oricare dintre realizările 112 până la 128, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

130. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula V-B:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și

independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și C_{3-5} grupări cicloalchil, sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
 - r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

131. Compusul din realizarea 130, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

132. Compusul din realizarea 130 sau 131, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este H.

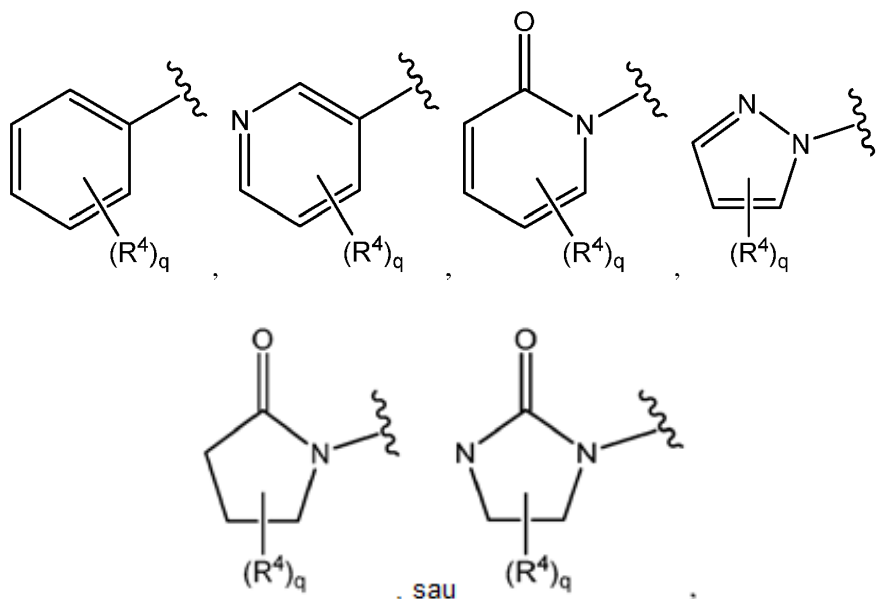
133. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 132, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

134. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 133, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

135. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 134, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

136. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 134, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

137. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 134, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

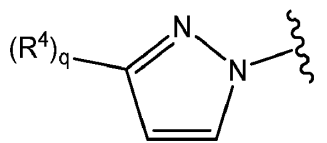


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B.

138. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 137, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

139. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 138, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

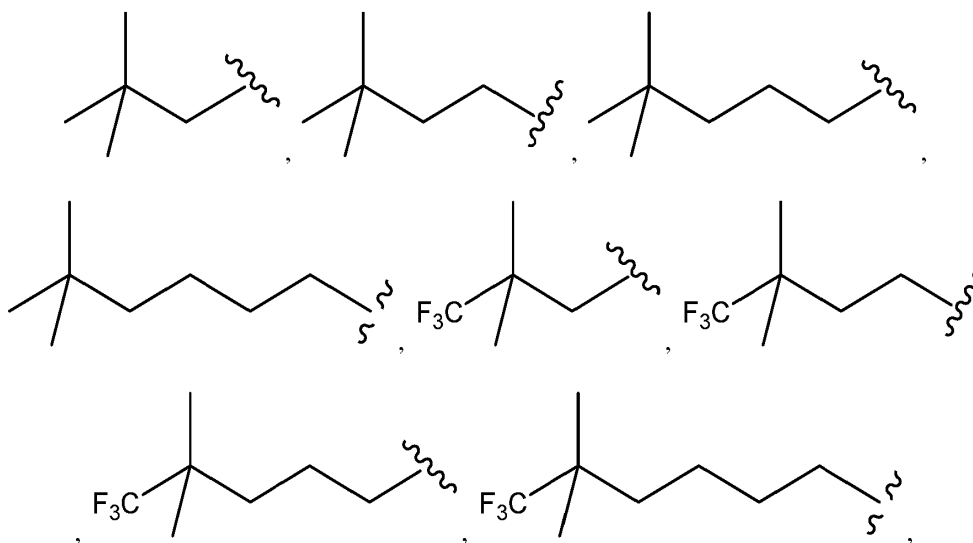
140. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 138, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

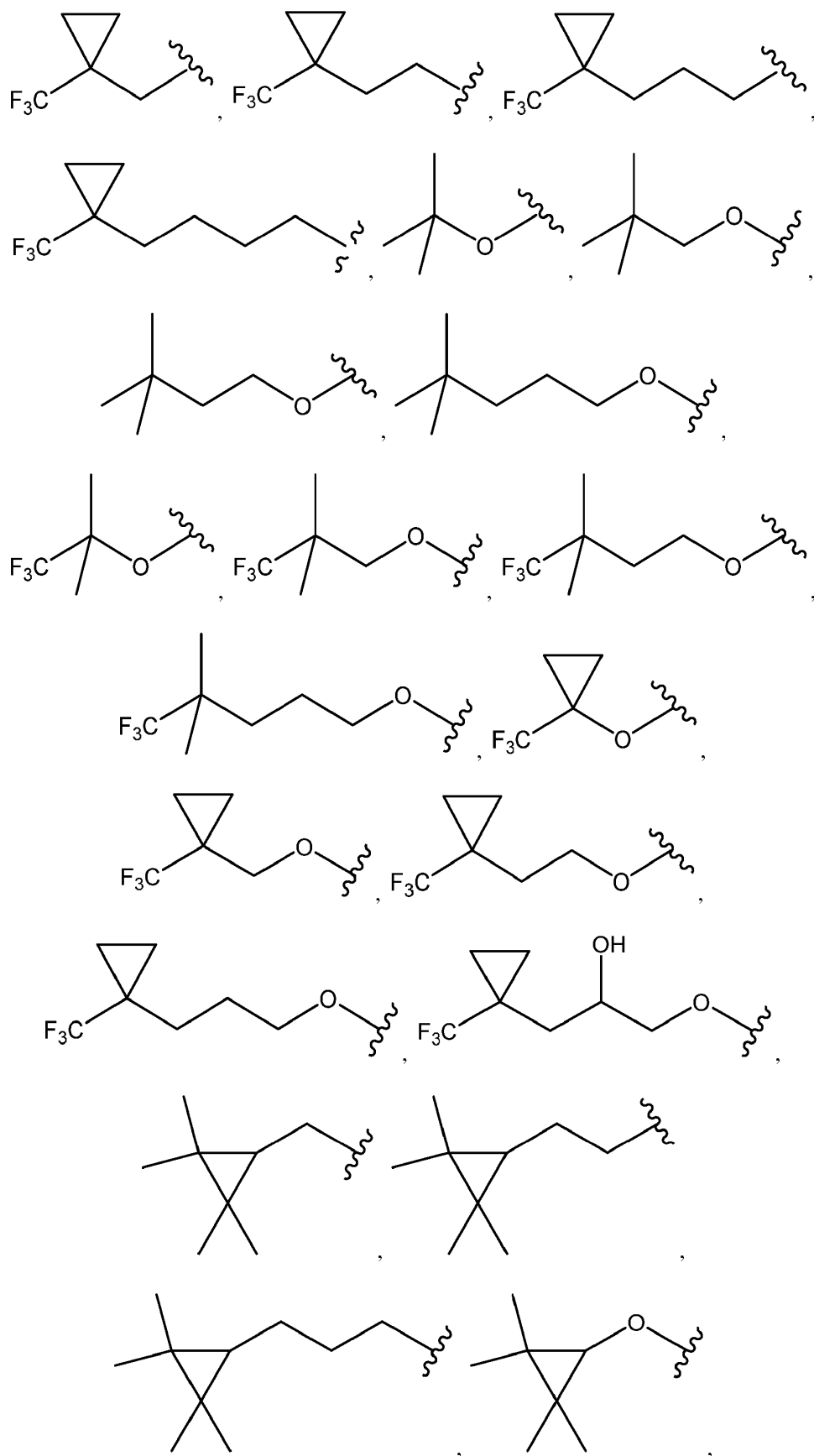
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , v C_1-C_2 , și halogeni.

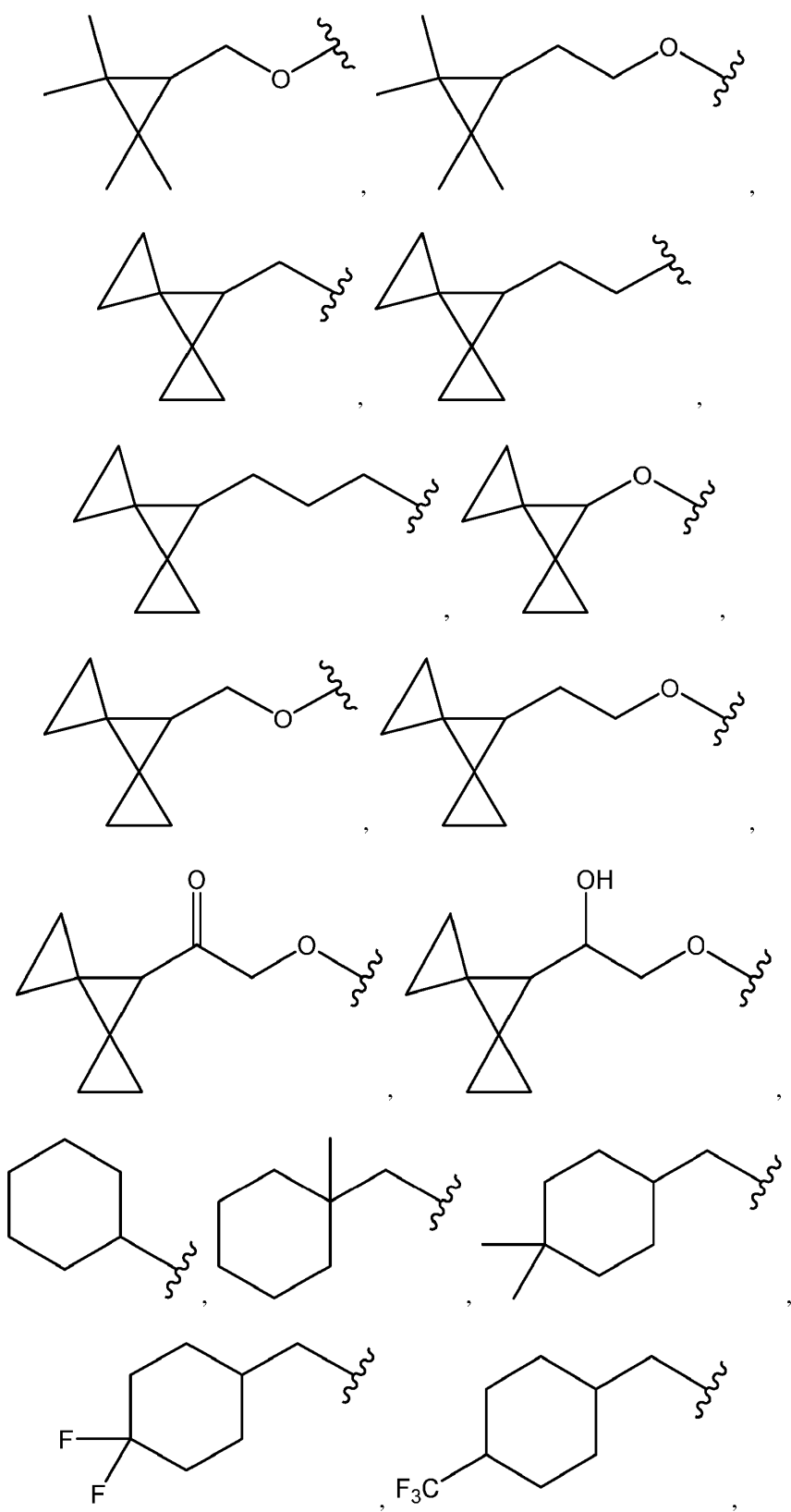
141. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 138, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

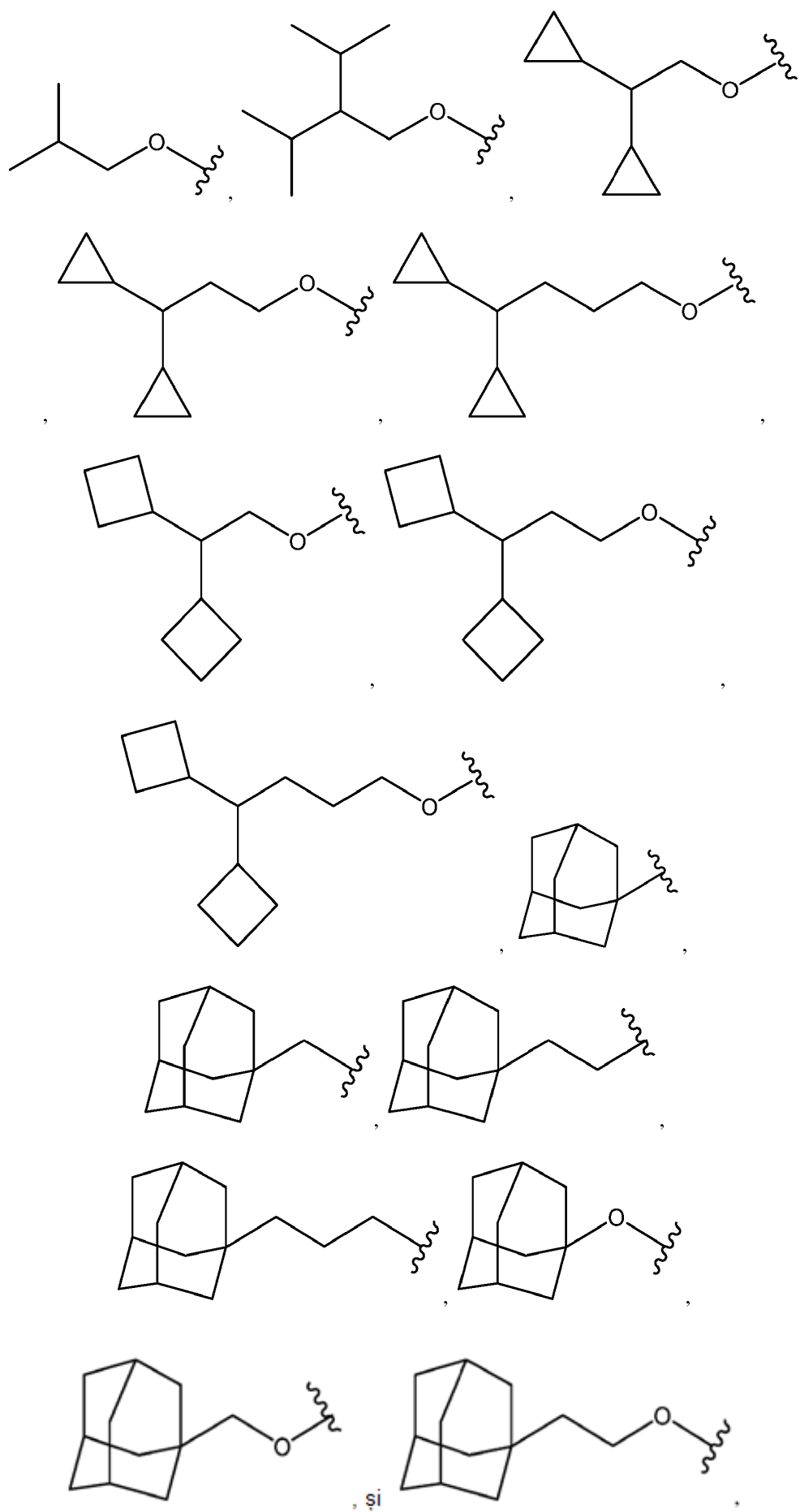
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

142. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 138, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre









în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

143. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 142, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

144. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 143, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

145. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 144, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu.

146. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 144, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen.

147. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 144, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

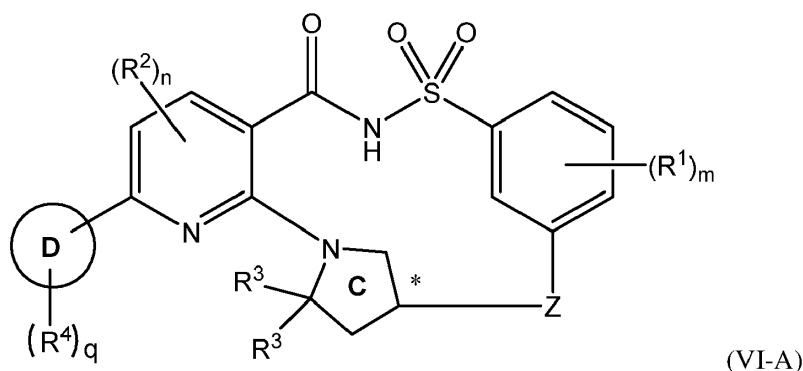
- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este deuteriu.

148. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 144, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

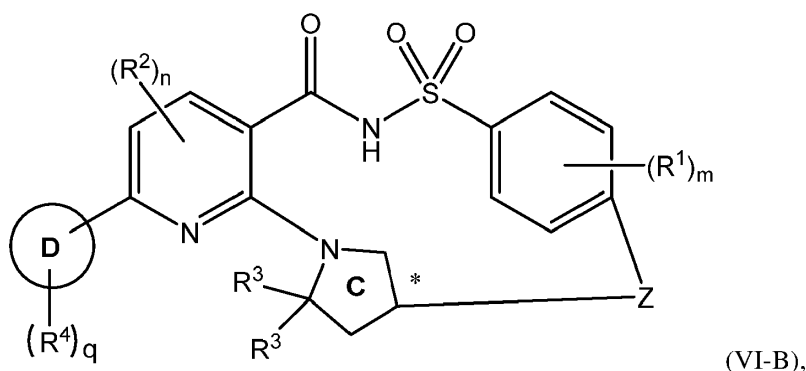
- r este 3 sau 4; și
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen.

149. Compusul din oricare dintre realizările 130 până la 148, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

150. Compusul din realizarea 1, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula I este un compus cu Formula VI-A sau VI-B:



sau



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 3, 4, sau 5;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b-$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

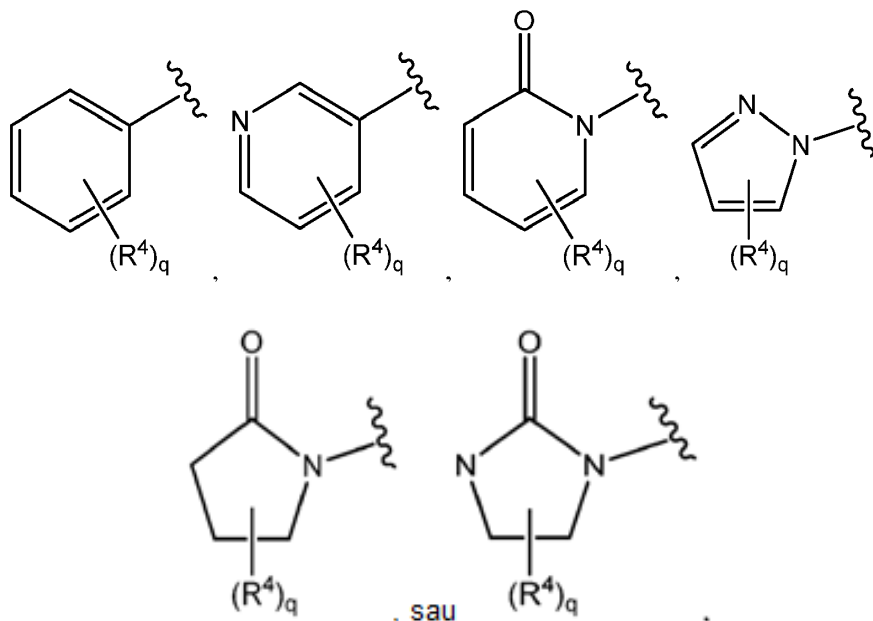
151. Compusul din realizarea 150, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

152. Compusul din realizarea 150 sau 151, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

153. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 152, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

154. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 152, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

155. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 152, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

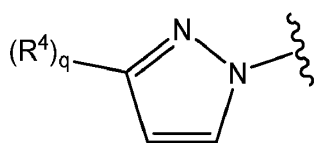


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

156. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 152, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

157. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 156, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un

heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:

- fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
- fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

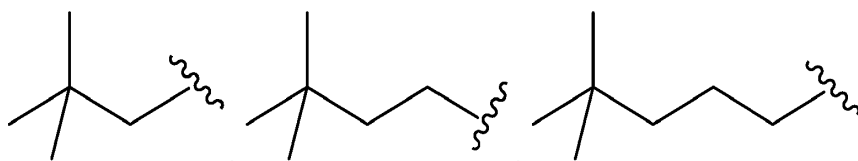
158. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 156, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

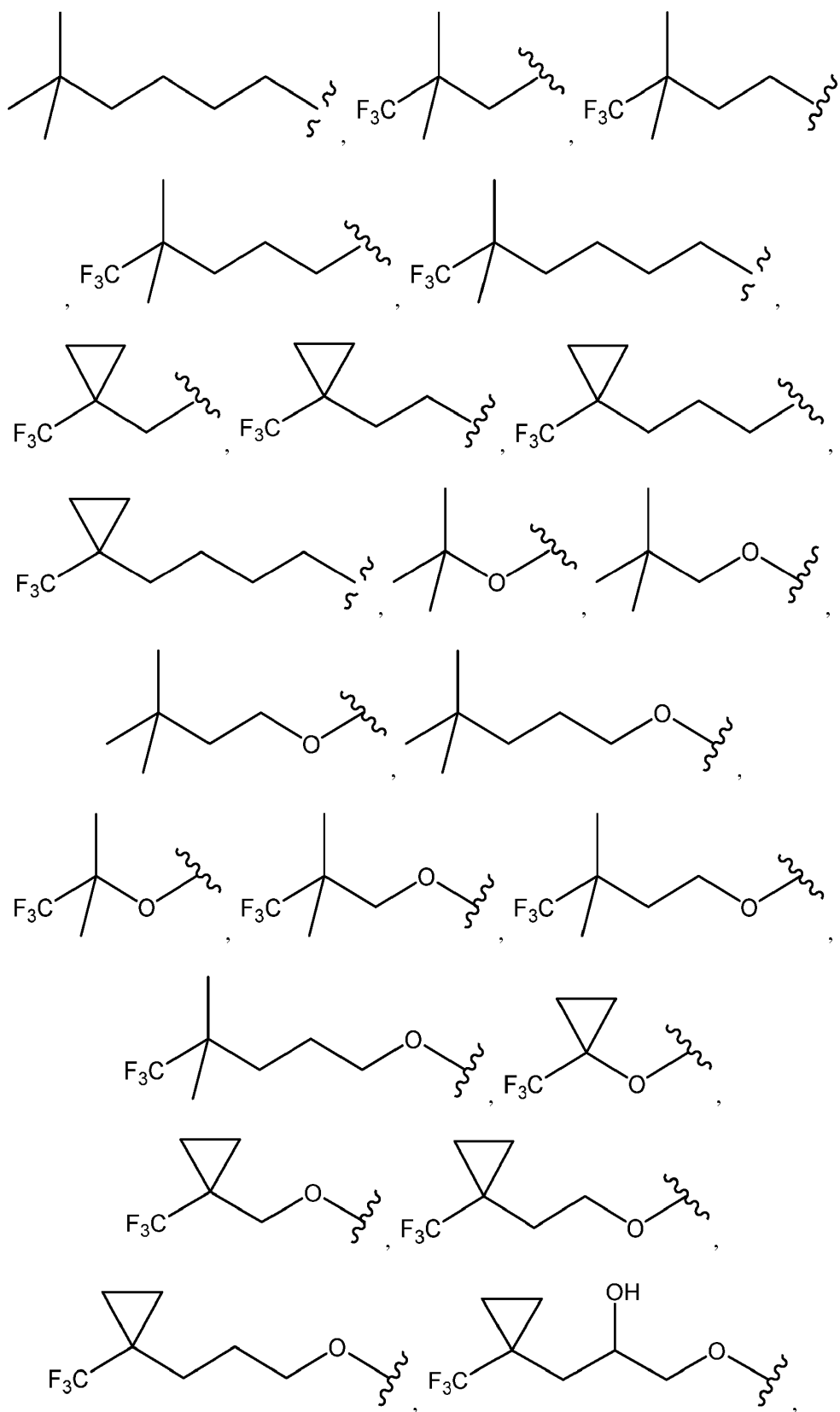
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

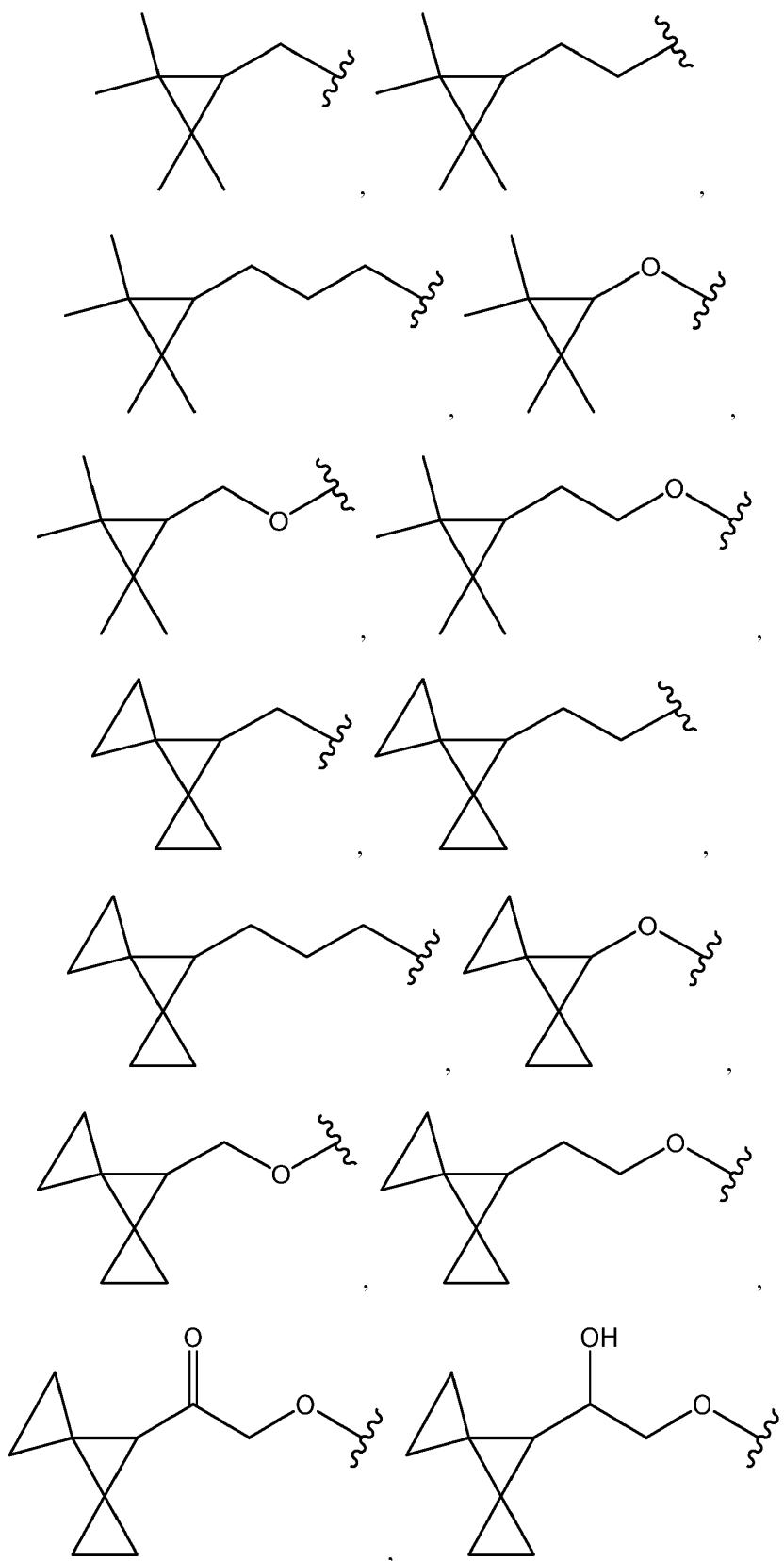
159. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 156, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

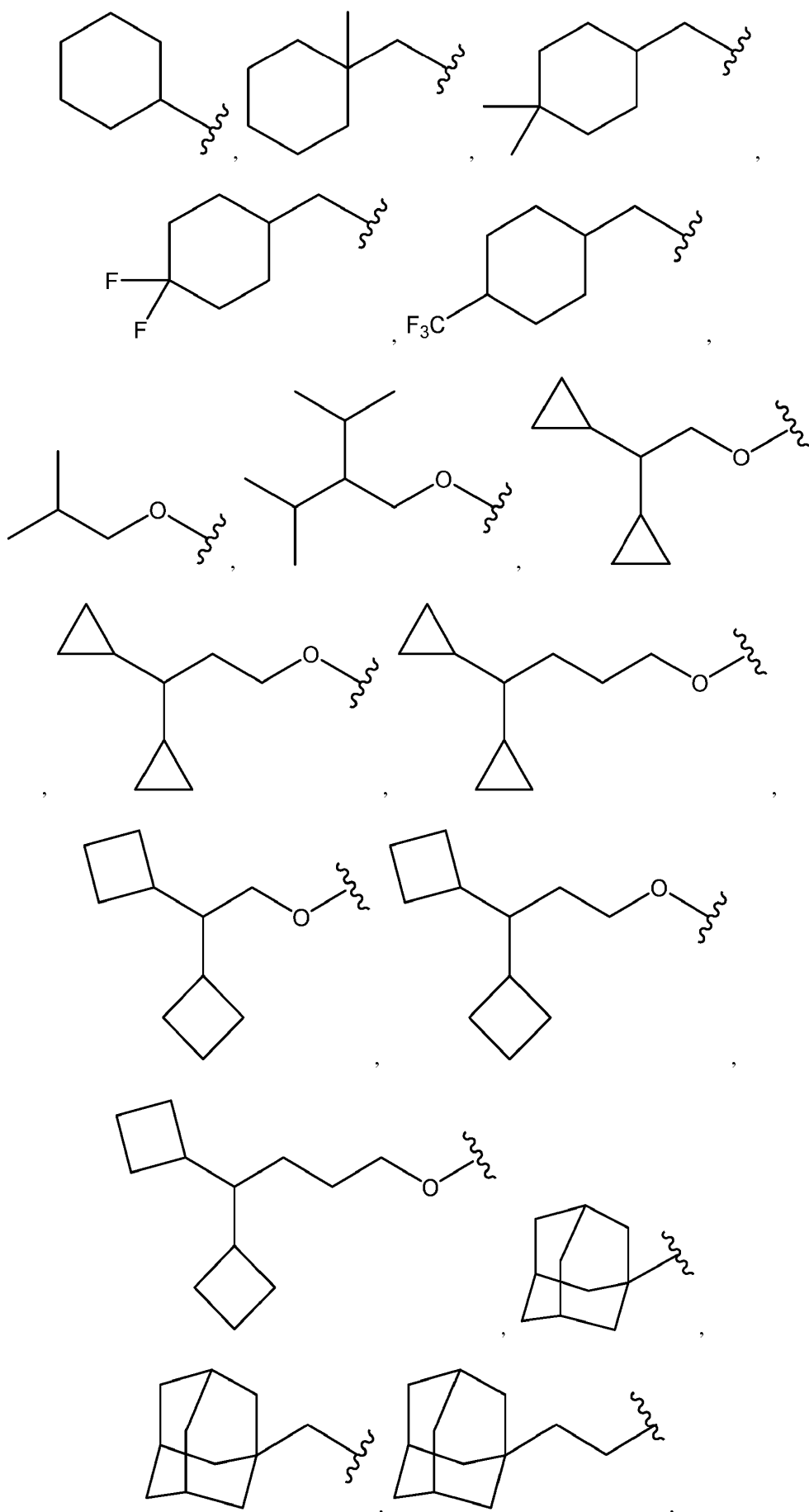
- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

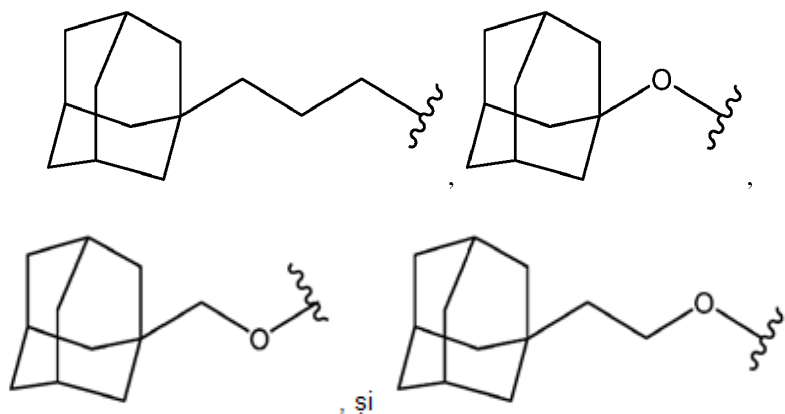
160. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 156, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre











în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

161. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 160, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

162. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 161, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

163. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 162, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

164. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 162, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și metil.

165. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 162, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$ și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z , în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu; și
 - fiecare R^b este hidrogen.

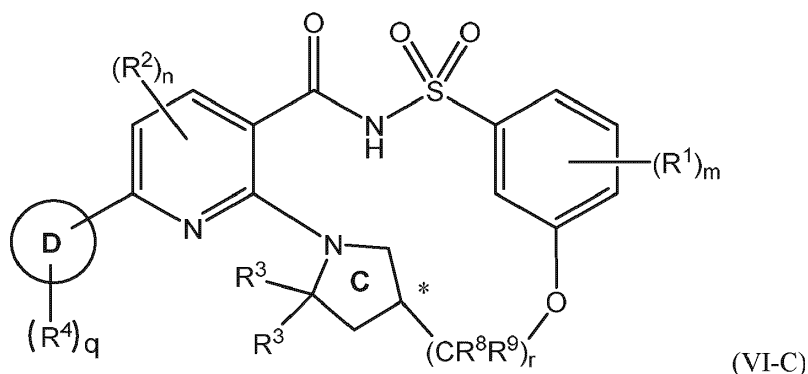
166. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 162, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:

- r este 3, 4, sau 5;

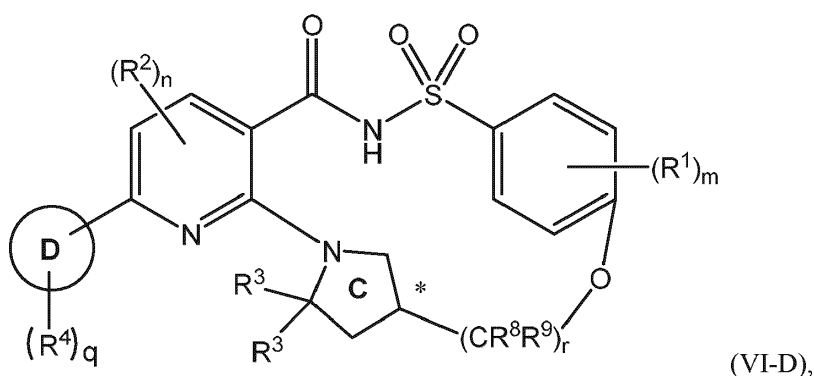
- fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, $-O-$, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

167. Compusul din oricare dintre realizările 150 până la 166, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

168. Compusul din realizarea 39, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care compusul cu Formula (III-A) sau (III-B) este un compus cu Formula VI-C sau VI-D:



sau



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care

un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:

- fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
- fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
- fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1 sau 2;
- r este 3 sau 4; și
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

169. Compusul din realizarea 168, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 .

170. Compusul din realizarea 169 sau 169, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^8 și R^9 este H.

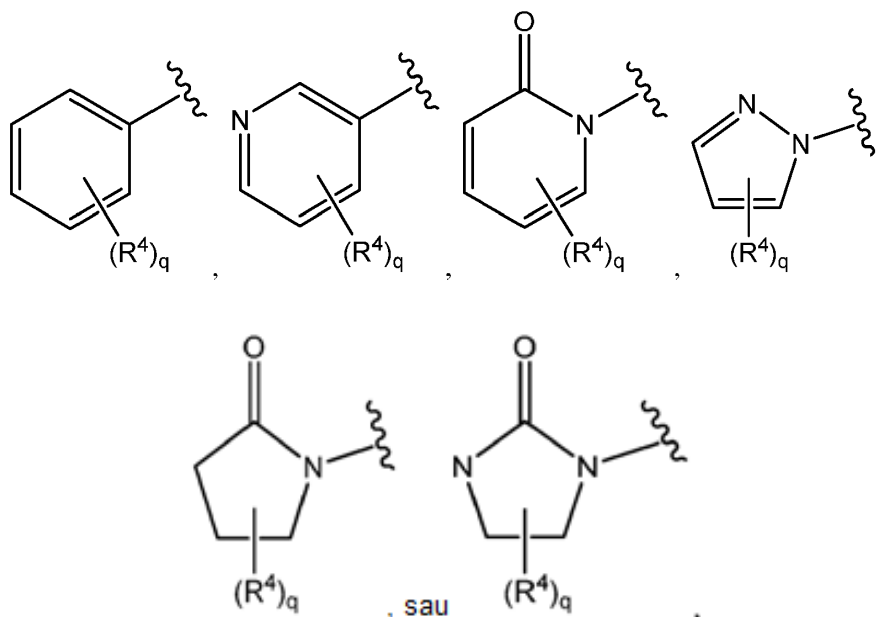
171. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 170, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^1 este ales în mod independent dintre deuteriu, grupări alchil C_1-C_2 , și o grupare hidroxil, și m este 0 sau 1.

172. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 171, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care n este 0.

173. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 172, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este un inel heteroaril cu 5 membri substituit cu $(R^4)_q$.

174. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 172, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inel D este un inel pirazolil substituit cu $(R^4)_q$.

175. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 172, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este

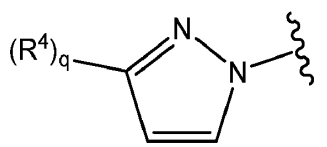


în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

176. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 172, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care inelul D este



în care



indică punctul de atașare al inelului D la inelul B .

177. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 172, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a-$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_3-5 sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

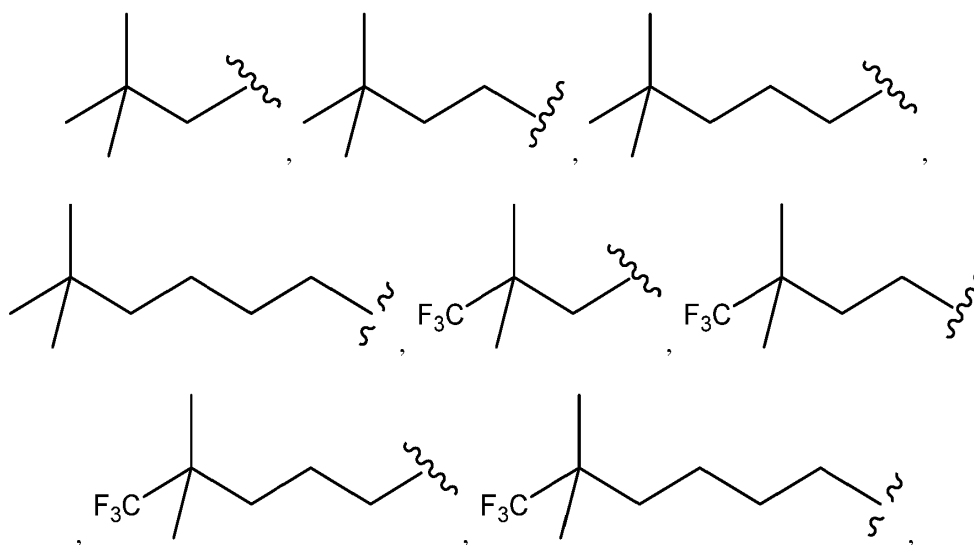
178. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 176, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-(Y)_k-R^7$, în care:

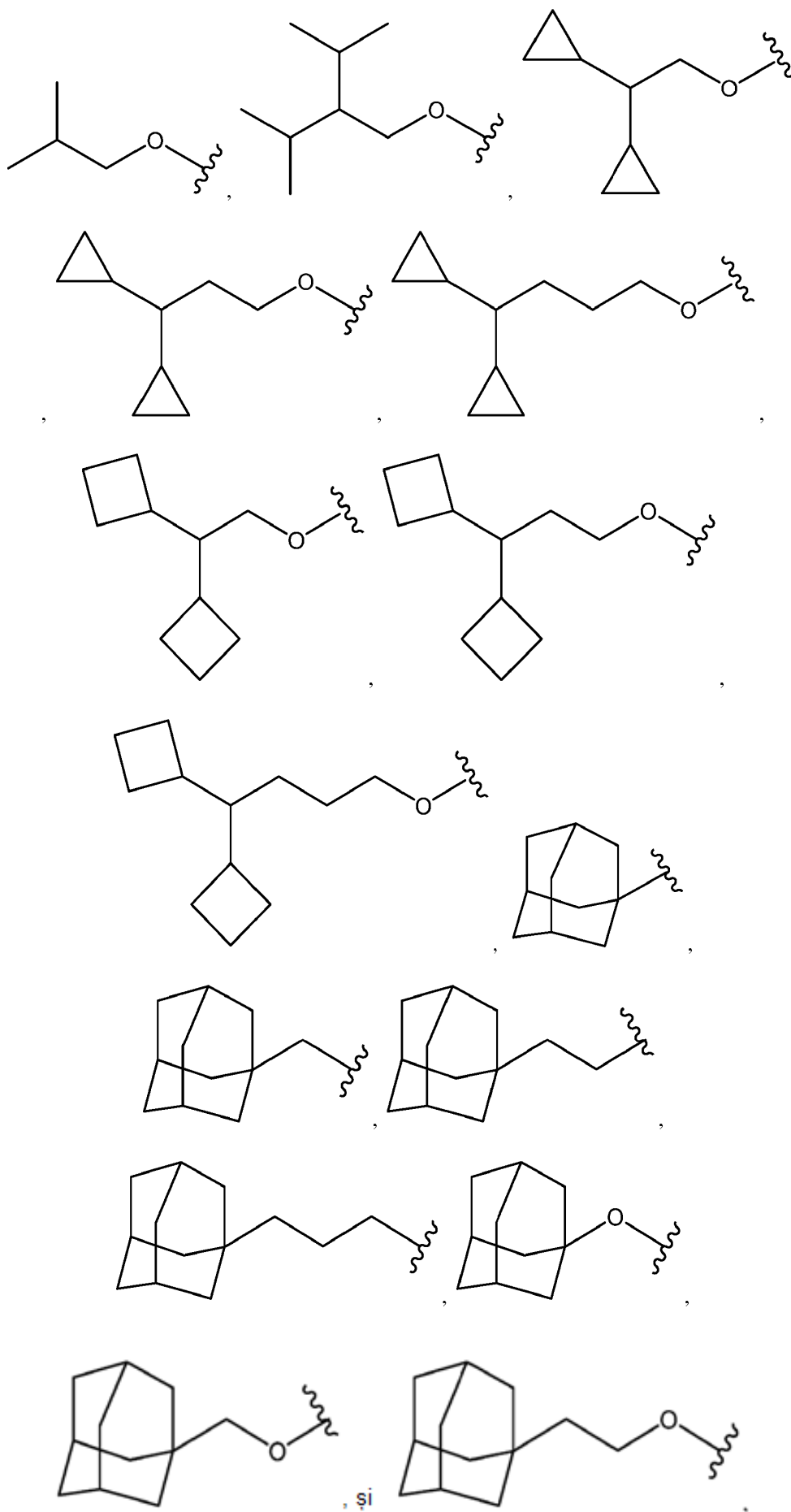
- k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_3-5 , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} ;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

179. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 176, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre o grupare oxo sau grupări $-O-(Y)_k-R^7$, în care:

- k este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5;
- fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, deuteriu, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
- R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni.

180. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 176, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care fiecare R^4 este ales în mod independent dintre





în care



indică punctul de atașare al R^4 la inelul D.

181. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 180, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care k este 3, 4, 5, sau 6.

182. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 181, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care q este 1.

183. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 182, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen și deuteriu.

184. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 182, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen.

185. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 182, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3, 4, sau 5; și
 - fiecare R^8 și R^9 este deuteriu.

186. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 182, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- r este 3 sau 4; și
 - fiecare R^8 și R^9 este hidrogen.

187. Compusul din oricare dintre realizările 168 până la 186, în care fiecare R^3 este în mod independent CD_3 .

188. Compusul din oricare dintre realizările 39-57, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care carbonul denumit prin * cu Formula (II-A) sau (III-A) are stereochemie S, și în care carbonul denumit prin * cu Formula (II-B) sau (III-B) are stereochemie R.

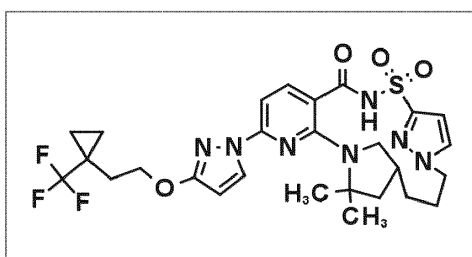
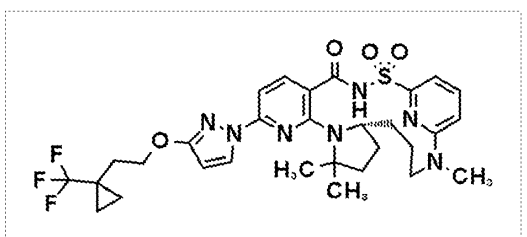
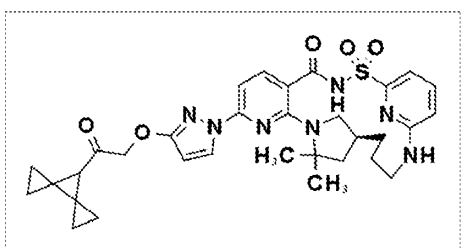
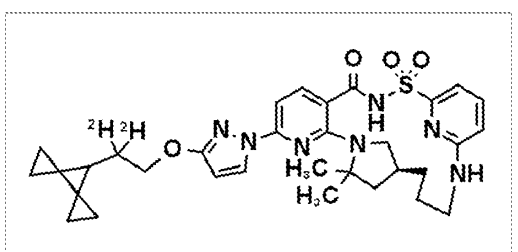
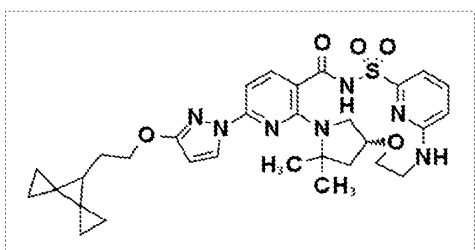
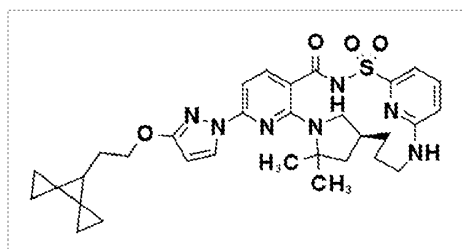
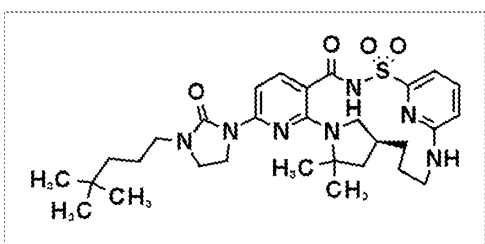
189. Compusul din oricare dintre realizările 58-187, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care carbonul denumit prin * al oricăroră din Formulele (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D) are stereochemie S.

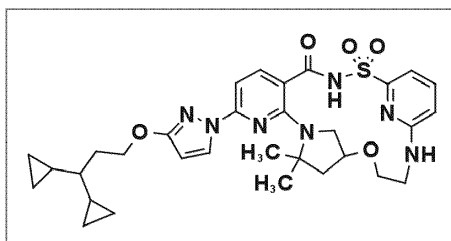
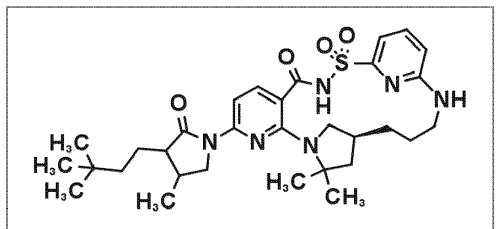
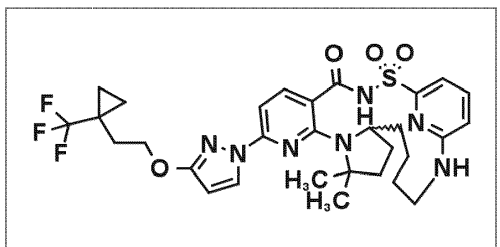
190. Compusul din oricare dintre realizările 58-187, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care carbonul denumit prin * al oricăroră din Formulele (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V-A), (V-B), (VI-A), (VI-B), (VI-C), și (VI-D) are stereochemie R.

191. Un compus ales dintre compușii cu nr. 1-97, 99-261, 264, 265, 268-270, 273-302 reprezentați în Figura 1, săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

192. Un compus ales dintre compușii cu nr. 304-309 reprezentați în Figura 1, săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

193. Un compus selectat dintre:

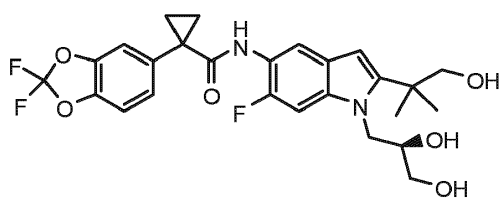




săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, și derivați deuterati ai oricăroră dintre cei anteriori.

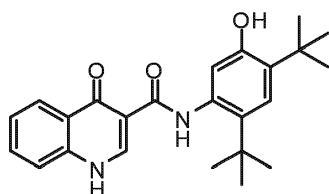
194. O compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un compus ales dintre compușii din oricare dintre realizările 39-191, o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

(a) Compusul II:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;

(b) Compusul III:



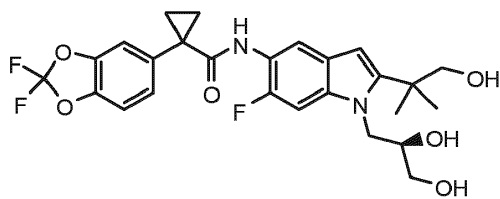
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; și

(c) un purtător acceptabil farmaceutic.

195. Un compus din oricare dintre realizările 39 până la 191 sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu realizarea 194 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a compusului din oricare dintre realizările 39 până la 191 sau a compoziției farmaceutice în conformitate cu realizarea 194.

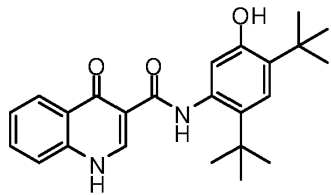
196. Cel puțin un compus ales dintre compușii din oricare dintre realizările 39-191, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, și opțional unul sau mai mulți dintre:

(a) Compusul II:



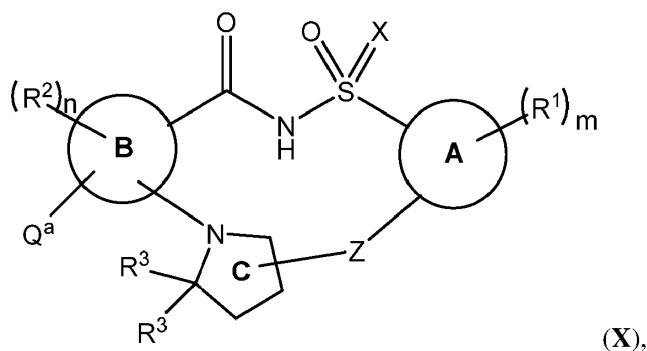
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori;

(b) Compusul III:



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori; pentru utilizare în tratarea fibrozei chistice.

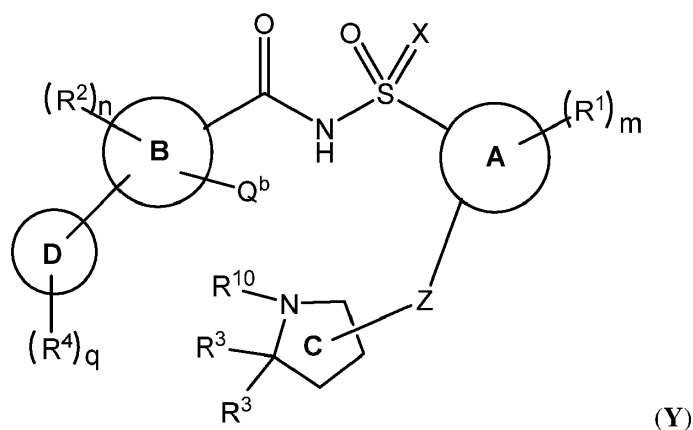
197. Un compus cu Formula (X):



o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- Q^a este un halogen;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul B este un inel piridinil;
- X este O, NH, sau un N(alchil C_1-C_4);
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, -O-, și grupări -NR^b-, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

198. Un compus cu Formula (Y):

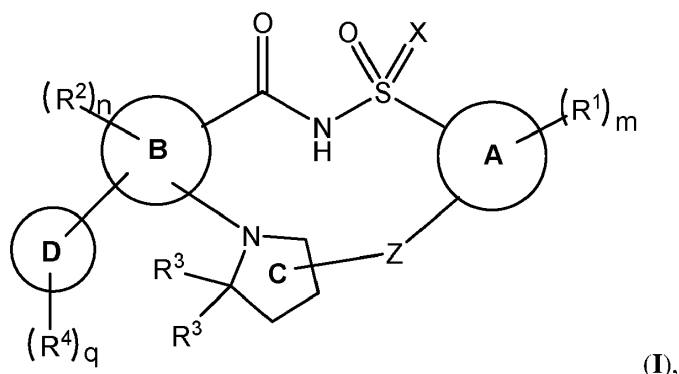


o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- Q^b este un halogen;
- R^{10} este hidrogen sau o grupare de protecție;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul B este un inel piridinil;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- X este O, NH, sau un N(alchil C_1-C_4);
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, -O-, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
- q este 1, 2, 3 sau 4; și
- Z este un liant divalent cu formula $(L)_r$, în care:
 - r este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări $C(R^8)(R^9)$, -O-, și grupări $-NR^b$, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil

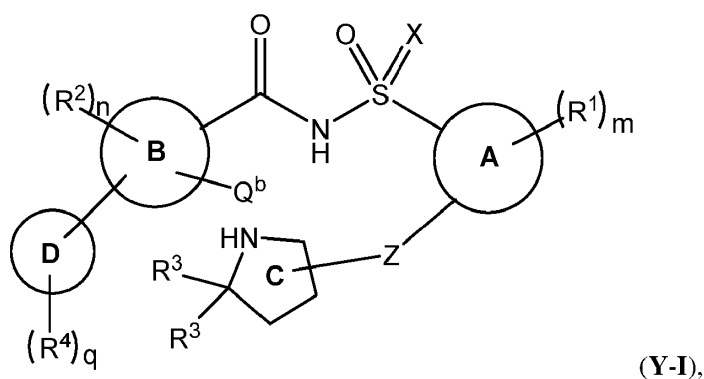
- C_1-C_2 ; și
- o fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

199. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (I):



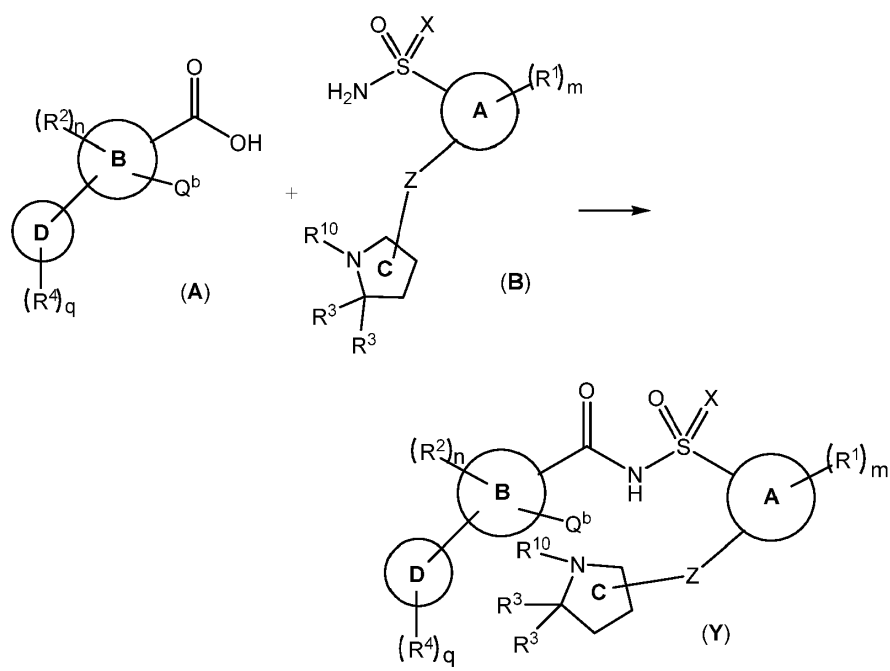
o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăra dintre cei anteriori, cuprinzând

cuplarea grupării NH a inelului C și a grupării Q^b a inelului B într-un compus cu Formula (Y-I):



o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăra dintre cei anteriori, în care:

- Q^b este un halogen;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul B este un inel piridinil;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- X este O, NH, sau un N(alchil C_1-C_4);
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; în care:
 - o k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - o fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, -O-, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare



și

opțional deprotejarea grupării de protecție N a inelului C cu Formula **(Y)**, în care

Q^b este un halogen;

R^{10} cu Formula **(Y)** este hidrogen sau o grupare de protecție N;

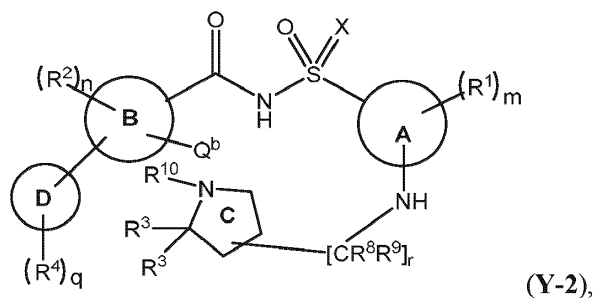
R^{10} cu Formula **(B)** este o grupare de protecție N, și

inelul A, inelul B, Inelul D, X, R^1 , m, R^2 , n, R^3 , R^4 , q, Z, R^{10} , și variabilele de aici sunt cum s-au enumerat în realizarea 39.

202. Metoda din realizarea 201, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula **(A)**, a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula **(B)**, cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, este efectuată în prezența unei baze.

203. Metoda din realizarea 201, în care respectiva punere în reacție a unui compus cu Formula **(A)**, a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula **(B)**, cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula **(A)**, a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula **(B)**, cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în prezența unei baze.

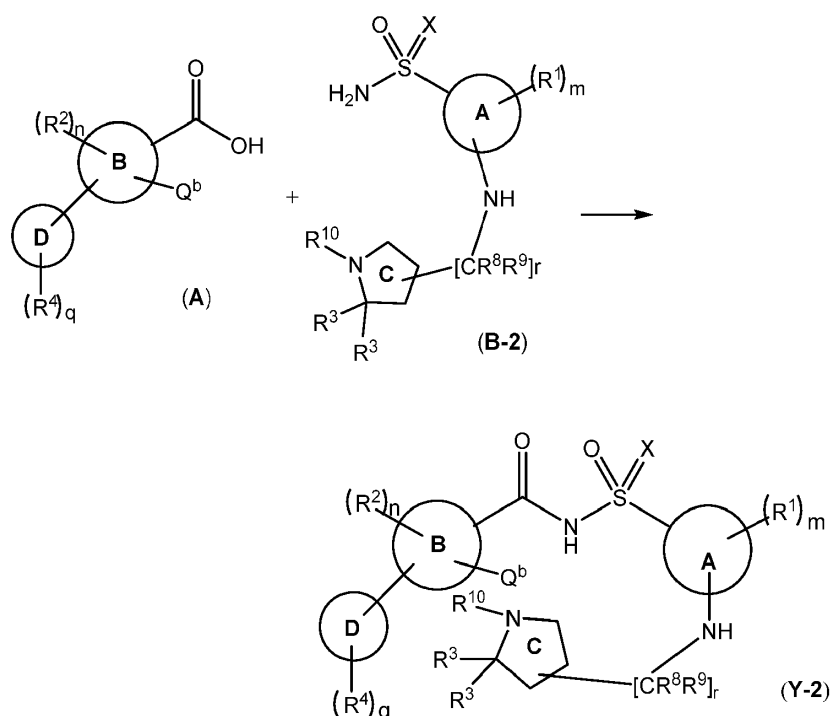
204. O metodă de preparare a unui compus cu Formula **(Y-2)**:



o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în care:

- Q^b este un halogen;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;

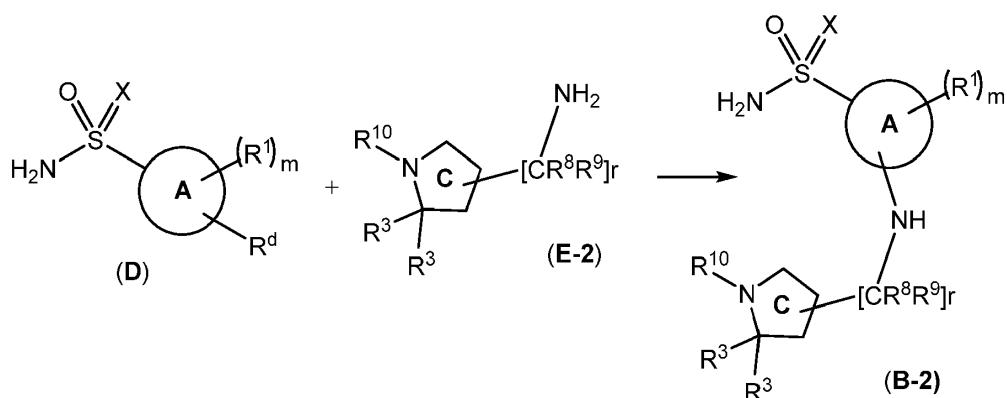
- inelul B este un inel piridinil;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- X este O, NH, sau un N(alchil C₁-C₄);
- fiecare R¹ este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R² este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R³ este metil;
- fiecare R⁴ este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări -(Y)_k-R⁷, sau opțional doi R⁴, împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări C(R⁵)(R⁶), -O-, și grupări -NR^a-, în care un heteroatom în -(Y)_k-R⁷ nu este legat la un alt heteroatom în -(Y)_k-R⁷, în care:
 - fiecare R⁵ și R⁶ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C₁-C₄, și grupări cicloalchil C₃₋₅, sau R⁵ și R⁶ pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C₃₋₅ sau oxo;
 - fiecare dintre R⁵ și R⁶ este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂; și
 - R⁷ este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C₃-C₁₀ substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni;
- q este 1, 2, 3 sau 4;
- r este 1, 2, 3, 4 sau 5;
- fiecare R⁸ și R⁹ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări alchil C₁-C₂, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
- R¹⁰ este hidrogen sau o grupare de protecție; cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, pentru a forma compusul menționat cu Formula (Y-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:



205. Metoda din realizarea 204, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, este efectuată în prezența unei baze.

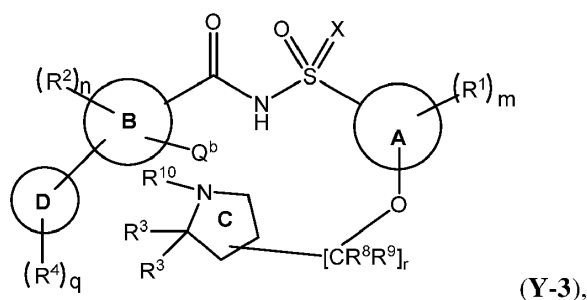
206. Metoda din realizarea 205, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în prezența unei baze.

207. Metoda din oricare dintre realizările 204-206, cuprinzând în plus punerea în reacție a unui compus cu Formula (D), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (E-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, pentru a forma respectivul compus cu Formula (B-2), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:

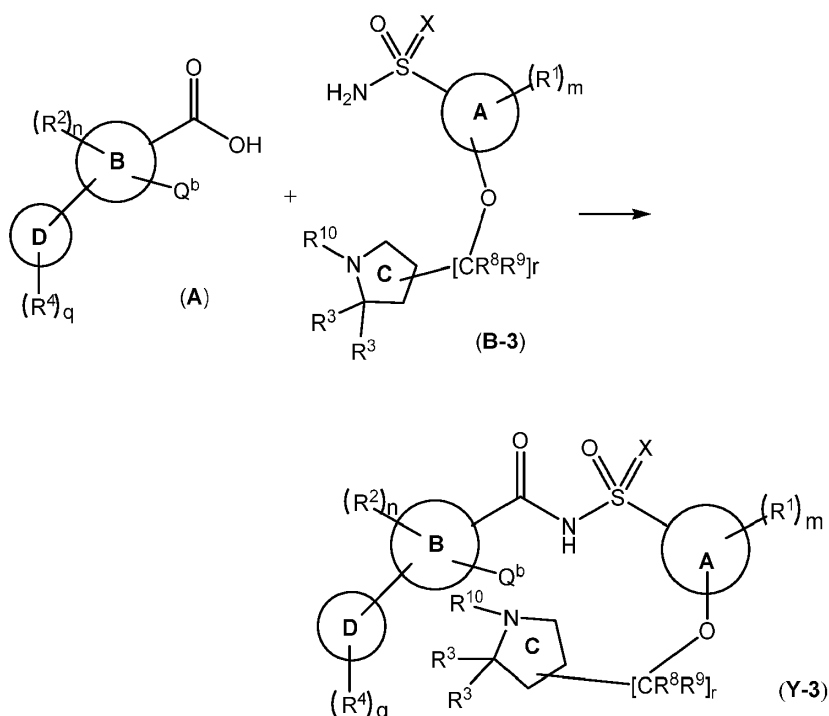


în care R^d este un halogen.

208. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (Y-3):



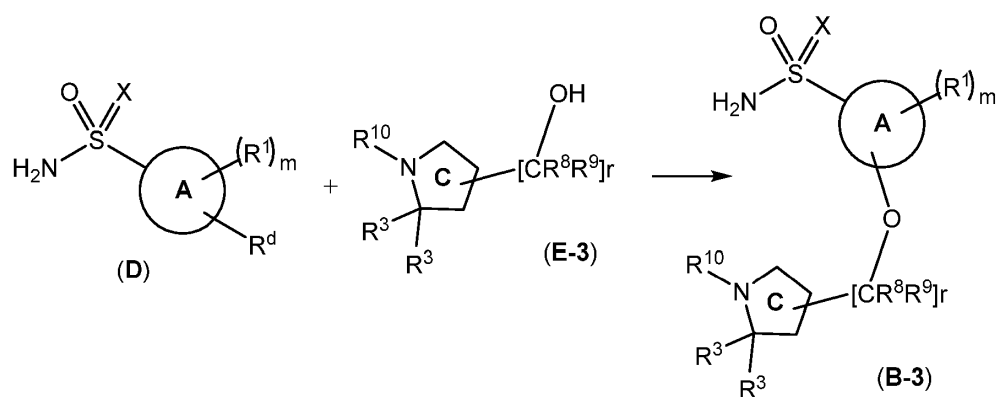
o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-3), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, pentru a forma respectivul compus cu Formula (Y-3), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:



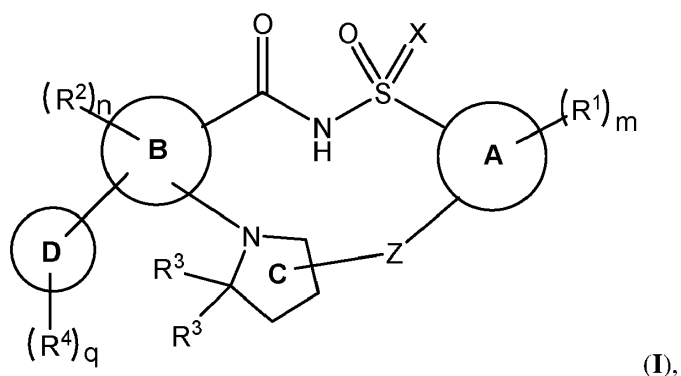
209. Metoda din realizarea 208 în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-3), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, este efectuată în prezența unei baze.

210. Metoda din realizarea 208, în care respectiva punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (B-3), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cuprinde punerea în reacție a unui compus cu Formula (A), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un reactiv de cuplare și ulterior cu un compus cu Formula (B-3), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, în prezența unei baze.

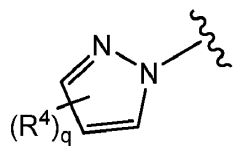
211. Metoda din oricare dintre realizările 208-210, cuprinzând în plus punerea în reacție a unui compus cu Formula (D), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (E-3), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori, pentru a forma respectivul compus cu Formula (B-3), o sare a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori:



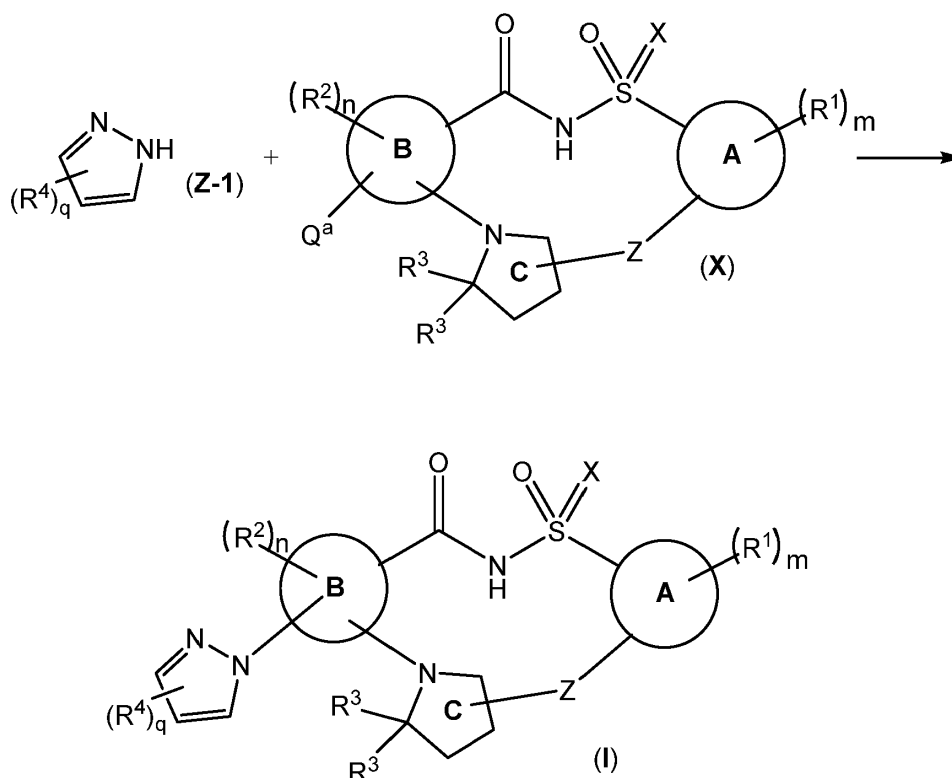
212. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (I)



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăra dintre cei anteriori, în care inelul D este



cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (X), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăra dintre cei anteriori, cu un compus cu Formula (Z-1), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăra dintre cei anteriori:



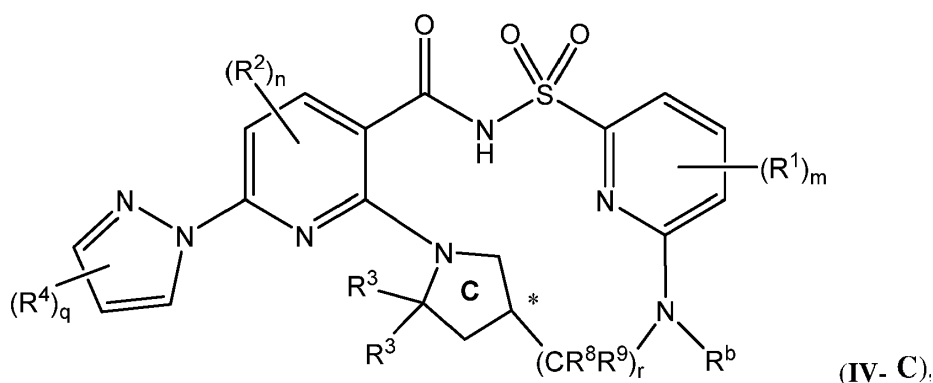
în care:

- Q^a este un halogen;
- inelul A este un fenil, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- inelul B este un inel piridinil;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- X este O, NH, sau un N(alchil C1-C4);
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
- fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări alcoxil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări haloalcoxil C₁-C₂, halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
- n este 0, 1, sau 2;
- fiecare R^3 este metil;
- fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomii) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări C(R^5)(R^6), -O-, și grupări -NR^a-, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C₁-C₄, și grupări cicloalchil C₃₋₅, sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C₃₋₅ sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C₃-C₁₀

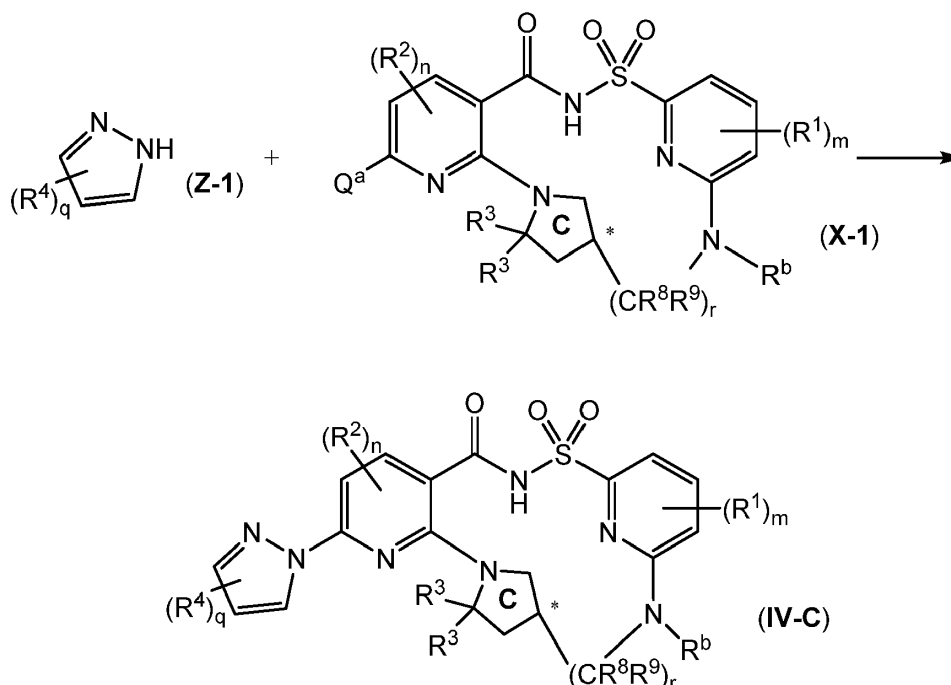
substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C₁-C₂, grupări haloalchil C₁-C₂, și halogeni;

- q este 1, 2, 3 sau 4; și
- Z este un liant divalent cu formula (L)_r, în care:
 - r este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare L este ales în mod independent dintre grupări C(R⁸)(R⁹), -O-, și grupări -NR^b-, în care un heteroatom în Z nu este legat la un alt heteroatom în Z, în care:
 - fiecare R⁸ și R⁹ este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări haloalchil C₁-C₂, grupări alchil C₁-C₂, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C₁-C₂, și grupări haloalcoxil C₁-C₂; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C₁-C₂.

213. O metodă de preparare a unui compus cu Formula (IV-C):



o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori cuprinzând punerea în reacție a unui compus cu Formula (X-1), a unei săruri a acestuia, sau a unui derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori cu un compus cu Formula (Z-1), cu o sare a acestuia, sau cu un derivat deuterat al oricăroră dintre cei anteriori



în care:

- Q^a este un halogen;
- carbonul denumit prin * are stereochimie S sau stereochimie R;
- inelul D este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5 membri, un inel heterociclic cu 6 membri, un inel

- heteroaril cu 5 membri, sau un inel heteroaril cu 6 membri;
- fiecare R^1 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
 - m este 0, 1, 2, 3, sau 4;
 - fiecare R^2 este ales în mod independent dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări alcoxil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , grupări haloalcoxil C_1-C_2 , halogeni, o grupare ciano, și o grupare hidroxil;
 - n este 0, 1, sau 2;
 - fiecare R^3 este metil;
 - fiecare R^4 este ales în mod independent dintre halogeni, o grupare oxo, o grupare hidroxil, o grupare ciano, și grupări $-(Y)_k-R^7$, sau opțional doi R^4 , împreună cu atomul(atomi) la care ei sunt atașați, formează un inel cicloalchil sau heterociclic cu 5-6 membri care este substituit opțional și independent cu una sau mai multe grupări alese dintre halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 , în care:
 - k este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6;
 - fiecare Y este ales în mod independent dintre grupări $C(R^5)(R^6)$, $-O-$, și grupări $-NR^a$, în care un heteroatom în $-(Y)_k-R^7$ nu este legat la un alt heteroatom în $-(Y)_k-R^7$, în care:
 - fiecare R^5 și R^6 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, o grupare hidroxil, grupări alchil C_1-C_4 , și grupări cicloalchil C_{3-5} , sau R^5 și R^6 pe același carbon formează împreună o grupare cicloalchil C_{3-5} sau oxo;
 - fiecare dintre R^5 și R^6 este substituit opțional independent cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , halogeni, o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^a este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 ; și
 - R^7 este ales dintre hidrogen, halogeni, o grupare ciano, și grupări cicloalchil C_3-C_{10} substituit opțional cu una sau mai multe grupări alese dintre grupări alchil C_1-C_2 , grupări haloalchil C_1-C_2 , și halogeni;
 - q este 1 sau 2;
 - r este 3 sau 4;
 - fiecare R^8 și R^9 este ales în mod independent dintre hidrogen, halogeni, grupări alchil C_1-C_2 , o grupare hidroxil, grupări alcoxil C_1-C_2 , și grupări haloalcoxil C_1-C_2 ; și
 - fiecare R^b este ales în mod independent dintre hidrogen și grupări alchil C_1-C_2 .

214. Compusul din oricare dintre realizările 39-190, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

215. Compusul din realizarea 214, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

216. Compusul din realizarea 215, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

217. Compusul din realizarea 191, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

218. Compusul din realizarea 217, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

219. Compusul din realizarea 218, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

220. Compusul din realizarea 192, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

221. Compusul din realizarea 220, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

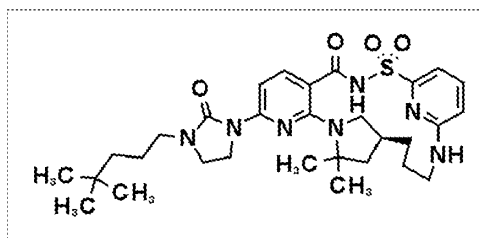
222. Compusul din realizarea 221, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

223. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

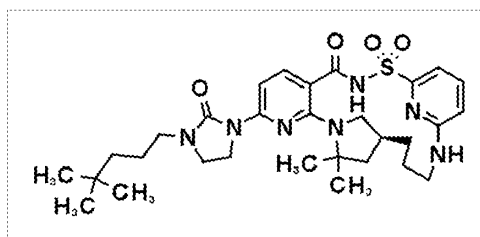
224. Compusul din realizarea 223, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

225. Compusul din realizarea 224, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

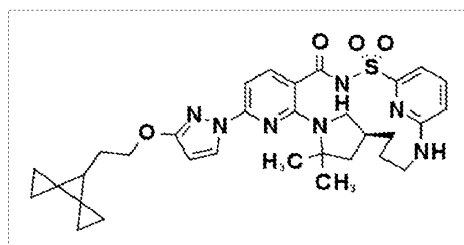
226. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



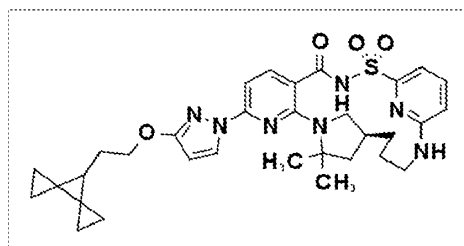
227. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



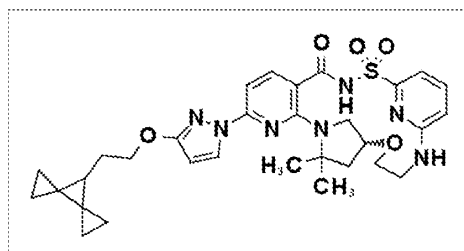
228. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



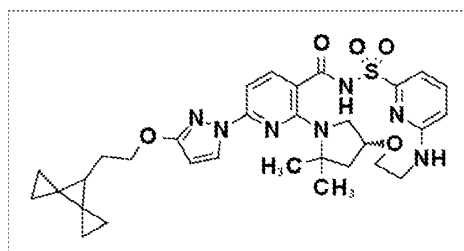
229. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



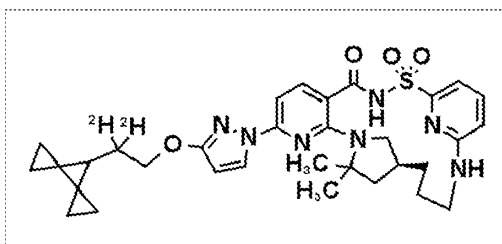
230. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



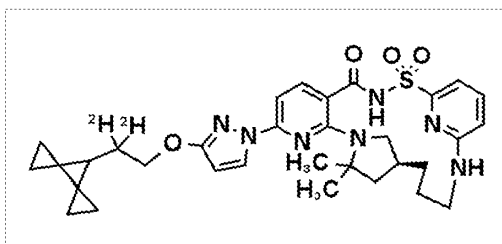
231. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



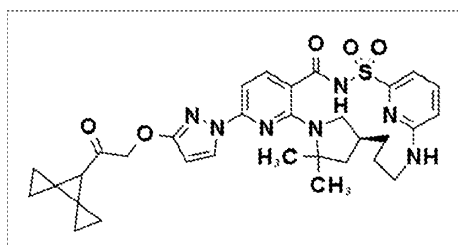
232. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



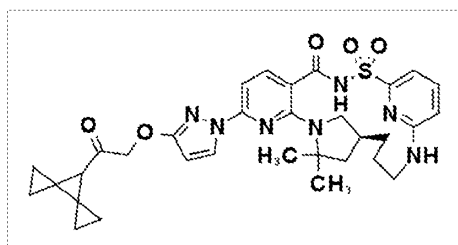
233. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



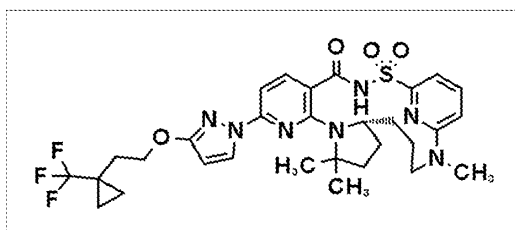
234. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



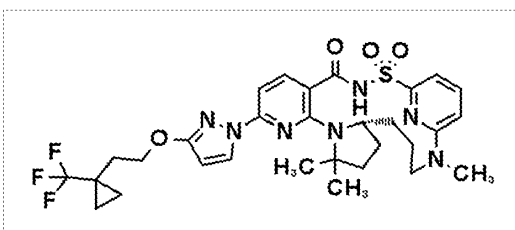
235. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



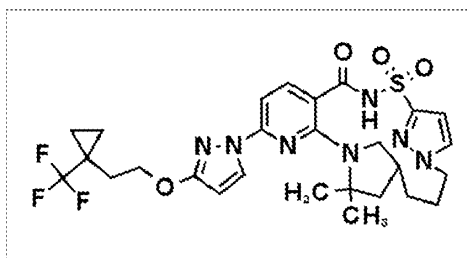
236. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



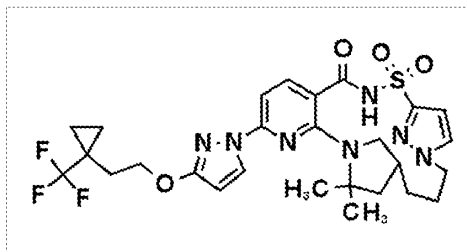
237. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



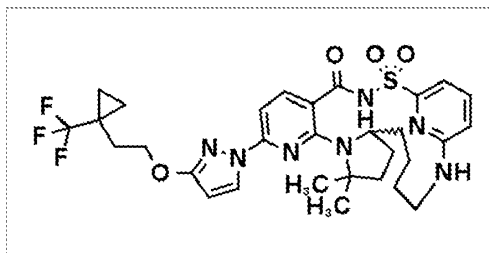
238. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



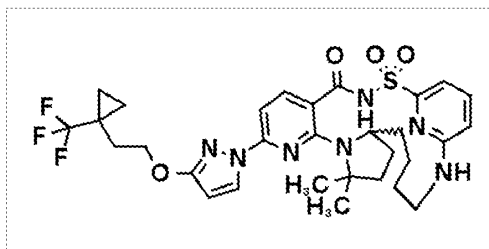
239. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



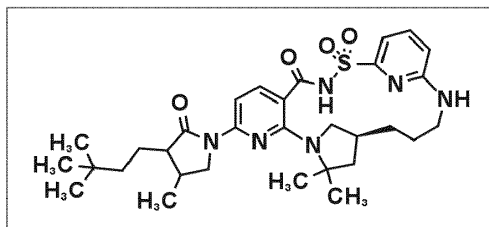
240. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



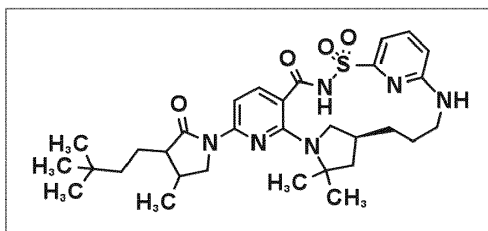
241. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



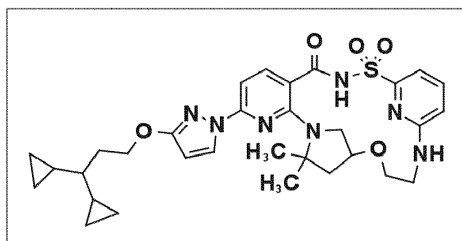
242. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



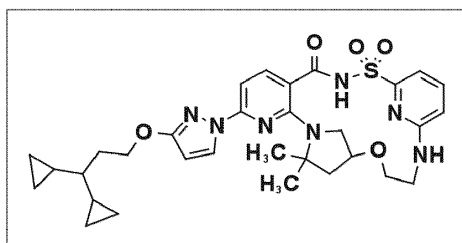
243. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



244. Compusul din realizarea 193, în care compusul este



245. Compusul din realizarea 193, în care compusul este în forma unei săruri de calciu a:



246. Compusul pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice din realizarea 195, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

247. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 246, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

248. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 247, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

249. Un compus din realizarea 192 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din realizarea 192.

250. Un compus din oricare dintre realizările 193 sau 226-245 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din oricare dintre realizările 193 sau 226-245.

251. Compusul pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice din realizarea 249 sau 250, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

252. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 251, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

253. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 252, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

254. Un compus din oricare dintre realizările 39-190 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din oricare dintre realizările 39-190, în care compusul este administrat în combinație cu Compusul III sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un derivat deuterat al acestuia.

255. Un compus din realizarea 191 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din realizarea 191, în care compusul este administrat în combinație cu Compusul III sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un derivat deuterat al acestuia.

256. Un compus din realizarea 192 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din realizarea 192, în care compusul este administrat în combinație cu Compusul III sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un derivat deuterat al acestuia.

257. Un compus din oricare dintre realizările 193 sau 226-245 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din oricare dintre realizările 193 sau 226-245, în care compusul este administrat în combinație cu Compusul III sau cu o sare acceptabilă farmaceutic sau cu un derivat deuterat al acestuia.

258. Compusul pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre realizările 254-257, în care derivatul deuterat al Compusului III este Compusul III-d.

259. Un compus din oricare dintre realizările 39-190 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din oricare dintre realizările 39-190, în care compusul este administrat în combinație cu (a) Compusul II și (b) Compusul III sau cu un derivat deuterat al acestuia.

260. Un compus din realizarea 191 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din realizarea 191, în care compusul este administrat în combinație cu (a) Compusul II și (b) Compusul III sau cu un derivat deuterat al acestuia.

261. Un compus din realizarea 192 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din realizarea 192, în care compusul este administrat în combinație cu (a) Compusul II și (b) Compusul III sau cu un derivat deuterat al acestuia.

262. Un compus din oricare dintre realizările 193 sau 226-245 pentru utilizare într-o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a compusului din oricare dintre realizările 193 sau 226-245, în care compusul este administrat în combinație cu (a) Compusul II și (b) Compusul III sau cu un derivat deuterat al acestuia.

263. Compusul pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre realizările 259-262, în care derivatul deuterat al Compusului III este Compusul III-d.

264. Compusul pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre realizările 254-262, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

265. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 264, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

266. Compusul pentru utilizare într-o metodă din realizarea 265, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

267. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul din realizarea 191 și un purtător acceptabil farmaceutic.

268. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul din realizarea 192 și un purtător acceptabil farmaceutic.

269. O compoziție farmaceutică cuprinzând compusul din oricare dintre realizările 193 sau 226-245 și un purtător acceptabil farmaceutic.

270. Compoziția farmaceutică din oricare dintre realizările 267-269, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

271. Compoziția farmaceutică din realizarea 270, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

272. Compoziția farmaceutică din realizarea 271, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

273. Compoziția farmaceutică din oricare dintre realizările 267-272, cuprinzând în plus Compusul III sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un derivat deuterat al acestuia.

274. Compoziția farmaceutică din realizarea 273, în care derivatul deuterat al Compusului III este Compusul III-d.

275. Compoziția farmaceutică din oricare dintre realizările 267-272, cuprinzând în plus (a) Compusul II și (b) Compusul III sau un derivat deuterat al acestuia.

276. Compoziția farmaceutică din realizarea 275, în care derivatul deuterat al Compusului III este Compusul III-d.

277. Compusul din oricare dintre realizările 39-190 pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice.

278. Compusul din realizarea 191 pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice.

279. Compusul din realizarea 192 pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice.

280. Compusul din oricare dintre realizările 193 sau 226-245 pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice.

281. Compusul pentru utilizare din oricare dintre realizările 277-280, în care compusul este în forma unei săruri acceptabile farmaceutic.

282. Compusul pentru utilizare din realizarea 281, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de sodiu, o sare de calciu, sau o sare de potasiu.

283. Compusul pentru utilizare din realizarea 282, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de calciu.

284. Compusul pentru utilizare din oricare dintre realizările 277-283, în care tratamentul cuprinde în plus administrarea Compusului III.

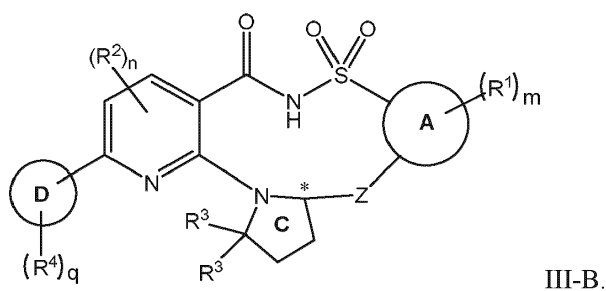
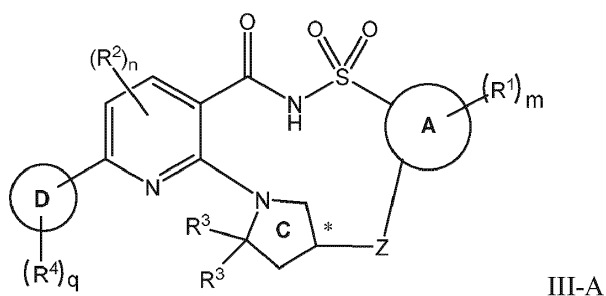
285. Compusul pentru utilizare din oricare dintre realizările 277-283, în care tratamentul cuprinde în plus administrarea Compusului III-d.

286. Compusul pentru utilizare din oricare dintre realizările 277-283, în care tratamentul cuprinde în plus administrare Compusului II și Compusului III.

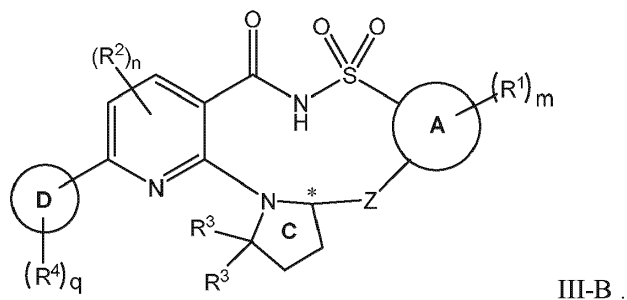
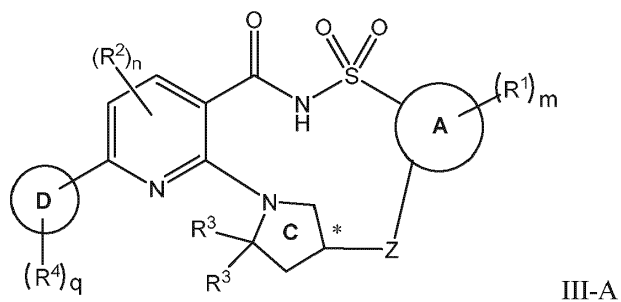
287. Compusul pentru utilizare din oricare dintre realizările 277-283, în care tratamentul cuprinde în plus administrarea Compusului II și Compusului III-d.

Alte realizări includ:

A. un compus cu Formula III-A sau III-B:

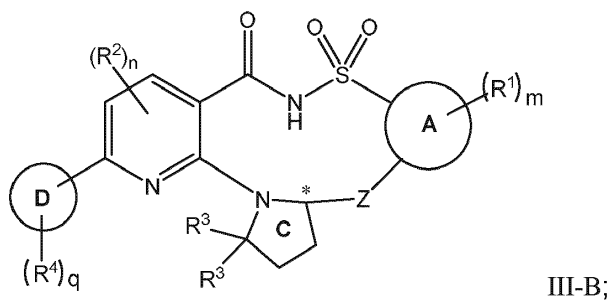
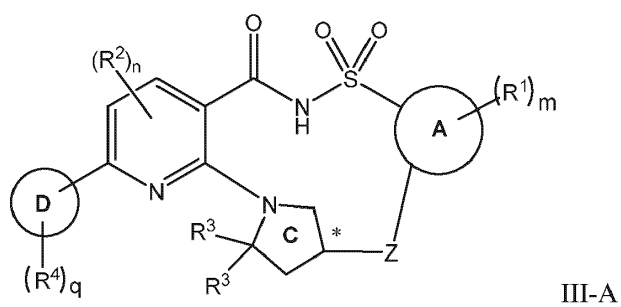


B. o sare acceptabilă farmaceutic a unui compus cu Formula III-A sau III-B



C. o compoziție farmaceutică cuprinzând:

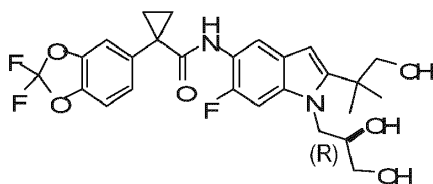
(i) un compus cu Formula III-A sau III-B:



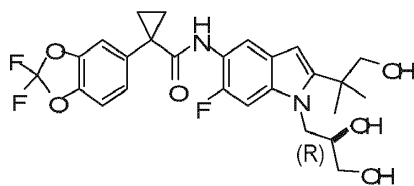
și

(ii) un purtător acceptabil farmaceutic.

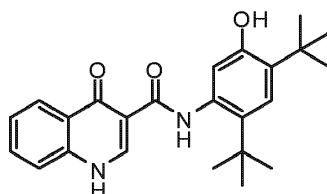
D. Compoziția farmaceutică din realizarea C cuprinzând în plus Compusul II:



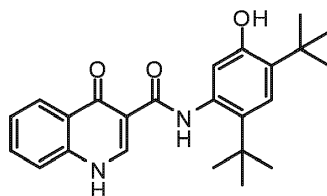
E. Compoziția farmaceutică din realizarea C cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului II:



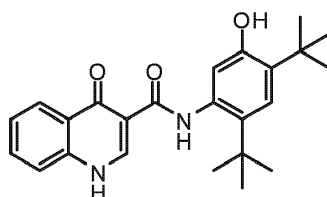
F. Compoziția farmaceutică din realizarea C cuprinzând în plus Compusul III:



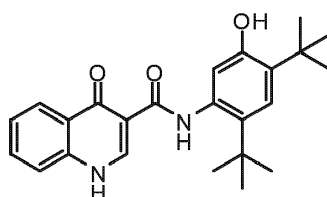
G. Compoziția farmaceutică din realizarea C cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:



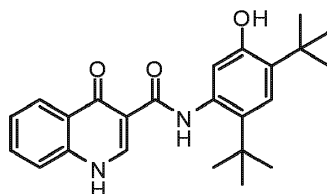
H. Compoziția farmaceutică din realizarea D cuprinzând în plus Compusul III:



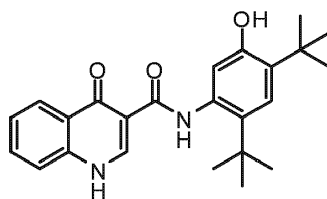
I. Compoziția farmaceutică din realizarea D cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:



J. Compoziția farmaceutică din realizarea E cuprinzând în plus Compusul III:

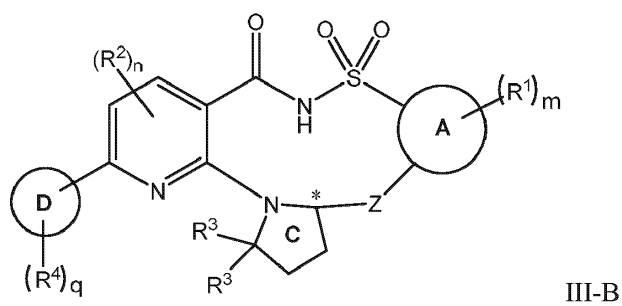
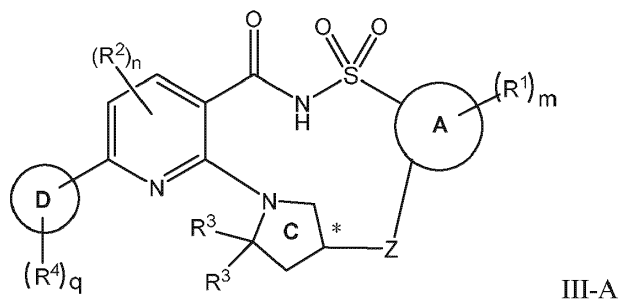


K. Compoziția farmaceutică din realizarea E cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:



L. o compoziție farmaceutică cuprinzând:

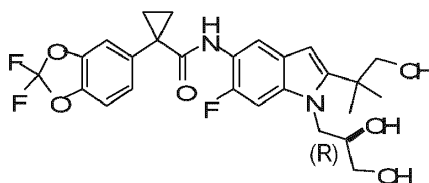
(A) o sare acceptabilă farmaceutic dintr-un compus cu Formula III-A sau III-B



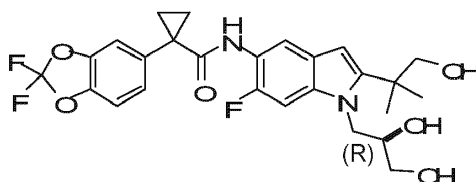
și

(B) un purtător acceptabil farmaceutic.

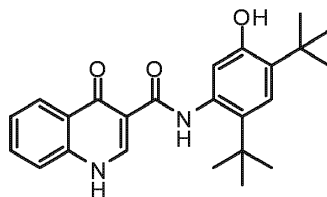
M. Compoziția farmaceutică din realizarea L cuprinzând în plus Compusul II:



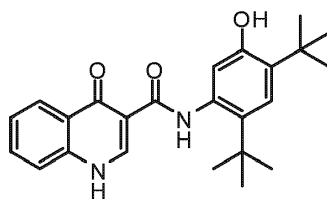
N. Compoziția farmaceutică din realizarea L cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului II:



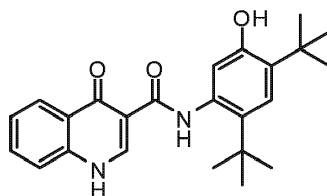
O. Compoziția farmaceutică din realizarea L cuprinzând în plus Compusul III:



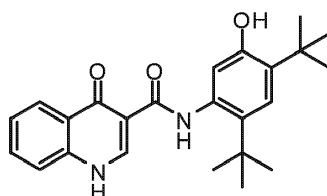
P. Compoziția farmaceutică din realizarea L cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:



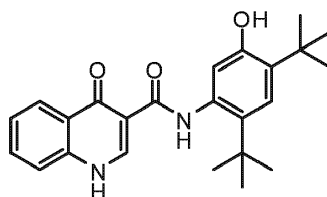
Q. Compoziția farmaceutică din realizarea M cuprinzând în plus Compusul III:



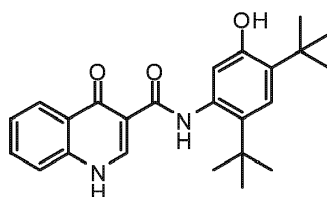
R. Compoziția farmaceutică din realizarea M cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:



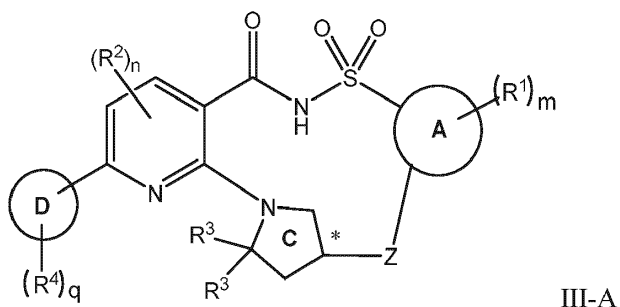
S. Compoziția farmaceutică din realizarea M cuprinzând în plus Compusul III:

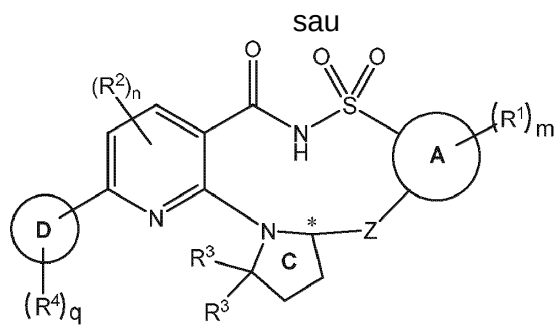


T. Compoziția farmaceutică din realizarea M cuprinzând în plus o sare acceptabilă farmaceutic a Compusului III:

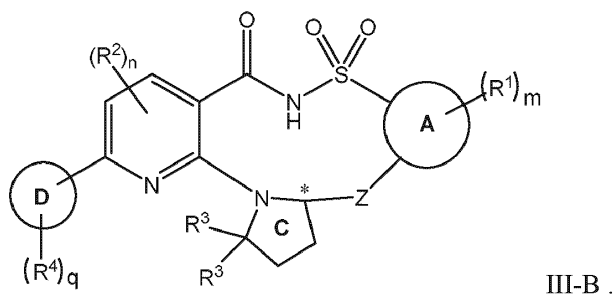
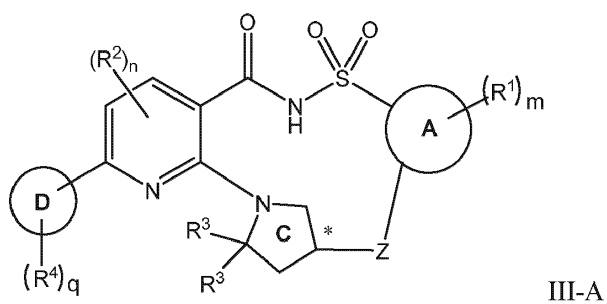


U. O metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de acesta, a unui compus cu Formula III-A sau III-B:



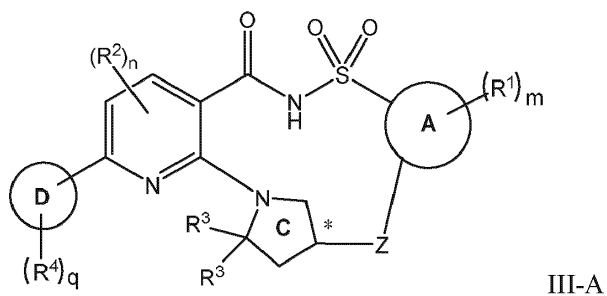


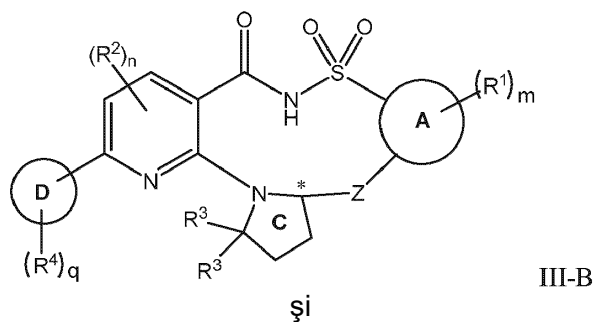
V. o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei săruri acceptabile farmaceutic dintr-un compus cu Formula III-A sau III-B:



W. o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei compoziții farmaceutice cuprinzând:

(A) un compus cu Formula III-A sau III-B

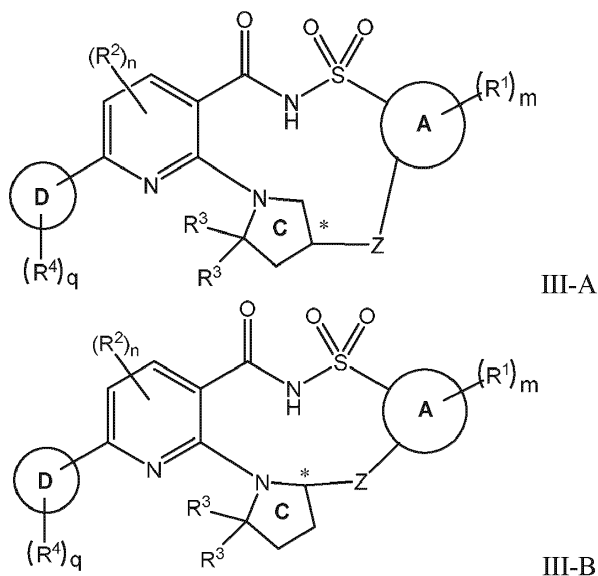




(B) un purtător acceptabil farmaceutic.

X. o metodă de tratare a fibrozei chistice cuprinzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta, a unei compoziții farmaceutice cuprinzând:

o sare acceptabilă farmaceutic dintr-un compus cu Formula III-A sau III-B



și

un purtător acceptabil farmaceutic.

Proceduri experimentale generale

Definițiile anumitor abrevieri pentru Exemplele de mai jos sunt rezumate mai jos:

Boc anhidridă ((Boc)₂O): di-terț-butil dicarbonat

CDI: carbonil diimidazol

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan

DBU: 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă

DCM: diclorometan

DIAD: azodicarboxilat de diizopropil

DIEA (DIPEA; *N,N*-diizopropiletilamină)

DMA: *N,N*-Dimetilacetamidă

DMF: *N,N*-dimetilformamidă

DMSO: dimetil sulfoxid

Et₂O: dietil eter

EtOH: etanol

HATU: 3-oxid hexafluorofosfat de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridiniu

IPA: izopropanol

MeOH: metanol

NMP: *N*-metil-2-pirolidonă

MTBE: metil eter de *terț-butil*

TBS-Cl: clorură de *terț*-butildimetilsilil

TFA: acid trifluoroacetic

THF: tetrahidrofuran)

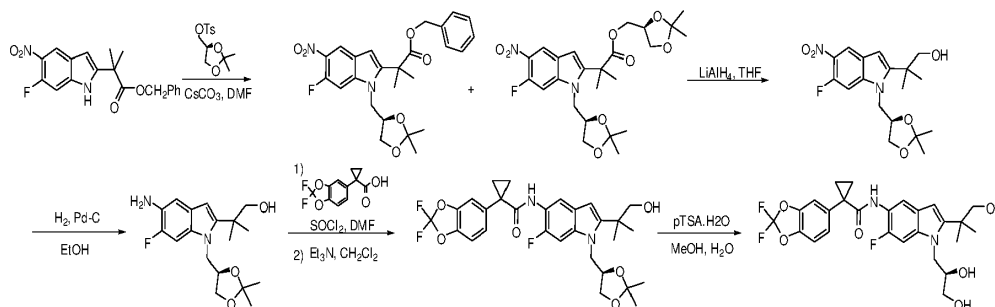
p-TsOH: acid *p*-toluensulfonic

complex TPPO-DIAD: un complex de oxid de trifenilfosfină cu azodicarboxilat de diizopropil

Reactivii și materiile prime au fost obținute din surse comerciale dacă nu se afirmă altfel și au fost utilizate fără purificare. Spectrele RMN ale protonului și carbonului au fost dobândite fie pe un spectrometru FTNMR Bruker Biospin DRX 400 MHz care operează la o frecvență de rezonanță a ^1H și ^{13}C de 400 și 100 MHz respectiv, sau pe un spectrometru RMN 300 MHz. Spectrele unidimensionale ale protonului și carbonului au fost dobândite utilizând o sondă de observare în bandă largă (BBFO) cu rotația mostrei la 20 Hz la o rezoluție digitală de 0,1834 și respectiv 0,9083 Hz/Pt. Toate spectrele de protoni și carbon au fost obținute cu controlul temperaturii la 30°C utilizând secvențe de impuls standard, publicate anterior și parametrii de procesare de rutină. Purity finală a compușilor a fost determinată prin UPLC cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 mm, particule de 1,7 μm) fabricată de către Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 3,0 minute. Fază mobilă A = H_2O (0,05 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Fază mobilă B = CH_3CN (0,035 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL , și temperatura coloanei = 60°C. Purity finală a fost calculată prin medierea ariei de sub curbă (AUC) a două urme UV (220 nm, 254 nm). Spectrele de masă cu rezoluție scăzută au fost raportate ca specii $[\text{M}+\text{H}]^+$ obținute utilizând un spectrometru de masă cu un singur cvadripol echipat cu o sursă de ionizare prin electropulverizare (ESI) capabil să obținând o precizie a masei de 0,1 Da și o rezoluție minimă de 1000 (nici o unitate pe rezoluție) de-a lungul intervalului de detecție. Purity optică a (2*S*)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoatului de metil a fost determinată utilizând analiza cromatografică chirală de gaz (GC) pe un instrument Agilent 7890A/MSD 5975C, utilizând o coloană Restek Rt- β DExcst (30m × 0,25mm × 0,25 μm _df), cu un debit de 2,0 mL/min (gaz purtător H_2), la o temperatură de injecție de 220°C și la o temperatură a cuptorului de 120°C, 15 minute.

Exemple sintetice

Sinteza Compusului II: (R)-1-(2,2-Difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il) ciclopropancarboxamidă



Etapă 1: 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de (R)-benzil și 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil

S-a adăugat carbonat de cesiu (8,23 g, 25,3 mmol) la un amestec de 2-(6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de benzil (3,0 g, 8,4 mmol) și 4-metilbenzensulfonat de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil (7,23 g, 25,3 mmol) în DMF (N,N-dimetilformamidă) (17 mL). Reacția a fost agitată la 80°C timp de 46 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost apoi partiționat între acetat de etil și apă. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Straturile combinate de acetat de etil au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Produsul brut, un ulei maro vâscos care conține ambele produse prezentate mai sus, a fost luat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de (R)-benzil, ESI-MS m/z calc. 470,2, găsit 471,5 ($M+1$)⁺. Timp de retenție 2,20 minute. 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoat de ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil, ESI-MS m/z calc. 494,5, găsit 495,7 ($M+1$)⁺. Timp de retenție 2,01 minute.

Etapă 2: (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

Amestecul de reacție brut obținut în etapa (A) a fost dizolvat în THF (tetrahidrofuran) (42 mL) și răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat în picătură LiAlH_4 (16,8 mL de soluție 1 M, 16,8 mmol). După ce adăugarea a fost completă, amestecul a fost agitat timp de 5 minute suplimentare. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (1 mL), 15% soluție de NaOH (1 mL) și apoi apă (3 mL). Amestecul a fost filtrat pe Celite, și solidele au fost spălate cu THF și acetat de etil. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (30-60% acetat de etil-hexani) pentru a obține (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol ca ulei maro (2,68g, 87% în 2 etape). ESI-MS m/z calc. 366,4, găsit 367,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție 1,68 minute. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,94 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 - 1,36 (m, 6H) și 1,19 (s, 3H) ppm. (DMSO este dimetilsulfoxid).

Etapă 3: (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

(R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2,5 g, 6,82 mmol) a fost dizolvat în etanol (70 mL) și reacția a fost stropită cu N_2 . Apoi s-a adăugat Pd-C (250 mg, 5% g). Reacția a fost stropită cu azot din nou și apoi agitată sub H_2 (atm). După 2,5 ore, s-a observat numai conversia parțială la produs prin LCMS. Reacția a fost filtrată prin Celite și concentrată. Reziduul a fost resupus la condițiile mai sus. După 2 ore LCMS a indicat conversia complet la produs. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul (1,82 g, 79%). ESI-MS m/z calc. 336,2, găsit 337,5 ($M+1$)⁺. Timp de retenție 0,86 minute. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 3H), 4,06 (dd, $J = 6,1, 8,3$ Hz, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 6H) și 1,21 (s, 3H) ppm.

Etapă 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il) ciclopropancarboxamidă

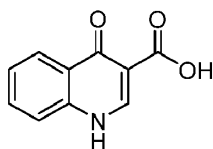
S-a adăugat DMF (3 picături) la un amestec agitat de acid 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilic (1,87 g, 7,7 mmol) și clorură de tionil (1,30 mL, 17,9 mmol). După 1 oră s-a format o soluție clară. Soluția a fost concentrată sub vid și apoi s-a adăugat toluen (3 mL) și amestecul a fost concentrat din nou. Etapa cu toluen a fost repetată încă odată și reziduul a fost plasat în vid înaintat tip de 10 minute. Clorura acidă a fost apoi dizolvată în diclorometan (10 mL) și adăugată la un amestec de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1,8 g, 5,4 mmol) și trietilamină (2,24 mL, 16,1 mmol) în diclorometan (45 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost spălată cu 1N soluție de HCl, soluție saturată de NaHCO_3 și saramură, uscată pe MgSO_4 și concentrată pentru a da produsul (3g, 100%). ESI-MS m/z calc. 560,6, găsit 561,7 ($M+1$)⁺. Timp de retenție 2,05 minute. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,51 - 4,48 (m, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,08 (dd, $J = 6,0, 8,3$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 - 1,33 (m, 6H), 1,18 (s, 3H) și 1,14 - 1,12 (m, 2H) ppm.

Etapă 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamidă

(R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarboxamida (3,0 g, 5,4 mmol) a fost dizolvată în metanol (52 mL). S-a adăugat apă (5,2 mL) urmată de p-TsOH.H₂O (acid p-toluensulfonic hidrat) (204 mg, 1,1 mmol). Reacția a fost încălzită la 80°C timp de 45 minute. Soluția a fost concentrată și apoi partiționată între acetat de etil și soluție saturată de NaHCO₃. Stratul de acetat de etil a fost uscat pe MgSO₄ și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (50-100 % acetat de etil - hexani) pentru a da produsul. (1,3 g, 47 %, ee >98% prin SFC). ESI-MS *m/z* calc. 520,5, găsit 521,7 (M+1)⁺. Timp de retenție 1,69 minute. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 2,6, 15,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 8,7, 15,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) și 1,14 - 1,11 (m, 2H) ppm.

Sinteza Compusului III: N-(2,4-di-*terț*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxamidă

Partea A: Sinteza de acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic



Etapă 1: Ester dietil al acidului 2-fenilaminometilen-malonic

Un amestec de anilină (25,6 g, 0,275 mol) și 2-(etoximetilen)malonat de dietil (62,4 g, 0,288 mol) a fost încălzit la 140-150°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și uscat sub presiune redusă pentru a da esterul dietil al acidului 2-fenilaminometilen-malonic ca solid, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

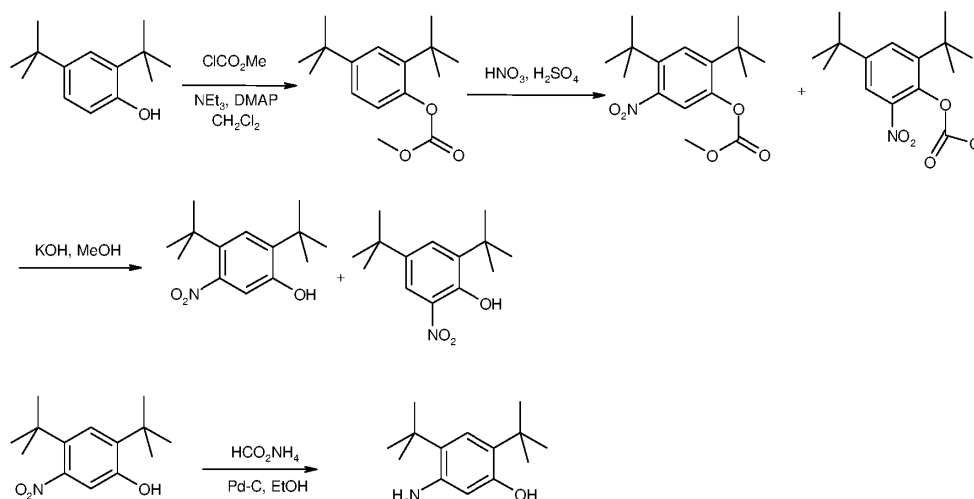
Etapă 2: Ester etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic

Un flacon de 1 L cu trei găuri echipat cu un agitator mecanic a fost încărcat cu ester dietila al acidului 2-fenilaminometilen-malonic (26,3 g, 0,100 mol), acid polifosforic (270 g) și clorură de fosforil (750 g). Amestecul a fost încălzit la 70°C și agitat timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și filtrat. Reziduul a fost tratat cu soluție apoasă de Na₂CO₃, filtrat, spălat cu apă și uscat. Esterul etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic a fost obținut ca solid maro pal (15,2 g, 70%). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 3: Acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic

Esterul etilic al acidului 4-hidroxichinolin-3-carboxilic (15 g, 69 mmol) a fost suspendat în soluție de hidroxid de sodiu (2N, 150 mL) și agitat timp de 2 ore la reflux. După răcire, amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost acidulat la pH 4 cu 2N HCl. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat sub vid pentru a da acidul 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic ca solid alb pal (10,5 g, 92 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 15,34 (s, 1H), 13,42 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).

Partea B: Sinteza de N-(2,4-di-*terț*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxamidă



Etapă 1: Ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-fenil al acidului carbonic

S-a adăugat cloroformiat de metil (58 mL, 750 mmol) în picătură la o soluție de 2,4-di-*terț*-butil-fenol (103,2 g, 500 mmol), Et₃N (139 mL, 1000 mmol) și DMAP (3,05 g, 25 mmol) în diclorometan (400 mL) răcită într-o baie de apă cu gheață până la 0°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei în timp ce s-a agitat peste noapte, apoi filtrat prin gel de siliciu (aprox. 1L) utilizând 10% acetat de etil - hexani (~ 4 L) ca eluent. Filtratele combinate au fost concentrate pentru a da esterul metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-fenil al acidului carbonic ca ulei galben (132 g, cant.). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

Etapă 2: Esterul metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-5-nitro-fenil al acidului carbonic și esterul metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-6-nitro-fenil al acidului carbonic

La un amestec agitat de ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-fenil al acidului carbonic (4,76 g, 180 mmol) în acid sulfuric conc. (2 mL), răcit într-o baie de apă cu gheață, s-a adăugat un amestec răcit de acid sulfuric (2 mL) și acid azotic (2 mL). Adăugarea a fost făcută încet astfel încât temperatura reacției nu a depășit 50°C. Reacția a fost lăsată să se agite timp de 2 ore în timp ce a fost încălzită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi adăugat în apă cu gheață și extras în dietil eter. Stratul de eter a fost uscat (MgSO₄), concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (0 - 10% acetat de etil - hexani) pentru a da un amestec de ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-5-nitro-fenil acidului carbonic și de ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-6-nitro-fenil al acidului carbonic ca solid galben pal (4,28 g), care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etapă 3: 2,4-Di-*terț*-butil-5-nitro-fenol și 2,4-Di-*terț*-butil-6-nitro-fenol

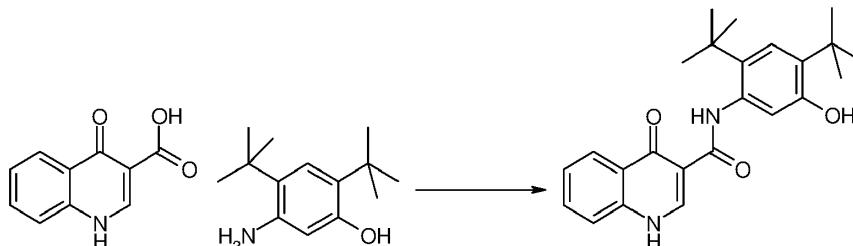
Amestecul de ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-5-nitro-fenil acidului carbonic și de ester metilic al esterului 2,4-di-*terț*-butil-6-nitro-fenil acidului carbonic (4,2 g, 14,0 mmol) a fost dizolvat în MeOH (65 mL) înainte de adăugarea de KOH (2,0 g, 36 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi făcut acid (pH 2-3) prin adăugarea de HCl conc. și partiționat între apă și dietil eter. Stratul de eter a fost uscat (MgSO₄), concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană (0 - 5 % acetat de etil - hexani) pentru a furniza 2,4-di-*terț*-butil-5-nitrofenol (1,31 g, 29% în 2 etape) și 2,4-di-*terț*-butil-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*terț*-butil-5-nitro-fenol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*terț*-butil-6-nitro-fenol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

Etapă 4: 5-Amino-2,4-di-*terț*-butil-fenol

La o soluție la reflux de 2,4-di-*terț*-butil-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,40 mmol) și formiat de amoniu (1,86 g) în etanol (75 mL) s-a adăugat Pd-5% g. pe carbon activat (900 mg). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore, răcit la temperatura camerei și filtrat prin Celite. Celitele au fost spălate cu metanol și filtratele combinate au fost concentrate pentru a da 5-amino-2,4-di-*terț*-butil-fenol ca solid gri

(1,66 g, cant.). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH_2), 1,27 (m, 18H); timp de ret. HPLC 2,72 min, 10-99 % CH_3CN , rulare de 5 min; ESI-MS 222,4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

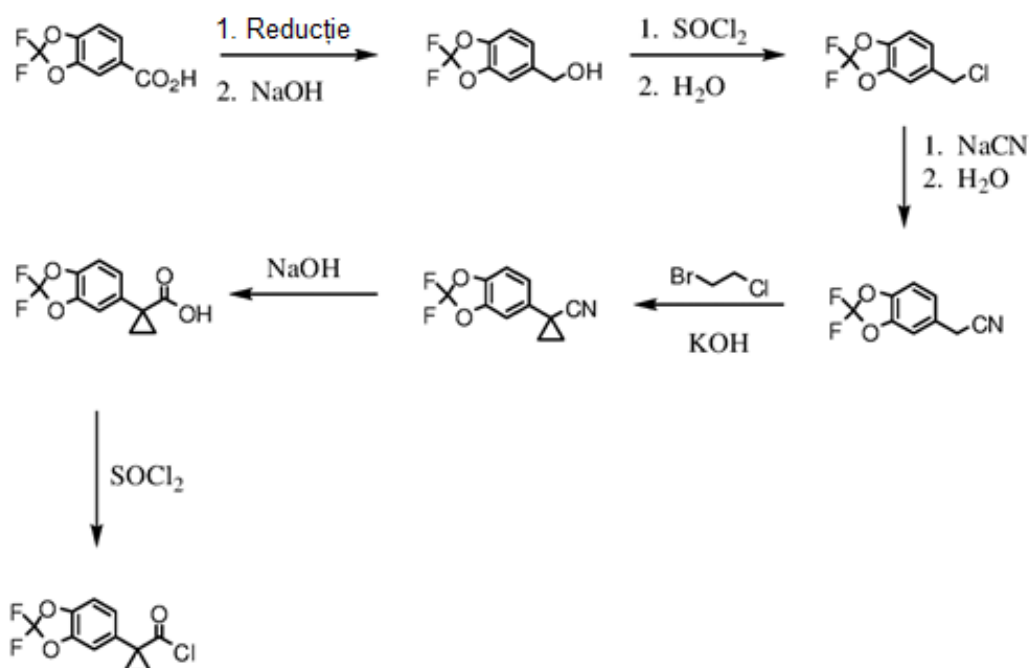
Etapa 5: N-(5-hidroxi-2,4-di-*terț*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă



La o suspensie de acid 4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxilic (35,5 g, 188 mmol) și HBTU (85,7 g, 226 mmol) în DMF (280 mL) s-a adăugat Et_3N (63,0 mL, 451 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul a devenit omogen și a fost lăsat să se agite timp de 10 min înainte ca 5-amino-2,4-di-*terț*-butil-fenolul (50,0 g, 226 mmol) să fie adăugat în porții mici. Amestecul a fost lăsat să se agite peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a devenit eterogen în decursul reacției. După ce tot acidul a fost consumat (analiză LC-MS, MH^+ 190, 1,71 min), solventul a fost îndepărtat *in vid*. S-a adăugat EtOH (alcool etilic) la materialul solid oranj pentru a produce o suspensie. Amestecul a fost agitat pe un evaporator rotativ (temperatura băii 65°C) timp de 15 min fără plasarea sistemului sub vid. Amestecul a fost filtrat și solidul capturat a fost spălat cu hexani pentru a furniza un solid alb care a fost cristalat de EtOH. S-a adăugat Et_2O (dietil eter) la solidul obținut mai sus până când s-a format o suspensie. Amestecul a fost agitat pe un evaporator rotativ (temperatura băii 25°C) timp de 15 min fără plasarea sistemului sub vid. Amestecul a fost filtrat și solidul capturat. Această procedură a fost efectuată în total de cinci ori. Solidul obținut după a cincea precipitare a fost plasat sub vid peste noapte pentru a furniza N-(5-hidroxi-2,4-di-*terț*-butil-fenil)-4-oxo-1H-chinolin-3-carboxamidă (38 g, 52%). Timp de ret. HPLC 3,45 min, 10-99% CH_3CN , rulare de 5 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ESI-MS m/z calc'd 392,21; găsită 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

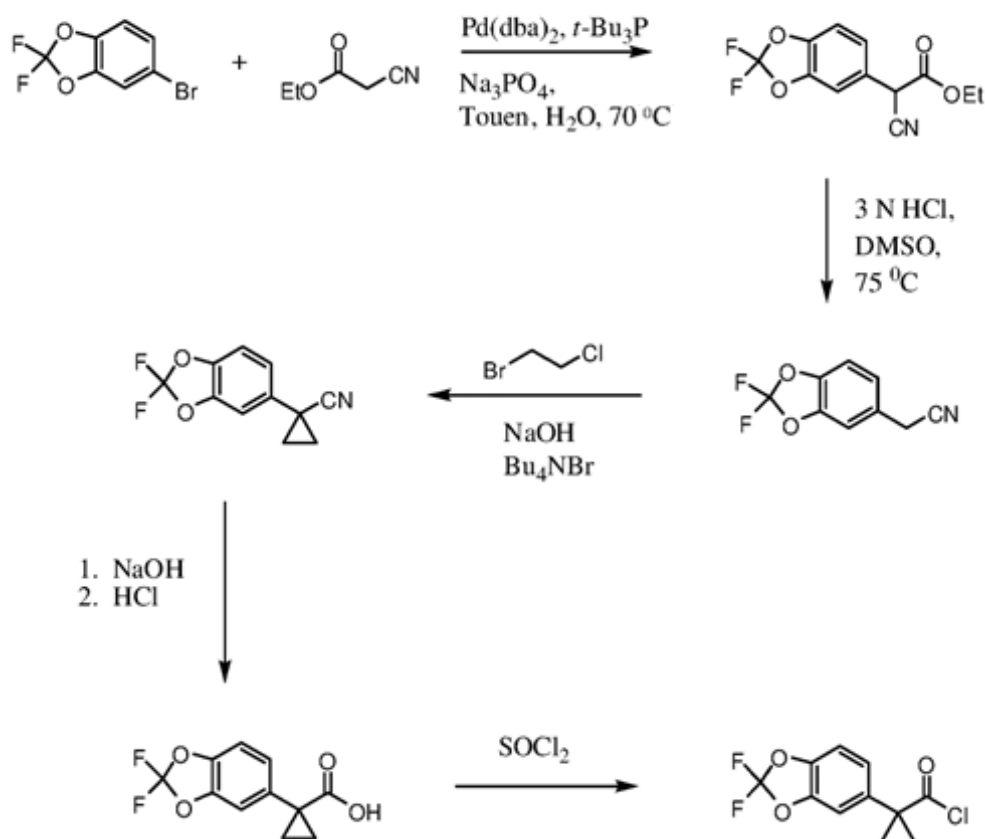
Sinteza Compusului IV: acid 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropancarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoic

Compusul IV poate fi preparat prin cuplarea unui radical de clorură acidă cu un radical amină în conformitate cu Schemele IV-A până la IV-D.

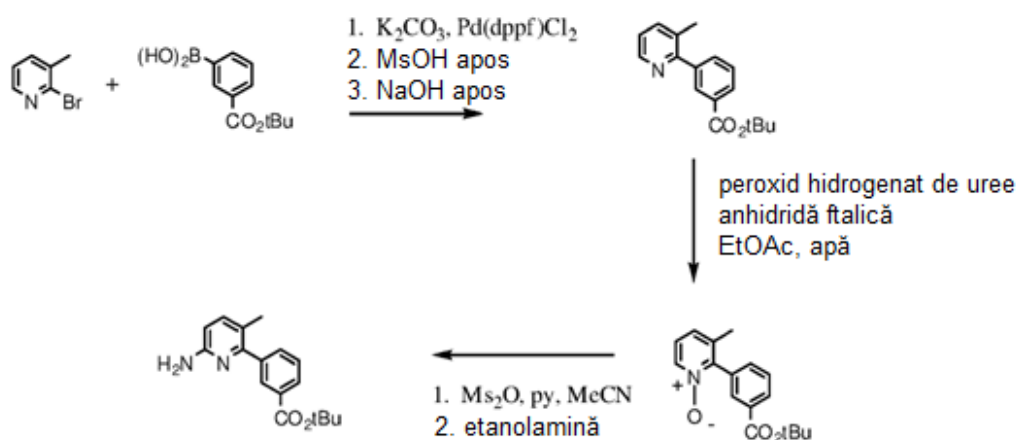
Schema IV-A. Sinteza radicalului de clorură acidă.

Schema IV-A ilustrează prepararea clorurii de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioxol-5-il)ciclopropancarbonil, care este utilizată în Schema IV-C pentru a face legătura amidică a Compusului IV.

Materia primă, acidul 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilic, este disponibil comercial de la Saltigo (o sucursală a Lanxess Corporation). Reducerea radicalului de acid carboxilic în acidul 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilic la alcoolul primar, urmată de conversia la clorura corespunzătoare utilizând clorură de tionil (SOCl_2), furnizează 5-(clorometil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol, care este convertit ulterior la 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitril utilizând cianură de sodiu. Tratamentul 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrilului cu bază și 1-bromo-2-cloroetan furnizează 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropancarbonitril. Radicalul nitril în 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropancarbonitril este convertit la un acid carboxilic utilizând o bază pentru a da acidul 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxilic, care este convertit la clorura acidă dorită utilizând clorură de tionil.

Schema IV-B. Sintează alternativă de radical de clorură acidă.

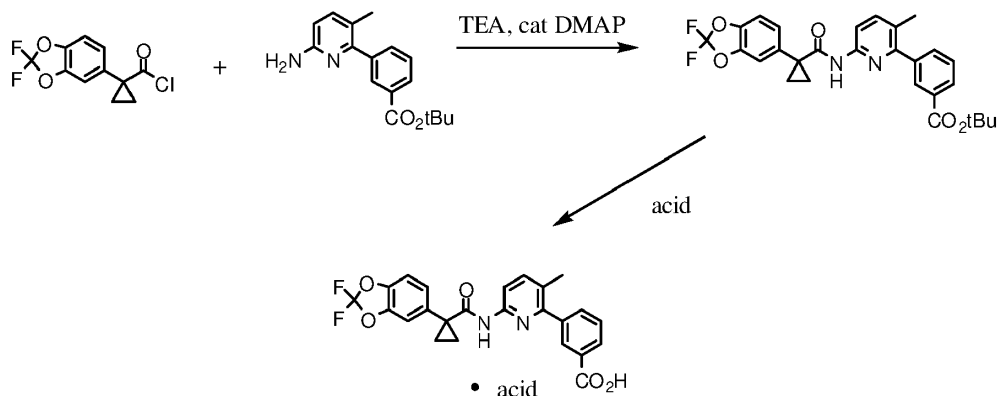
Schema IV-B ilustrează o sinteză alternativă a clorurii acide necesare. 5-bromometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxolul este cuplat cu cianoacetatul de etil în prezența unui catalizator paladiu pentru a forma esterul etilic alfa ciano corespunzător. Saponificarea radicalului ester la acidul carboxilic dă Compusul IV, cianoetil. Alchilarea compusului cianoetil cu 1-bromo-2-cloro etan în prezența bazei dă compusul cianociclopropil. Tratamentul compusului cianociclopropil cu baza dă sarea carboxilat, care este convertită la acid carboxilic prin tratamentul cu acid. Conversia acidului carboxilic la clorura acidă este apoi realizată utilizând un agent de clorinare cum ar fi clorură de tionil sau altele asemenea.

Schema IV-C. Sintează de radical amină.

Schema IV-C ilustrează prepararea de 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoat de terț-butil necesar, care este cuplat cu clorura de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarbonil în Schema IV-C pentru a da Compusul IV. Cuplarea catalizată cu paladiu a 2-bromo-3-metilpiridinei cu

acidul 3-(terț-butoxicarbonil)fenilboronic dă 3-(3-metilpiridin-2-il)benzoatul de terț-butil, care este convertit ulterior la compusul dorit.

Schema IV-D. Formarea unei săruri acide de acid 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoic



Schema IV-D ilustrează cuplarea clorurii de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropancarboxil cu 3-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)benzoatul de terț-butil utilizând trietil amină și 4-dimetilaminopiridină pentru a furniza inițial esterul de terț-butil al Compusului IV.

Sintezele compușilor

Metode analitice UPLC/HPLC generale:

Dacă nu este indicat, randamentul enantiomerilor separați prin SFC chirală este dat ca procentaj al randamentului teoretic pentru un singur enantiomer al racematului.

Metoda LC A: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (30 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002349), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 1,2 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,5 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC B: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 3,0 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC C: HPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Kinetex C18 (50 × 3,0 mm) și o rulare cu gradient dual de la 5-100% fază mobilă B timp de 6 min. Fază mobilă A = apă (0,1% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic). Debit = 1,5 mL/min, volum de injecție = 2 μL, și temperatura coloanei = 30°C.

Metoda LC D: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 5,0 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC E: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 2,5 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC F: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 15,0 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC G: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 3,0 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC H: Kinetex C₁₈ 4,6 × 50mm 2,6μm. Temp: 45°C, Debit: 2,0 mL/min, Timp de rulare: 6 min. Fază mobilă: Inițial 95% apă (0,1% acid formic) și 5% acetonitril (0,1% acid formic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 4,0 min apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min.

Metoda LC I: Kinetex C₁₈ 4,6 × 50mm 2,6μm. Temp: 45°C, Debit: 2,0 mL/min, Timp de rulare: 3 min. Fază mobilă: Inițial 95% apă (0,1% acid formic) și 5% acetonitril (0,1% acid formic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 1,0 min.

Metoda LC J: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare de gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 3,0 minute. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC K: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 1,0 minut. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC L: UPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm, cu particule de 1,7 μm) fabricată de Waters (pn: 186002350), și o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 1,0 minut. Fază mobilă A = apă (0,05% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,035% acid trifluoroacetic). Debit = 1,2 mL/min, volum de injecție = 1,5 μL, și temperatura coloanei = 60°C.

Metoda LC M: HPLC analitică cu fază inversă utilizând o coloană Kinetex C18 (50 × 3,0 mm) și o rulare cu gradient dual de la 5-100% fază mobilă B timp de 6 min. Fază mobilă A = apă (0,1% acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic). Debit = 1,5 mL/min, volum de injecție = 10 μL, și temperatura coloanei = 30°C.

Metoda LC N: Zorbax C₁₈ 4,6 × 50mm 3,5μm. Debit: 2,0 mL/min, gradient de 95% apă (0,1% acid trifluoroacetic) + 5% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) până la 95% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) (2,0 min) apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) timp de 1,0 min.

Metoda LC O: Zorbax SB-C₁₈ 4,6 × 50mm 3,5μm, Temp: 45°C, Debit 2,0 mL/min, Timp de rulare: 4 min. Condiții de fază mobilă: Inițial 95% apă (0,1% acid formic) și 5% acetonitril (0,1% acid formic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min.

Metoda LC P: Coloană Merckmillipore Chromolith SpeedROD C18 (50 × 4,6 mm) și o rulare cu gradient dual de la 5 - 100% fază mobilă B timp de 6 minute. Fază mobilă A = apă (0,1 % acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,1 % acid trifluoroacetic).

Metoda LC Q: Coloană Merckmillipore Chromolith SpeedROD C18 (50 × 4,6 mm) și o rulare cu gradient dual de la 5 - 100% fază mobilă B timp de 12 minute. Fază mobilă A = apă (0,1 % acid trifluoroacetic). Fază mobilă B = acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic).

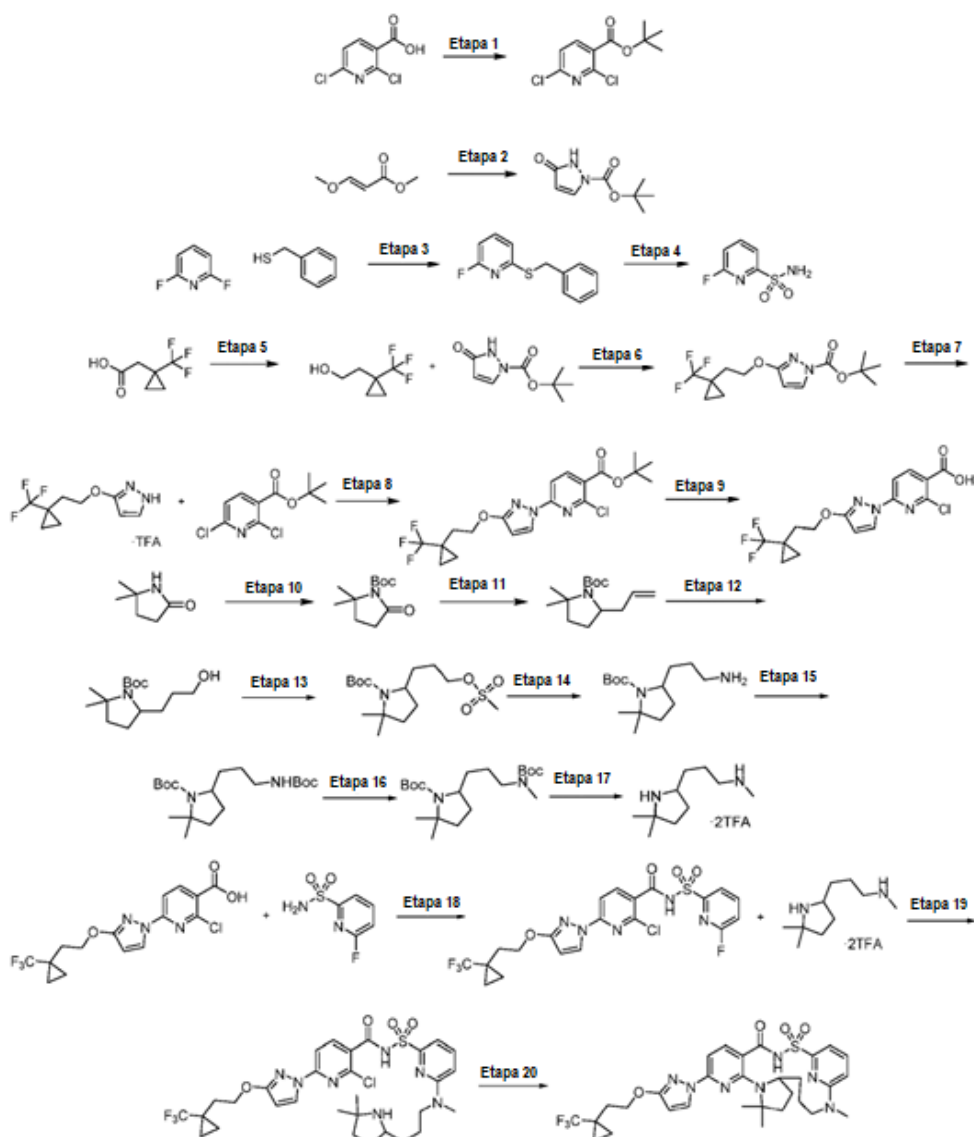
Metoda LC R: Waters Cortex 2,7 μ m C₁₈ (3,0mm $\times$ 50mm), Temp: 55°C; Debit: 1,2 mL/min; fază mobilă A: 100% apă cu 0,1% acid trifluoroacetic. Fază mobilă B: 100% acetonitril cu 0,1% acid trifluoroacetic. Gradient: 5% până la 100% B timp de 4 min, cu rămânere la 100% B timp de 0,5min, echilibrare până la 5% B timp de 1,5 min.

Metoda LC S: Poroshell 120 EC-C₁₈ 3,0 $\times$ 50 mm 2,7 μ M, Temp: 45°C, Debit: 2,0 mL/min, Timp de rulare: 6 min. Confiții de fază mobilă: Inițial 95% apă (0,1% acid trifluoroacetic) și 5% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) timp de 4,0 min apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid trifluoroacetic) timp de 2,0 min.

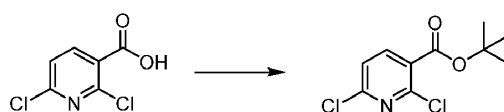
Metoda LC T: Zorbax C₁₈ 4,6 $\times$ 50mm 3,5 μ M, Security Guard: AJO-4287 C₁₈, 4 $\times$ 3,0mm. Temp: 45°C, Debit: 2,0 mL/min, Timp de rulare: 6 min. Fază mobilă: 95% apă (0,1% acid formic) și 5% acetonitril (0,1% acid formic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 4,0 min apoi menținut timp de 2,0 min.

Metoda LC U: Kinetex EVO C₁₈ 4,6 $\times$ 50 mm 2,6 μ m, Temp: 45°C, Debit: 2,0 mL/min, Timp de rulare: 4 min. Fază mobilă: Inițial 95% apă (0,1% acid formic) și 5% acetonitril (0,1% acid formic) gradient liniar până la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min apoi menținut la 95% acetonitril (0,1% acid formic) timp de 2,0 min. Compușii 262, 263, 266, 267, 271 și 272, ale căror sinteze sunt descrise în exemplele 87 și 90, sunt furnizați pentru referință.

Exemplul 1: Preparare de 12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011, 15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexaen-2,2,4-trionă (Compusul 9)

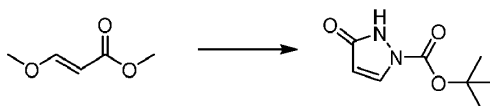


Etapa 1: 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil



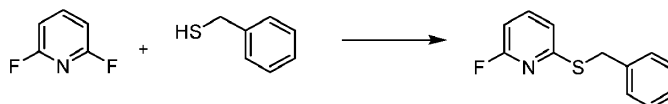
O soluție de acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (10 g, 52,08 mmol) în tetrahidrofuran (210 mL) a fost tratată succesiv cu dicarbonat de di-*terț*-butil (17 g, 77,89 mmol) și 4-(dimetilamino)piridină (3,2 g, 26,19 mmol) și agitată peste noapte la temperatura camerei. În acest punct, s-a adăugat acid clorhidric 1N (400 mL), și amestecul a fost agitat viguros timp de aproximativ 10 min. Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 × 300 mL), și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (300 mL) și saramură (150 mL) și uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 12,94 g (randament 96%) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil ca ulei incolor. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (s, 9H), 7,30 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,2$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 247,02, găsită 248,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,79 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



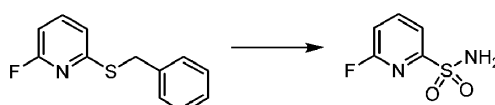
A fost pornit un reactor de 50 L, și cămașa a fost setată la 20°C, cu agitare la 150 rpm, condensator de reflux (10°C) și purjare cu azot. S-au adăugat metanol (2,860 L) și (E)-3-metoxiprop-2-enoat de metil (2,643 kg, 22,76 mol), și reactorul a fost acoperit. Reacția a fost încălzită până la o temperatură internă de 40°C și sistemul a fost set pentru a menține temperatura cămășii la 40°C. S-a adăugat în porții hidrazină hidrat (1300 g de 55% g/g, 22,31 mol) *prin* pâlnie de adăugare în 30 min. Reacția a fost încălzită la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 20°C și s-a adăugat în porții trietilamină (2,483 kg, 3,420 L, 24,54 mol), menținând temperatura de reacție < 30°C. S-a adăugat în porții o soluție de Boc anhidridă (4,967 kg, 5,228 L, 22,76 mol) în metanol (2,860 L) menținând temperatura < 45°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost concentrată parțial pentru a îndepărta metanolul, conducând la un ulei clar, chihlimburiu deschis. Uleiul rezultat a fost transferat în reactorul de 50 L, agitat și s-au adăugat apă (7,150 L) și heptan (7,150 L). Adăugările au determinat precipitarea unei cantități mici de produs. Stratul apos a fost drenat într-un recipient curat și interfața și stratul de heptan au fost filtrate pentru a separa solidul (produs). Stratul apos a fost transferat înapoi în reactor, și solidul colectat a fost plasat înapoi în reactor și amestecat cu stratul apos. O pâlnie de picurare a fost adăugată la reactor și încărcată cu acid acetic (1,474 kg, 1,396 L, 24,54 mol) care a fost adăugat în picătură. Cămașa a fost setată la 0°C pentru a absorbi exoterma stinsă. După ce adăugarea a fost completă (pH = 5), amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (7,150 L) apoi spălat o a doua oară cu apă (3,575 L). Solidul cristalin a fost transferat într-un balon de 20 L al evaporatorului rotativ și s-a adăugat heptan (7,150 L). Amestecul a fost suspendat la 45°C timp de 30 min și 1-2 volume de solvent au fost îndepărtate prin distilare. Suspensia din flaconul evaporatorului rotativ a fost filtrată și solidele au fost spălate cu heptan (3,575 L). Solidul a fost uscat mai departe *in vid* (50°C, 15 mbar) pentru a da 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (2921 g, 71%) ca solid grosier, cristalin. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapă 3: 2-Benzilsulfanil-6-fluoro-piridină



2,6-Difluoropiridina (200 g, 1,738 mol) a fost dizolvată în dimetil sulfoxid (2 L) într-un flacon cu fund rotund de 5 L cu trei gâturi echipat cu un agitator plasat la partea superioară, sondă de temperatură și pâlnie de adăugare. S-a adăugat carbonat de cesiu (572,4 g, 1,757 mol). S-a adăugat fenilmetantiol (206 mL, 1,755 mol) în picătură *prin* pâlnie de adăugare. În timpul adăugării, s-a observat o exotermă. Temperatura a crescut până la aproximativ 40°C. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost turnată în apă și extrasă cu diclorometan. Extractul a fost spălat de două ori cu apă și filtrat pe un dop mic de gel de siliciu. Dopul a fost eluat cu diclorometan și filtratul a fost evaporat *in vid* pentru a da 2-benzilsulfanil-6-fluoro-piridină (366 g, 96%) ca un ulei de culoare pierciei care s-a solidificat sub vid în plăci mari blocate. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,58 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,06 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H).

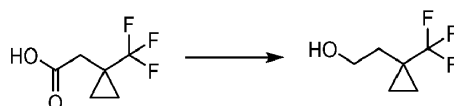
Etapă 4: 6-Fluoropiridin-2-sulfonamidă



2-Benzilsulfanil-6-fluoro-piridina (303,2 g, 1,383 mol) a fost dizolvată în cloroform (2,0 L) într-un flacon cu fund rotund de 12 L, cu trei gâturi echipat cu un agitator plasat la partea superioară și o sondă

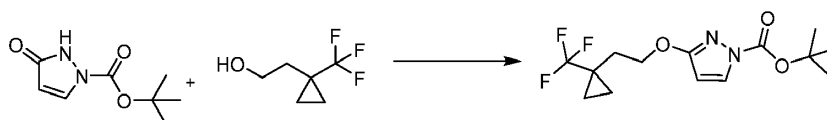
de temperatură. S-a adăugat apă (1,5 L) și amestecul a fost răcit într-o baie cu gheață până la 0°C și agitat viguros. Clorul gazos dintr-un tub de presiune a fost barbotat viguros în reacție prin intermediul unei pipete Pasteur inserată printr-un sept în al treilea gât al flaconului. S-a format rapid un precipitat alb. În timpul adăugării, s-a observat o exotermă. Adăugarea clorului a fost oprită când temperatura a crescut până la 20°C. Reacția a fost lăsată să se răcească din nou înainte de adăugarea de mai mult clor gazos. Dozarea s-a continuat până când reacția a devenit de culoare verde-gălbui și a rămas așa după agitare timp de 30 min. În acest punct, nu s-a mai observat nici o altă exotermă. Reacția a fost turnată într-o soluție 40% apoasă de bisulfid de sodiu. Stratul organic a fost separat și porțiunea apoasă a fost extrasă cu o altă porțiune de cloroform. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și evaporate *in vid* pentru a da un ulei puțin galben. Uleiul a fost dizolvat în diclorometan (1,5 L) și adăugat în picătură la hidroxid de amoniu (1,5 L de 40% m/v, 17,12 mol) într-un flacon cu fund rotund de 12 L, cu trei găuri echipat cu un agitator plasat la partea superioară, sondă de temperatură, și pâlnie de adăugare. Soluția de hidroxid de amoniu a fost răcită la 0°C într-o baie cu gheață înainte de adăugare. Rata de adăugare a fost ajustată astfel încât temperatura de reacție să rămână sub 10°C. Soluția galben-verzuie rezultată a fost agitată timp de o oră și turnată pe gheață. Straturile au fost separate (stratul organic a fost verde închis) și stratul apos a fost extras cu mai mult diclorometan. Straturile organice au fost eliminate. Stratul apos a fost răcit într-o baie cu gheață și s-a adăugat acid clorhidric apos concentrat în porții la stratul apos până când pH-ul a fost puternic acid. Amestecul rezultat a fost agitat pe măsură ce a fost adăugată fiecare porțiune. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă de două ori cu acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și evaporate *in vid* pentru a da un solid maro deschis. Solidul a fost amestecat cu diclorometan (aproximativ 500 mL) și agitat cu o bară de amestecare magnetică până când majoritatea aglomerărilor mari s-a rupt. S-a adăugat aproximativ 1,5 L de pentan, care precipitat mult solid maro deschis. Amestecul rezultat a fost agitat scurt și apoi filtrat. Turta de filtru a fost spălată cu pentan și uscată *in vid* pentru a da 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (204,1 g, 84%) ca solid maro deschis. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,52 - 8,11 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 1H).

Etapa 5: 2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etanol



La o soluție de hidruură de litiu aluminiu (293 mg, 7,732 mmol) în tetrahidrofuran (10,00 mL) într-o baie cu gheață, s-a adăugat acid 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (1,002 g, 5,948 mmol) în tetrahidrofuran (3,0 mL) în picătură într-o perioadă de 30 min menținând temperatura reacției sub 20°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească gradual la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit cu o baie cu gheață și stins secvențial cu apă (294 mg, 295 μL, 16,36 mmol), hidroxid de sodiu (297 μL of 6 M, 1,784 mmol), și apoi apă (884,0 μL, 49,07 mmol) pentru a da un solid granular în amestec. Solidul a fost separat prin filtrare utilizând celite, și precipitatul a fost spălat cu eter. Filtratul a fost uscat mai departe cu sulfat de magneziu și filtrat și concentrat *in vid* pentru a da produsul cu tetrahidrofuran rezidual și eter. Amestecul a fost luat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

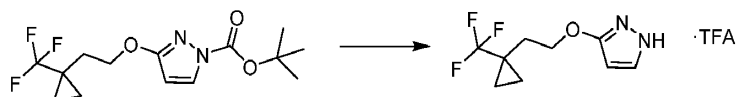
Etapa 6: 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilatul de *terț*-butil (1,043 g, 5,660 mmol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanolul (916 mg, 5,943 mmol), și trifenilfosfina (1,637 g, 6,243 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (10,48 mL) și reacția a fost răcită într-o baie cu gheață. S-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (1,288 g, 1,254 mL, 6,368 mmol) în picătură la amestecul de reacție, și reacția a fost lăsată să se încălzească la

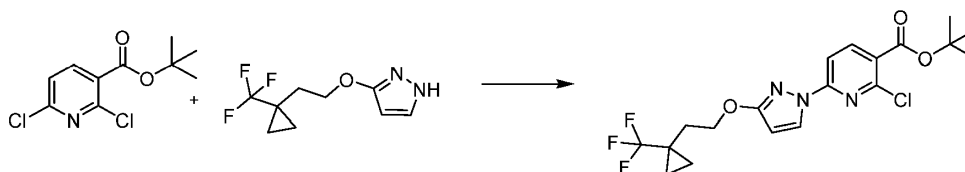
temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost evaporat, și materialul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (30 mL) și 1N hidroxid de sodiu (30 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură (30 mL), uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de acetat de etil în hexani (0- 30%) pentru a da 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,03 g, 57%). ESI-MS *m/z* calc. 320,13, găsit 321,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC A).

Etapa 7: 3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol



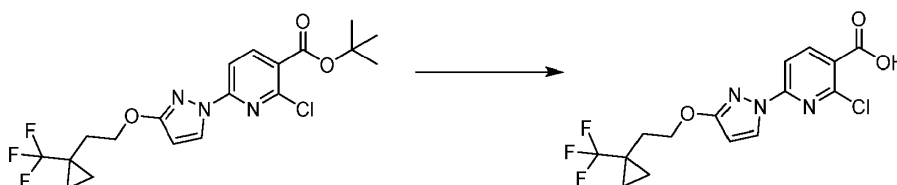
3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil]pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,03 g, 3,216 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (10,30 mL) cu acid trifluoroacetic (2,478 mL, 32,16 mmol), și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost evaporată, și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil (10 mL) și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, și evaporat pentru a da 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil]-1H-pirazol (612 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,63 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 220,08, găsită 221,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,5 min (Metodă LC A).

Etapa 8: 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil

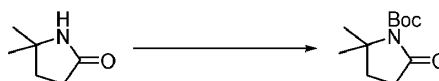


2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (687 mg, 2,770 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazolul (610 mg, 2,770 mmol), și carbonatul de potasiu proaspăt măcinat (459 mg, 3,324 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (13,75 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (62 mg, 0,5540 mmol), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul rezultat a fost colectat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a da 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (1,01 g, 84%). ESI-MS *m/z* calc. 431,12, găsit 432,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,88 min (Metodă LC A).

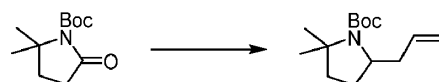
Etapa 9: Acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



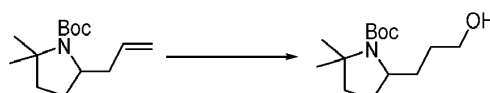
2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,01 g, 2,339 mmol) și acidul trifluoroacetic (1,8 mL, 23,39 mmol) au fost combinate în diclorometan (10 mL) și încălzite la 40°C timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată. S-au adăugat hexani, și amestecul a fost concentrat din nou pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (873 mg, 99%) ESI-MS *m/z* calc. 375,06, găsit 376,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,69 min (Metodă LC A).

Etapă 10: 2,2-dimetil-5-oxopirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

5,5-Dimetilpirolidin-2-ona (4,77 g, 42,1 mmol), 4-*N,N*-dimetilamino piridina (9,19 g, 42,1 mmol) și trietilamina (4,26 g, 42,1 mmol) au fost dizolvate în diclorometan anhidru (140 mL) urmate de dicarbonat de di-*terț*-butil (27,6 g, 0,126 mol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 ore. Soluția de reacție a fost diluată cu diclorometan (500 mL), spălată cu 1N soluție apoasă de acid clorhidric (100 mL,) și saramură (2 X 50 mL). Straturile organice au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate. Reziduul obținut a fost supus la cromatografie pe gel de siliciu utilizând metoda cu gradient de hexani - acetat de etil (0 până la 20% acetat de etil în hexani) pentru a da 2,2-dimetil-5-oxopirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (5,48 g, 58%) ca solid alb. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,47 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 213,1, găsit 214,1 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC C).

Etapă 11: 5-alil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

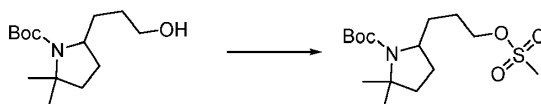
2,2-dimetil-5-oxopirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,72 g, 12,8 mmol) a fost dizolvat în eter anhidru (36 mL) și tetrahidrofuran anhidru (36 mL), și apoi răcit la -78°C . La soluția de mai sus s-a adăugat încet hidru de diizobutilaluminu (14,1 mmol, 14 mL, 1,0M în toluen) și soluția rezultată a fost agitată la -78°C timp de 4 ore și apoi încălzită la temperatura camerei și agitată în continuare timp de 3 ore. Apoi, s-a adăugat acid *p*-toluensulfonic monohidrat (18 mg) în metil alcool (40 mL), și soluția rezultată a fost agitată timp de 19 ore. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. La reziduul obținut s-a adăugat soluție apoasă saturată de tartrat de potasiu sodiu (100 mL) și s-a agitat timp de 3 ore. Soluția a fost extrasă cu dietil eter (3 X 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 X 50 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a da un intermediar ca ulei galben pal (2,65 g). Acest intermediar și aliltrimetilsilanul (2,34 g, 20,5 mmol) au fost dizolvate în diclorometan anhidru (60 mL) și răcite la -78°C . Apoi, s-a adăugat încet eterat dietil de trifluorură de bor (1,72 g, 12,1 mmol). După ce adăugarea a fost finalizată, soluția de reacție a fost agitată la -78°C timp de 2 ore, și apoi încă 2 ore suplimentare la temperatura camerei. S-a adăugat 1M soluție apoasă de carbonat de potasiu (25 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu diclorometan (3 X 60 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și, concentrate sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost supus la cromatografie pe gel de siliciu utilizând metoda cu gradient de hexani - acetat de etil (0 până la 15% acetat de etil) pentru a da 5-alil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (0,92 g, 30%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 5,76 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 239,2, găsit 240,1 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 3,83 min (Metodă LC C).

Etapă 12: 5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 5-alil-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (920 mg, 3,85 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (38 mL) la 0°C s-a adăugat 9-BBN (15,38 mmol, 30,8 mL, 0,5M în tetrahidrofuran). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția de reacție răcită la 0°C , s-a adăugat soluție apoasă de peroxid de hidrogen (38,5 mmol, 4,4 mL, 30% în apă) urmată de hidroxid de sodiu (19,25 mmol, 3,9 mL, 20% în apă). Apoi, soluția de reacție a fost agitată la

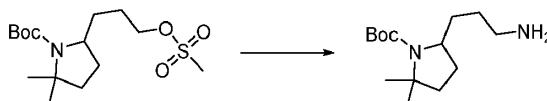
temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat apă (50 mL), și soluția apoasă a fost extrasă cu dietil eter (4 X 80mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând hexani și acetat de etil (0 până la 35% acetat de etil în hexani) pentru a da 5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (834 mg, 84%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250MHz, dimetil sulfoxid) δ 4,39 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 1,88-1,49 (m, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 257,2, găsit 258,1 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 2,79 min (Metodă LC C).

Etapă 13: 2,2-dimetil-5-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



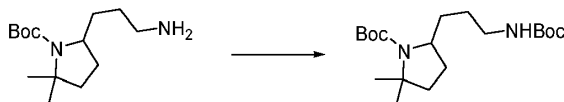
5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (3,5 g, 13,6 mmol) și trietilamina (3,8 mL, 27,2 mmol) au fost dizolvate în 40 mL de diclorometan și răcite într-o baie cu gheață. S-a adăugat clorură de metansulfonil (1,2 mL, 15,0 mmol) în picătură pe o perioadă de 10 min și amestecul rezultat a fost agitat în baia cu gheață timp de 20 min. Amestecul a fost stins cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (10 mL) și stratul organic a fost spălat cu apă (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub vid pentru a obține 2,2-dimetil-5-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (4,9 g, randament cantitativ) ca un ulei portocaliu. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 335,5, găsit 336,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 4,24 min (Metodă LC Q).

Etapă 14: 5-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

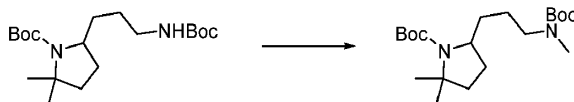


La o soluție de ester *tert*-butilic al acidului 5-(3-metansulfoniloxi-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (4,9 g, 13,6 mmol) în 1,4-dioxan (70 mL) s-a adăugat 30% soluție apoasă de hidroxid de amoniu (70 mL) și amestecul rezultat a fost încălzit într-un recipient etanșat la 60°C timp de 20 ore. Amestecul a fost concentrat sub vid și extras cu diclorometan (3 X 100 mL). Organicele combinate au fost concentrate la un ulei și purificate prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient 0-15% diclorometan - metanol pentru a obține 5-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (2,14 g, randament 61% în două etape) ca ulei pal. ^1H RMN (500MHz, dimetil sulfoxid) δ 3,66 (d, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,58- 2,48 (m, 2H), 1,85- 1,18 (m, 22H). ESI-MS m/z calc. 256,4, găsit 257,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,50 min (Metodă LC Q).

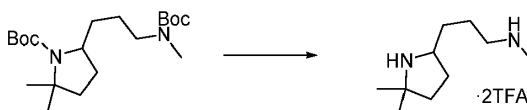
Etapă 15: 5-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



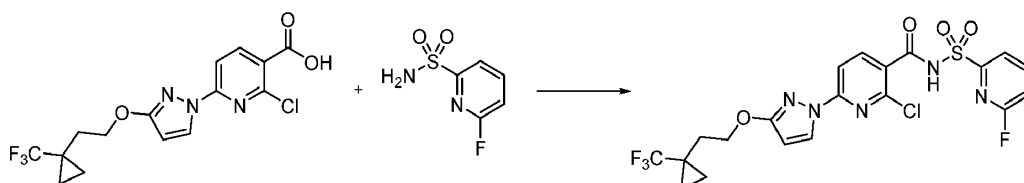
5-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (640 mg, 2,496 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (6,4 mL) sub azot și la acesta s-a adăugat trietilamină (1,01 g, 9,981 mmol) urmată de dicarbonat de di-*tert*-butil (1,362 g, 6,241 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu eter și clorură de amoniu apoasă saturată și separată. Stratul apos a fost spălat cu de două ori mai mult eter, fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate la un ulei galben deschis care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 5-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (720 mg, 81%) ca ulei clar. ESI-MS m/z calc. 356,26752, găsit 357,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC B).

Etapă 16: 5-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil


5-[3-(terț-butoxicarbonilamino)propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de terț-butil (720 mg, 2,020 mmol) a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (14,4 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (837,5 mg, 6,060 mmol) urmat de iodură de metil (860,2 mg, 6,060 mmol) și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat carbonat de potasiu (1,396 g, 10,10 mmol) urmat de iodură de metil (860,2 mg, 6,060 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte. S-a adăugat hidrură de sodiu (404 mg, 10,1 mmol) și s-a agitat timp de 6 ore. S-a adăugat hidrură de sodiu (121 mg, 5,04 mmol) și reacția a fost plasată într-un congelator la 4°C timp de 3 zile. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei, s-a adăugat iodură de metil (860,2 mg, 6,060 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu diclorometan și apoi spălată cu apă (2 X 40 mL). Stratul organic a fost spălat de două ori cu saramură urmată de carbonat de sodiu apos saturat pentru a aduce amestecul de reacție la pH ~12. Amestecul de reacție a fost apoi extras cu diclorometan (3 X 75 mL). Frațiunile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate la un ulei galben. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan pentru a izola produsul, 5-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (695 mg, 93%) ca ulei galben. ESI-MS *m/z* calc. 370,28317, găsit 371,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,83 min (Metodă LC A).

Etapă 17: 3-(5,5-Dimetilpirolidin-2-il)-*N*-metil-propan-1-amină (sare a acidului di-trifluoroacetic)


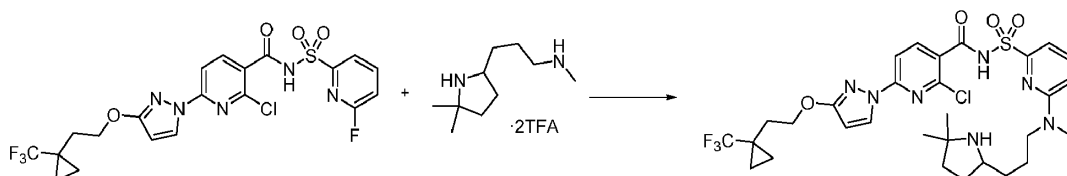
La o soluție agitată de 5-[3-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil (695 mg, 1,876 mmol) în clorură de metilen (6,95 mL) la 0°C s-a adăugat acid trifluoroacetic (2,891 mL, 37,52 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și apoi evaporate din eter de 3 ori dând 3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)-*N*-metil-propan-1-amină (sare a acidului di-trifluoroacetic) (747,3 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 170,1783, găsit 171,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,09 min (Metodă LC A).

Etapă 18: 2-Cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă


Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,14 g, 3,03 mmol) și carbonil diimidazolul (590 mg, 3,639 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (15,3 mL) și agitate timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 6-fluoro-2-piridineulfonamidă (534 mg, 3,03 mmol) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (907 μL, 6,07 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 min suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, și evaporate pentru a da un solid alb. Solidul a fost tratat cu eter, îndepărtat sub presiune redusă și apoi dizolvat în diclorometan fierbinte minimal. Amestecul de reacție a fost răcit încet la temperatura camerei, apoi într-

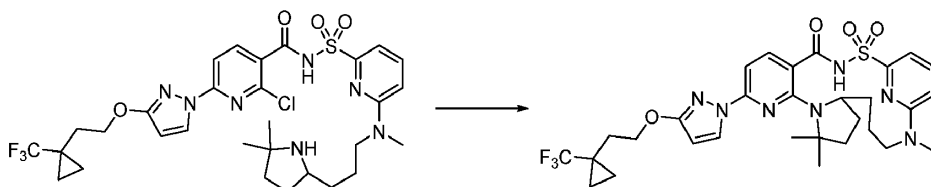
o baie de apă cu gheață dând o masă de solid alb care a fost filtrată și spălată cu hexani. Solidul a fost uscat sub presiune redusă pentru a da 2-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,48 g, 89%). ESI-MS m/z calc. 533,05475, găsit 543,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC A).

Etape 19: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propil-metil-amino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



2-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (1,033 g, 1,876 mmol), 3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)-*N*-metil-propan-1-amina (sare a acidului di-trifluoroacetic) (747,3 mg, 1,876 mmol), carbonatul de potasiu (1,556 g, 11,26 mmol) și dimetil sulfoxidul (5 mL) au fost adăugate la o fiolă, acoperite, și încălzite la 50°C timp de 20 min. Reacția a fost încălzită până la 65°C timp de 90 min. Reacția a fost răcită înapoi până la 50°C și agitată timp de 32 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și s-a adăugat 2-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (300 mg, 0,5451 mmol) și apoi a fost încălzită înapoi până la 50°C și agitată peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și turnată în apă dând un precipitat alb. S-a adăugat acid clorhidric concentrat pentru a aduce pH-ul până la 4 și apoi solidul alb a fost separat prin filtrare și spălat cu apă urmată de hexani. Solidul a fost dizolvat în diclorometan, uscat (sulfat de magneziu), filtrat, și concentrat la un solid alb. Solidul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan dând 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propil-metil-amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (350 mg, 27%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

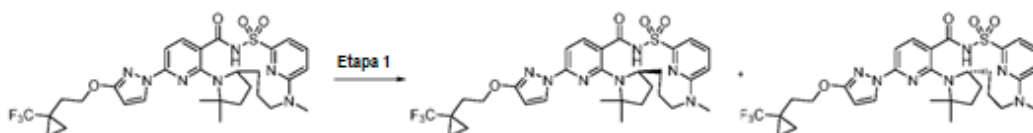
Etape 20: 12,12,19-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza -1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 9)



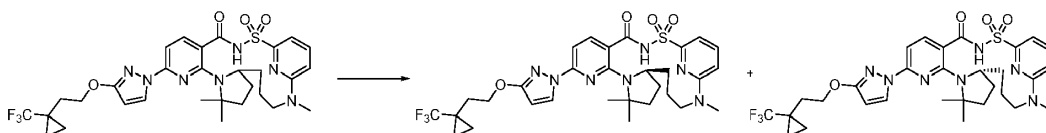
S-au combinat 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propil-metil-amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (350 mg, 0,5116 mmol), carbonatul de potasiu (353,5 mg, 2,558 mmol), fluorura de cesiu (116,6 mg, 28,34 μL, 0,7674 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (7,077 mL) într-o fiolă, purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 25 ore. S-a răcit la temperatura camerei apoi s-a turnat în ~150mL de apă. S-a ajustat pH-ul până la 4 prin adăugarea în picătură de acid clorhidric concentrat dând un precipitat arămiu care a fost filtrat și spălat cu apă apoi hexani. S-a dizolvat solidul în diclorometan, s-a uscat (sulfat de magneziu), s-a filtrat și a fost concentrat la un solid arămiu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan dând 12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 9) (259,5 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,62 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,54 (d, *J*

= 9,7 Hz, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (s, 7H), 0,98 - 0,95 (m, 2H), 0,89 (td, J = 5,8, 4,6, 3,0 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,05 min (Metodă LC B).

Exemplul 2: Preparare de (15S)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 10) și (15R)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 11)

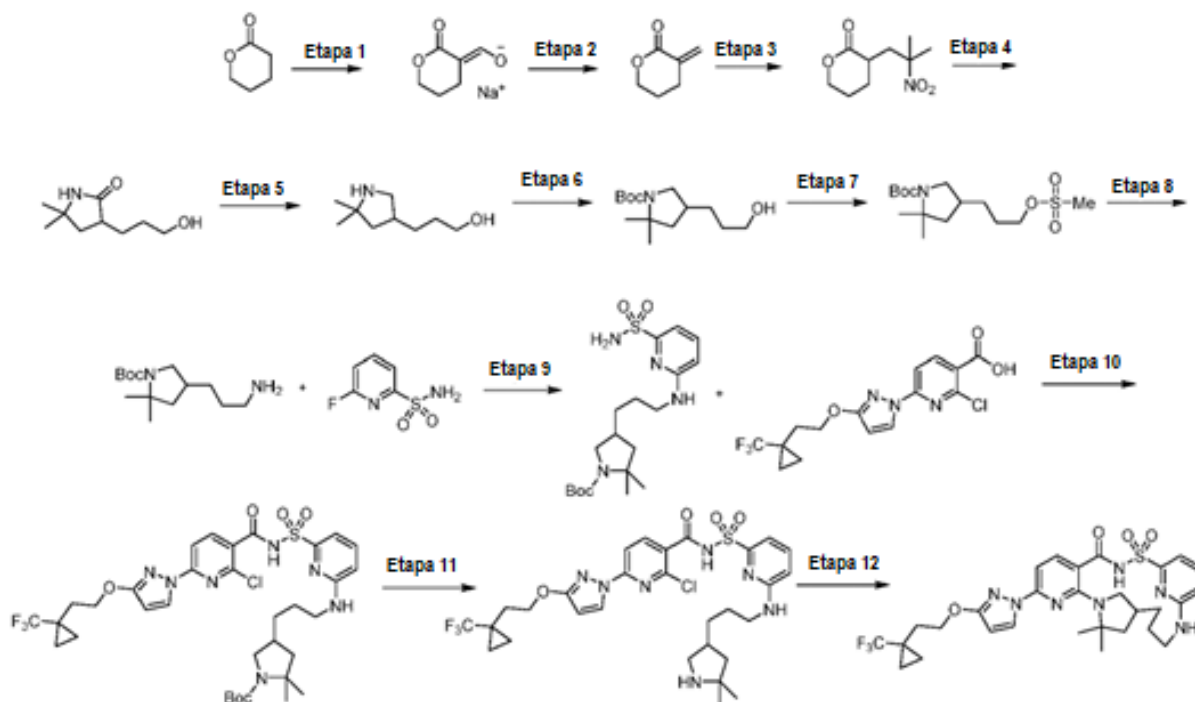


Etapă 1: (15S)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 10) și (15R)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 11)

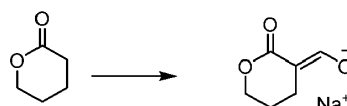


Se supune 12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă racemică (Compusul 9) (221,5 mg, 0,3420 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană ChiralPak AS-H (250 X 21,2 mm, cu dimensiunea particulei de 5 μm) cu 15% metanol/85% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 500 μL de 32mg/mL soluție în metanol) dând ca prim enantiomer care eluează (15S)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 10) (82,3 mg, 74%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,02 - 0,83 (m, 5H), ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B), și ca al doilea enantiomer care eluează (15R)-12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 11) (81,7 mg, 74%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,01 - 0,83 (m, 5H), ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B).

Exemplul 3: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 12)

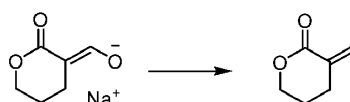


Etapa 1: (E)-(2-Oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolat (sare de sodiu)



Un balon cu fund rotund de 5 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o pâlnie de adăugare, o sondă/controlor de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu hidru de sodiu (59,91 g of 60% g/g, 1,498 mol) urmată de heptan (1,5 L) care a furnizat o suspensie gri. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu alcool etilic (3,451 g, 74,91 mmol) adăugat *prin* seringă care a condus la evoluția gazului. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție clară galben pal de tetrahidropiran-2-onă (150 g, 1,498 mol) și format de etil (111 g, 1,50 mol). Soluția a fost adăugată în picătură timp de 1 oră, ceea ce a condus la evoluția gazului și la o exotermă graduală la 45°C. Suspensia groasă albă rezultată a fost apoi încălzită la 65°C timp de 2 ore și apoi lăsată să se răcească la temperatura camerei. Amestecul a continuat să fie agitat la temperatura camerei peste noapte (aproximativ 10 ore). Amestecul de reacție a fost filtrat în vid printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată (porozitate medie) sub un curent de azot. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu heptan (2 X 250 mL) și trasă timp de câteva min. Turta ușor umedă de heptan a fost transferată într-o tavă de sticlă și uscată într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 15 ore pentru a furniza un solid alb (205 g, 1,36 mol, randament 91%) ca produs dorit, (E)-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolat (sare de sodiu).

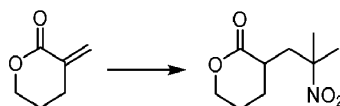
Etapa 2: 3-Metilentetrahidropiran-2-onă



Un balon cu fund rotund de 5 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o pâlnie de adăugare, o sondă/controlor de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu (E)-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolat (sare de sodiu) (205 g, 1,366 mol) și tetrahidrofuran (1640 mL) care au furnizat o suspensie albă. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu

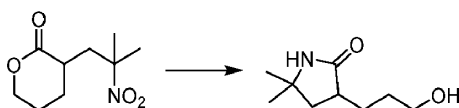
paraformaldehidă (136,6 g, 4,549 mol) adăugată ca solid într-o porție. Suspensia rezultată a fost încălzită la 63°C și condițiile au fost menținute timp de 15 ore. După încălzire, amestecul de reacție a devenit puțin gelatinos. Amestecul alb gelatinos a fost concentrat sub presiune redusă pentru a îndepărta majoritatea tetrahidrofuranului. Reziduul rămas a fost partiționat cu acetat de etil (1000 mL), clorură de sodiu saturată (500 mL) și carbonat acid de sodiu saturat (500 mL) într-o pâlnie separatoare. Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (5 X 300 mL). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu (500 g) și apoi filtrate în vid printr-o pâlnie Buchner de sticlă friată cu un strat de celite de 20 mm. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu acetat de etil (250 mL). Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar galben pal (135 g) ca produs brut dorit. Materialul a fost purificat prin coloană cu cromatografie rapidă pe gel de siliciu (încărcare lichidă) eluând cu un gradient de 100% hexan până la 60% acetat de etil în hexan în timp de 1 oră colectând 450 mL de fracțiuni. Produsul a fost detectat prin analiză TLC pe gel de siliciu eluând cu 3:1 hexani/acetat de etil și vizualizat sub UV. Fracțiunile de produs au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar, incolor (132 g, 1,18 mol, randament 72% conținând 16% g de acetat de etil rezidual prin RMN) ca produs dorit, 3-metilentetrahidropiran-2-onă. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 6,18 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 5,60 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 2,61 (ddt, J = 7,0, 6,3, 2,0 Hz, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H).

Etapa 3: 3-(2-Metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă



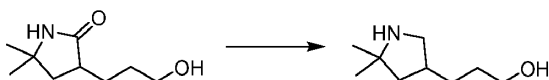
Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca conținut secundar, o sondă de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 2-nitropropan (104,9 g, 1,177 mol). S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (22,41 g, 147,2 mmol) adăugată pură într-o porție care a condus la o soluție clară galben deschis. Nu s-a observat nici o exotermă. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de 3-metilentetrahidropiran-2-onă (110 g, 981,0 mmol) în acetonitril (1100 mL) care a fost adăugată în picătură timp de 1 oră, care a condus la o soluție clară galben deschis și o exotermă graduală la 24°C. Amestecul de reacție a continuat să fie agitat la temperatura camerei timp de 3,5 ore și apoi a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rămas a fost dizolvat în diclorometan (1000 mL) și partiționat cu 500 mL ai unui amestec 3:2 de 1 mol soluție de acid citric/soluție saturată de clorură de sodiu. Faza organică rezultată a fost o soluție clară albastru pal și faza apoasă a fost o soluție puțin tulbure de culoare albastru foarte pal. Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu diclorometan (300 mL). Organicele combinate au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (300 mL), uscate pe sulfat de sodiu (250 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 200 mL. Soluția clară albastru pal de diclorometan a fost diluată cu metil eter de *terț*-butil (1500 mL) și soluția tulbure a fost concentrată sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 200 mL care a furnizat o suspensie. Amestecul a fost din nou diluat cu metil etil de *terț*-butil (1500 mL) și concentrat sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 250 mL. Suspensia rezultată a fost lăsată să stea la temperatura camerei peste noapte (aproximativ 12 ore). Solidul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pâlnie Buchner din sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu metil eter de *terț*-butil rece (2 X 150 mL) și apoi trasă timp de 30 min. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 5 ore pentru a furniza (160 g, 0,795 mol, randament 81%) produsul dorit ca un solid alb, 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,34 (ddd, J = 11,1, 9,3, 4,3 Hz, 1H), 4,20 (dt, J = 11,1, 5,1 Hz, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 14,9, 5,2 Hz, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,44 (dddd, J = 12,8, 11,5, 8,1, 6,6 Hz, 1H).

Etapa 4: 3-(3-Hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi, a fost echipat cu o bară de agitare din Teflon, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem și septuri de cauciuc. Vasul a fost încărcat cu 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă (25 g, 124,2 mmol) și alcool etilic (375 mL) care au furnizat o suspensie albă. S-a început agitarea și suspensia a fost încălzită la 40°C timp de 10 min, ceea ce a furnizat o soluție clară, incoloră. Vasul a fost apoi echipat cu un tub de dispersie a gazului și soluția a fost degazată cu azot timp de 15 min. Vasul a fost apoi încărcat cu nichel Raney (8,019 g de 50% g/g, 68,31 mmol) și vasul a fost apoi echipat cu septuri. Vasul a fost evacuat și plasat sub o atmosferă de hidrogen. Procedul a fost repetat timp de trei cicluri. Vasul a fost apoi plasat sub 1 atmosferă de hidrogen și amestecul de reacție a fost încălzit gradual la 60°C. Reacția a continuat să fie agitată la 60°C timp de 24 ore. După răcire la temperatura camerei, vasul a fost echipat cu un tub de dispersie a gazului și amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 15 min. Amestecul a fost filtrat în vid printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 20 mm. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu etanol (2 X 100 mL) și trasă până la alcool etilic ușor umed, apoi udată cu apă și catalizatorul de nichel Raney utilizat a fost eliminat sub apă. Filtratul clar chihlimburiu pal a fost concentrat sub presiune redusă la un ulei clar vâscos, chihlimburiu dschis. Uleiul a fost diluat cu metil etil de *tert*-butil (1500 mL) și soluția tulbure a fost concentrată sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 150 mL care a furnizat o suspensie. Amestecul a fost diluat din nou cu metil etil de *tert*-butil (1500 mL) și concentrat sub presiune redusă la un volum de aproximativ 150 mL. Suspensia rezultată a fost lăsată să stea la temperatura camerei peste noapte (aproximativ 12 ore). Solidul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pâlnie Buchner de sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu metil etil de *tert*-butil rece (2 X 50 mL) și apoi trasă timp de 30 min. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 3 ore pentru a furniza un solid alb (19 g, 0,111 mol, randament 89%) ca produs, 3-(3-hidroxiopropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,37 (tdd, J = 9,8, 8,5, 4,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 1,72 (tdd, J = 9,6, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,52 - 1,32 (m, 3H), 1,28 - 1,03 (m, 7H).

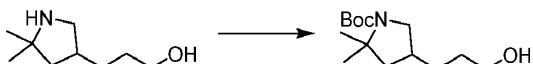
Etapă 5: 3-(5,5-Dimetilpirolidin-3-il)propan-1-ol



Un balon cu fund rotund de 5 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o pâlnie de adăugare, o sondă/controlor de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu granule de hidru de litium aluminu (19,39 g, 510,9 mmol). Vasul a fost apoi încărcat cu tetrahidrofuran (500 mL, 20 mL/g). S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 20°C. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 0,5 ore pentru a permite dizolvarea granulelor. Temperatura vasului suspensiei gri rezultate a fost înregistrată la 24°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de 3-(3-hidroxiopropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (25 g, 146,0 mmol) în tetrahidrofuran (500 mL) și soluția clară galben pal a fost adăugată în picătură timp de 90 min. Încălzirea ușoară fost necesară pentru a obține omogenitatea. După completarea adăugării, temperatura vasului suspensiei gri rezultate a fost înregistrată la 24°C. Amestecul a fost apoi încălzit la o temperatură a vasului de 65°C și condițiile au fost menținute timp de 72 ore. Analiza amestecului de reacție în acest punct a indicat că încă a rămas ceva materie primă reziduală și nu s-a înregistrat nici o modificare în formarea produsului. Reacția a fost ulterior oprită în acest punct. Mantaua de încălzire a fost îndepărtată și vasul a fost echipat cu o baie de răcire. Suspensia a fost răcită la 0°C cu o baie de răcire cu gheață zdrobită/apă și apoi stinsă prin adăugarea foarte lentă în picătură de apă (19,93 mL), urmată de 15% g soluție de hidroxid de sodiu (19,93 mL) și apoi în final cu apă (59,79 mL). Temperatura vasului suspensiei albe rezultate a fost înregistrată la 5°C. Baia de răcire a fost îndepărtată și vasul a fost din nou echipat cu o manta de încălzire. Suspensia a fost încălzită la 60°C și condițiile au fost menținute timp de 30 min. Suspensia caldă a fost filtrată în vid printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 20 mm. Turta de filtru a fost apoi spălată prin deplasare

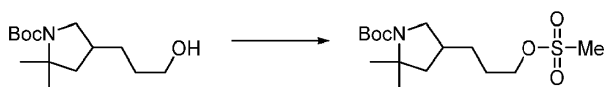
cu tetrahidrofuran (2 X 250 mL) la 60°C și apoi trasă timp de 30 min. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (23,5 g, 0,149 mol, randament 99%) un ulei vâcos clar galben deschis ca produs dorit, 3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propan-1-ol. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 3,37 (dt, $J = 8,3, 6,4$ Hz, 3H), 2,95 (dd, $J = 10,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 10,7, 7,7$ Hz, 1H), 2,04 (dt, $J = 16,1, 8,1$ Hz, 1H), 1,69 (dd, $J = 12,2, 8,2$ Hz, 1H), 1,50 - 1,24 (m, 5H), 1,11 - 0,94 (m, 7H).

Etapa 6: 4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



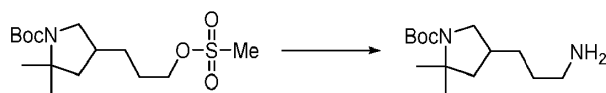
Un balon cu fund rotund de 1 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propan-1-ol (15 g, 95,39 mmol) și diclorometan (225 mL, 15 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben deschis. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Baia de răcire a fost încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura vasului a fost scăzută la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu trietilamină (12,55 g, 124,0 mmol) care a fost ulterior adăugată pură în picătură timp de 5 min. Nu s-a observat nici o exotermă. Pâlnia de adăugare a fost apoi încărcată cu dicarbonat de di-*terț*-butil (22,89 g, 104,9 mmol) dizolvat în diclorometan (225 mL). Soluția clară galben pal a fost apoi adăugată în picătură în 30 min, ceea ce a condus la evoluția ușoară a gazului. Nu s-a observat nici o exotermă. Baia de răcire a fost îndepărtată și soluția clară galben deschis rezultată a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a continuat agitarea acesteia la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu apă (75 mL). Organicele au fost îndepărtate și spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (75 mL), uscate pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (30 g) un ulei clar galben deschis ca produs brut dorit. Materialul a fost purificat prin coloană cu cromatografie rapidă pe gel de siliciu (încărcare lichida cu diclorometan) eluând cu un gradient de 100% diclorometan până la 10% alcool metilic în diclorometan timp de 60 min colectând 50 mL de fracțiuni. Fracțiunile produsului dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (22 g, 0,0855 mol, randament 90%) ca ulei vâcos clar galben pal. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,38 (td, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 3,54 (dt, $J = 10,3, 6,7$ Hz, 1H), 3,38 (td, $J = 6,6, 3,5$ Hz, 2H), 2,76 (q, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,07 (td, $J = 11,6, 5,7$ Hz, 1H), 1,87 (ddd, $J = 16,7, 12,1, 6,0$ Hz, 1H), 1,37 (dd, $J = 14,2, 10,4$ Hz, 17H), 1,24 (s, 3H).

Etapa 7: 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfonil oxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



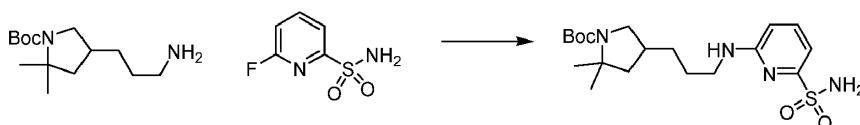
4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (50,5 g, 196,22 mmol) și trietilamina (39,711 g, 54,698 mL, 392,44 mmol) au fost dizolvate în diclorometan (500 mL) și soluția rezultată a fost răcită într-o baie cu gheață și apă timp de 30 min. S-a adăugat clorură de mesil (24,725 g, 16,706 mL, 215,84 mmol) în picătură timp de o perioadă de 30 min, apoi baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul agitat la temperatura camerei timp de o oră. Reacția a fost apoi stinsă cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (200 mL). Fazele au fost separate și faza organică a fost extrasă cu bicarbonat de sodiu saturat (200 mL) și apă (2 X 100 mL). Fazele apoase au fost eliminate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* pentru a obține 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfonil oxipropil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (64,2 g, 93%) ca ulei galben pal. ESI-MS m/z calc. 335,1766, găsit 336,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 5,54 min (Metodă LC Q).

Etapa 8: 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



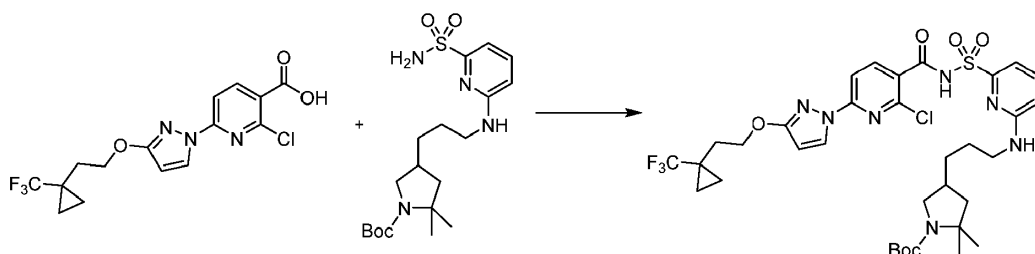
2,2-dimetil-4-(3-metilsulfonylpropil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (64,2 g, 191,38 mmol) a fost dizolvat în dioxan (650 mL) și apoi s-a adăugat hidroxid de amoniu (650 mL) și amestecul rezultat încălzit la 45°C timp de 18 ore. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei. Soluția a fost diluată cu 1M hidroxid de sodiu (200 mL) și apoi extrasă cu dietil eter (3 X 650 mL). Faza apoasă a fost eliminată și fazele organice combinate au fost extrase cu apă (2 X 200 mL). Fazele apoase au fost eliminate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* pentru a da 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (48,9 g, 95%) ca ulei galben pal. ESI-MS *m/z* calc. 256,2151, găsit 257,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,70 min (Metodă LC Q).

Etapă 9: 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (8,91 g, 34,8 mmol) și 6-fluoropiridin-2-sulfonamida (6,13 g, 34,8 mmol) în dimetil sulfoxid (75 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (4,91 g, 35,5 mmol) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 12 ore și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost agitat timp de încă 4 ore suplimentare (16 ore în total). Amestecul de reacție a fost turnat încet în acid clorhidric (35 mL de 1 M, 35,00 mmol) în apă (200 mL) (puțin spumant) și diluat cu acetat de etil (250 mL). Faza organică a fost separată și spălată cu 100 mL de saramură. Faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe celite, și concentrată *in vid* pentru a da un ulei de culoare galben închis. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0% - 100% acetat de etil în hexani. S-au colectat atât fracțiunile pure (9,0 g) cât și cel impure (3 g). S-au purificat fracțiunile impure prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0% - 100% acetat de etil în hexani rezultând, în total, 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (10,0 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,52 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 7,2, 0,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,55 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,79 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 18,0, 9,3 Hz, 2H), 1,37 (dd, J = 12,9, 10,6 Hz, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 412,21442, găsit 413,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC D).

Etapă 10: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

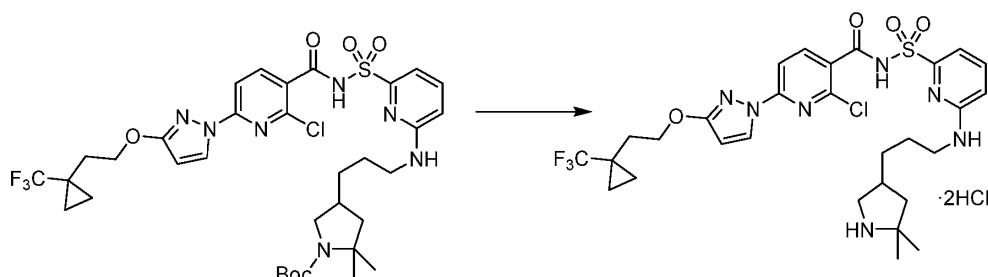


Partea A: La acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (11,4 g, 30,34 mmol) în tetrahidrofuran (150 mL) s-a adăugat încet carbonil diimidazol (5,9 g, 36 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. S-a adăugat carbonil diimidazol (0,5 g, 3 mmol) suplimentar și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră suplimentară (2 ore în total).

Partea B: La esterul activat preparat în Partea A s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (10,0 g, 24,24 mmol) în tetrahidrofuran (50 mL) urmat

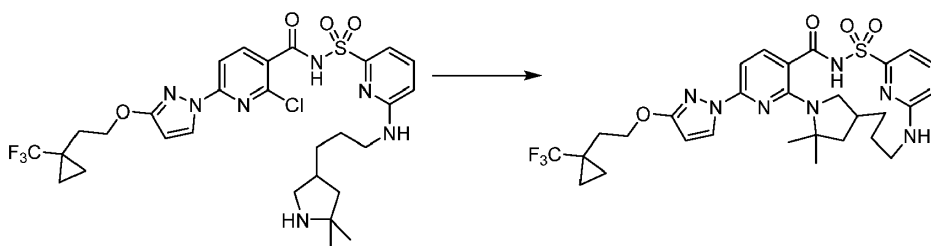
de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (7,5 mL, 50 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. S-a adăugat încet acid citric (25,1 g, 130,6 mmol) în apă (200 mL) la amestecul de reacție și s-a acidulat la $\sim$ pH = 3. Amestecul a devenit tulbure dar nu s-a format nici un precipitat. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (400 mL) și faza organică spălată cu saramură, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe celite, și concentrată *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-80% acetat de etil/hexani rezultând produsul ca spumă, 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (13,82 g, 74%) ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,40 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 18,3, 9,0 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,79 (td, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 1,52 (dt, J = 15,4, 8,0 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 11,4 Hz, 10H), 1,33 - 1,25 (m, 5H), 1,17 (s, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 769,2636, găsit 770,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 3,48 min (Metodă LC D).

Etapă 11: 2-cloro- $\{N\}$ -[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil] sulfoni]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



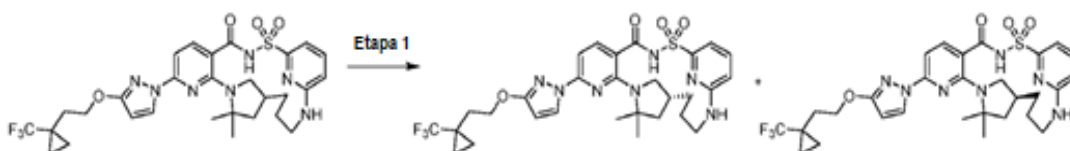
La 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (13,8 g, 17,92 mmol) în diclorometan (75 mL) s-a adăugat acid clorhidric (15 mL of 4 M, 60,00 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și rezidul diluat cu 100 mL de acetat de etil. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și procesul s-a repetat cu 100 mL suplimentari de acetat de etil rezultând o spumă, 2-cloro- $\{N\}$ -[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil] sulfoni]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (13,5 g, 101%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,83 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,2, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 3,24 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 (tt, J = 11,8, 6,7 Hz, 1H), 2,35 (q, J = 7,8, 7,3 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,91 (dd, J = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,90 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 669,2112, găsit 670,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC D).

Etapă 12: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 12)

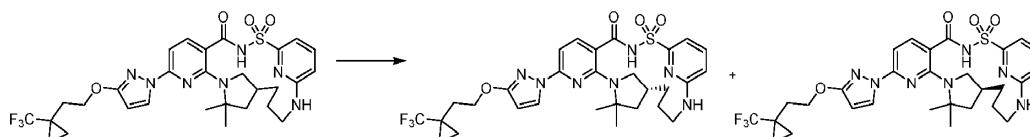


La 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (12,9 g, 17,36 mmol) în NMP (120 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (9,64 g, 69,8 mmol) urmat de fluorură de cesiu (2,69 g, 17,7 mmol) și suspensia a fost agitată la 150°C timp de 16 ore. Reacția a fost apoi lăsată să se răcească la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă (100 mL) și turnat în apă (400 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu acid clorhidric (27,0 mL of 6 M, 162,0 mmol). Precipitatul a fost colectat utilizând un mediu fritat și spălat 3X cu 50 mL de apă. Solidul a fost uscat în aer timp de 1 oră și apoi dizolvat în acetat de etil (400 mL). Faza organică a fost concentrată *in vid* și produsul brut purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-100% acetat de etil/hexani. S-au colectat 6,3g de produs pur și 6 g de fracțiuni impure. Fracțiunile impure au fost purificate prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 0-5% metanol/diclorometan care a furnizat o bună separare a produsului de impurități. Fracțiunile pure de produs au fost combinate rezultând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 12) (7,4 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,15 (dt, J = 10,1, 3,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,90 (d, J = 10,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,23 min (Metodă LC E).

Exemplul 4: Preparare de (14*R*)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 13) și (14*S*)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 14)



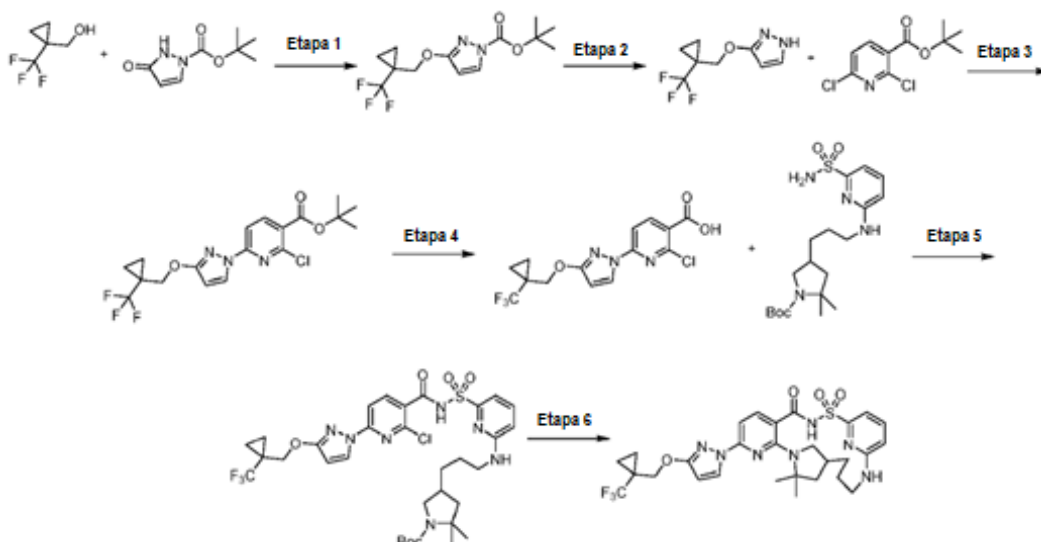
Etapă 1: (14*R*)-12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 13) și (14*S*)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 14)



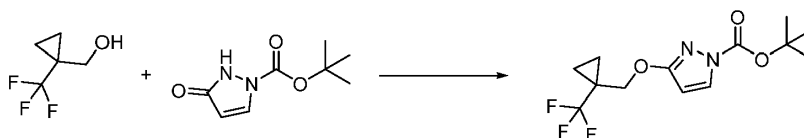
12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (7,4 g) racemică a fost dizolvată în 150 mL de acetonitril și supusă la purificare SFC chirală. Moștra a fost separată prin cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 25% acetonitril:metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 70mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, (14*R*)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 13) (2,91 g, 53%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H),

7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,86 (dd, $J = 11,5, 5,4$ Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 0,89 (s, 2H); ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,19 min; și ca al doilea enantiomer care eluează, (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 14) (3,0 g, 54%) ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,86 (dd, $J = 11,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC B).

Exemplul 5: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 15)



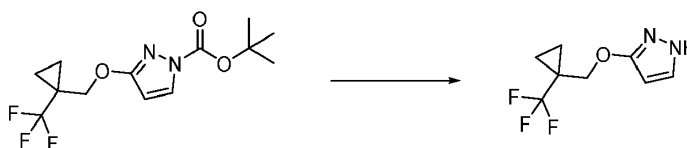
Etapa 1: 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (70 g, 0,3800 mol) și tetrahidrofuran (840 mL, 12 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (58,56 g, 0,4180 mol) adăugat pur într-o porție urmat de trifenilfosfină (109,6 g, 0,4180 mol) adăugată ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu azodicarboxilat de diizopropil (lichid clar roscat-portocaliu) (82,3 mL, 0,4180 mol) adăugat pur în picătură în timp de 1 oră, ceea ce a condus la o exotermă graduală la 40°C și la o soluție clară chihlibariu deschis. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la o temperatură a vasului de 50°C și condițiile au fost menținute timp de 2 ore când analiza prin LC/MS a indicat finalizarea

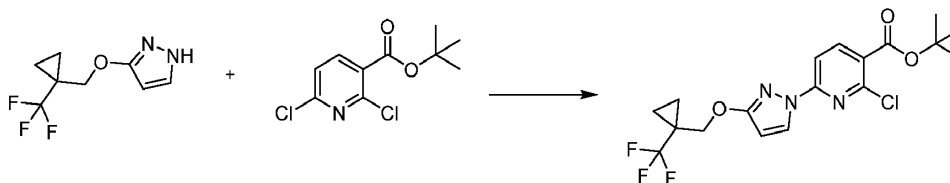
consumului de materie primă. Amestecul de reacție clar chihlimburiu, a fost concentrat sub presiune redusă și uleiul clar chihlimburiu închis rezultat a fost suspendat în toluen (560 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, timp în care a precipitat un solid (oxid de trifenilfosfină MW = 278,28). Suspensia groasă a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner din sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu toluen (150 mL) și apoi trasă timp de 30 min. Filtratul clar chihlimburiu a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar chihlimburiu. Materialul a fost purificat prin coloană cu cromatografie rapidă pe gel de siliciu (încărcare solidă adsorbită pe celite) eluând cu un gradient de 100% hexan până la 20% acetat de etil în hexan colectând 450 mL de fracțiuni. Produsul eluează în jur de 5% acetat de etil în hexan. Fracțiunile dorite au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar galben pal ca produs dorit, 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (81 g, 0,264 mol, 70%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,07 (dp, J = 4,9, 1,3 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 306,11914, găsit 307,0 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 3-[[1-(Trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol



Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (80 g, 0,2612 mol), diclorometan (320 mL, 4 mL/g) și alcool metilic (320 mL, 4 mL/g) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu 4 M acid clorhidric în 1,4-dioxan (195,9 mL, 0,7836 mol) care a fost ulterior adăugat în picătură timp de 1 oră, ceea ce a condus la o exotermă graduală la 30°C. Soluția clară galben pal rezultată a fost încălzită la o temperatură a vasului de 45°C și condițiile au fost menținute timp de 1 oră până când analiza prin LC/MS a indicat terminarea reacției. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi concentrată sub presiune redusă. Reziduu rămas a fost dizolvat în metil de *tert*-butil eter (640 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu 2 M soluție de hidroxid de sodiu (391,8 mL, 0,7836 mol). Stratul organic a fost îndepărtat și reziduu apos a fost extras cu metil de *tert*-butil eter (2 X 200 mL). Combinatele organice au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (500 mL), uscate pe sulfat de sodiu (300 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar galben pal a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar galben deschis care s-a solidificat după ce a stat pentru a furniza un solid alb (49,5 g, 0,240 mol, 92%) ca produs dorit, 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]1H-pirazol. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 206,0667, găsit 207,0 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,08 min (Metodă LC B).

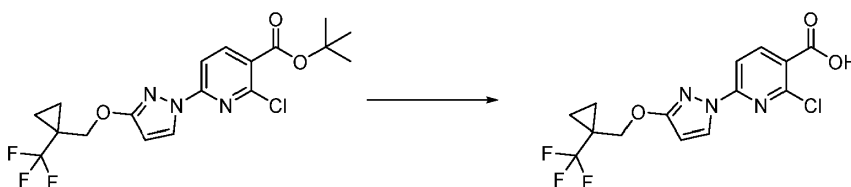
Etapa 3: 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca conținut secundar, o sondă de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot

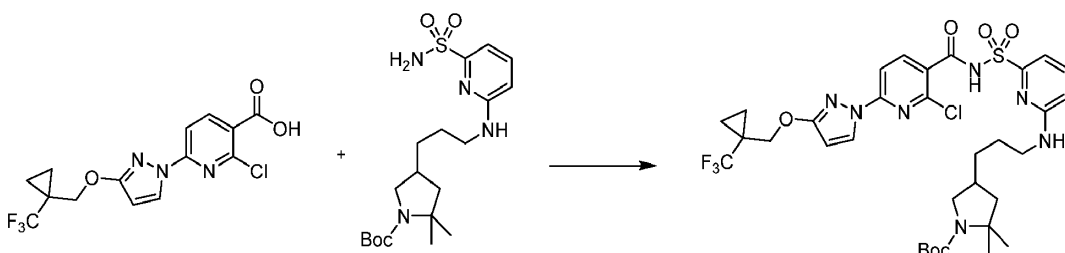
cu 3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol (45 g, 0,2183 mol) și *N,N*-dimetilformamidă (540 mL, 12 mL/g) care au furnizat o soluție clara galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 17°C. Vasul a fost apoi încărcat cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (54,16 g, 0,2183 mol) adăugat ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu carbonat de potasiu (39,22 g, 0,2838 mol) adăugat ca solid într-o porție urmat de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (3,67 g, 0,03274 mol) adăugat ca solid într-o porție. Suspensia galben pal rezultată a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 10°C cu o baie de răcire cu gheață zdrobită/apă. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu apă (540 mL) adăugată în picătură timp de 45 min care a condus la o suspensie groasă și o exotermă la 15°C. Suspensia rezultată a continuat să fie agitată la 15°C timp de 30 min și apoi filtrată printr-o pâlnie Buchner din sticlă fritată. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu apă (2 × 500 mL) și apoi trasă în pâlnia Buchner timp de 2 ore. Materialul a fost apoi lăsat să se usuce la aer peste noapte pentru a furniza (73 g, 0,175 mol, 80%) dintr-un solid alb granular, 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil. ESI-MS *m/z* calc. 417,1067, găsit 418,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,85 min (Metodă LC A).

Etapa 4: Acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



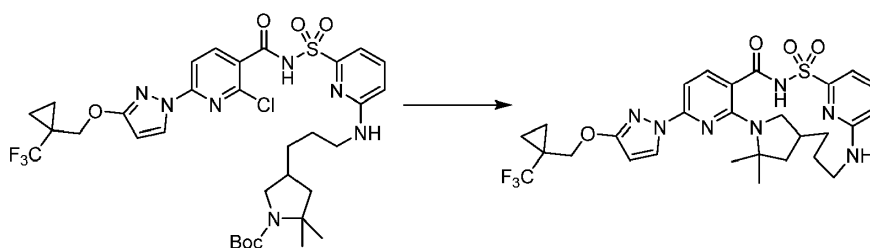
Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 găuri a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (70 g, 0,1675 mol) și 2-propanol (350 mL) care au furnizat o suspensie albicioasă. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu 6 M acid clorhidric apos (139,6 mL, 0,8375 mol) care a fost adăugat în picătură timp de 10 min, ceea ce a condus la o exotermă la 30°C. Suspensia rezultată a fost apoi încălzită la reflux (temperatura vasului ~82°C). După încălzire, suspensia s-a transformat într-o soluție clară galben pal (temperatura vasului ~75°C în acest punct). După agitare la reflux timp de ~30 min a început să se precipite un solid. Suspensia a continuat să fie agitată la reflux timp de încă 30 min suplimentare, în care moment s-a adăugat în picătură apă (210 mL) timp de 15 min. Căldura a fost apoi îndepărtată și suspensia a continuat să fie agitată și a fost lăsată să se răcească încet la temperatura camerei. Materialul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pâlnie Buchner din sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu 1:1 apă/2-propanol (100 mL) urmată de apă (2 X 100 mL) și apoi trasă în pâlnia Buchner timp de 30 min. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 24 ore pentru a furniza acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (56 g, 0,155 mol, 92%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,16 - 1,07 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 361,0441, găsit 362,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,66 min (Metodă LC A).

Etapa 5: 4-[3-[[6-[2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Au fost combinate acidul 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (260 mg, 0,6973 mmol) și carbonil diimidazolul (113,1 mg, 0,6973 mmol) în tetrahidrofuran (3,783 mL) și agitate timp de 1 oră la 45°C. S-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (287,7 mg, 0,6973 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (212,4 mg, 208,6 μ L, 1,395 mmol) și reacția a fost încălzită la 45°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate, apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 24 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 70% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (232 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,74 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,79 (td, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (ddd, J = 21,4, 10,3, 6,2 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 11,7 Hz, 9H), 1,30 (d, J = 13,8 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 2H), 1,09 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 755,248, găsit 756,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,31 min (Metodă LC E).

Etapă 6: 12,12-Dimetil-8-(3-{[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 15)

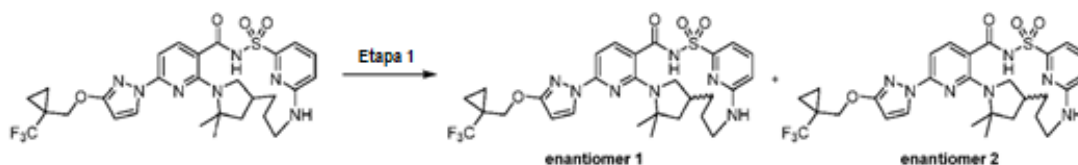


Partea A: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (232 mg, 0,3068 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5,0 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan) (2,5 mL de 4 M, 10,00 mmol) și s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată la sec sub presiune redusă, redizolvată în acetat de etil, și apoi s-a adăugat 2M carbonat de sodiu apos (5 mL) pentru ajustarea soluției la pH ~10. Stratul organic a fost extras cu acetat de etil (2 X 10 mL), spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, și evaporat la sec sub presiune redusă.

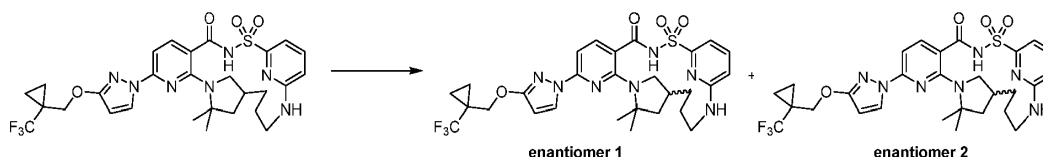
Partea B: La o fiolă s-a adăugat amina brută din Partea A, carbonat de potasiu (235 mg, 1,70 mmol), fluorură de cesiu (75,3 mg, 0,4957 mmol), site moleculare de 3 Å, și dimetil sulfoxid (7,0 mL). Fiola a fost purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitat timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate, și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 24 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil pentru a da un solid alburui, 12,12-dimetil-8-(3-1[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 15) (101,9 mg, 54%). ^1H RMN

(400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 24,2, 10,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 2,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 1,76 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (dd, J = 24,7, 12,0 Hz, 1H), 1,10 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,1 min (Metodă LC E).

Exemplul 6: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 21) și 12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 22)

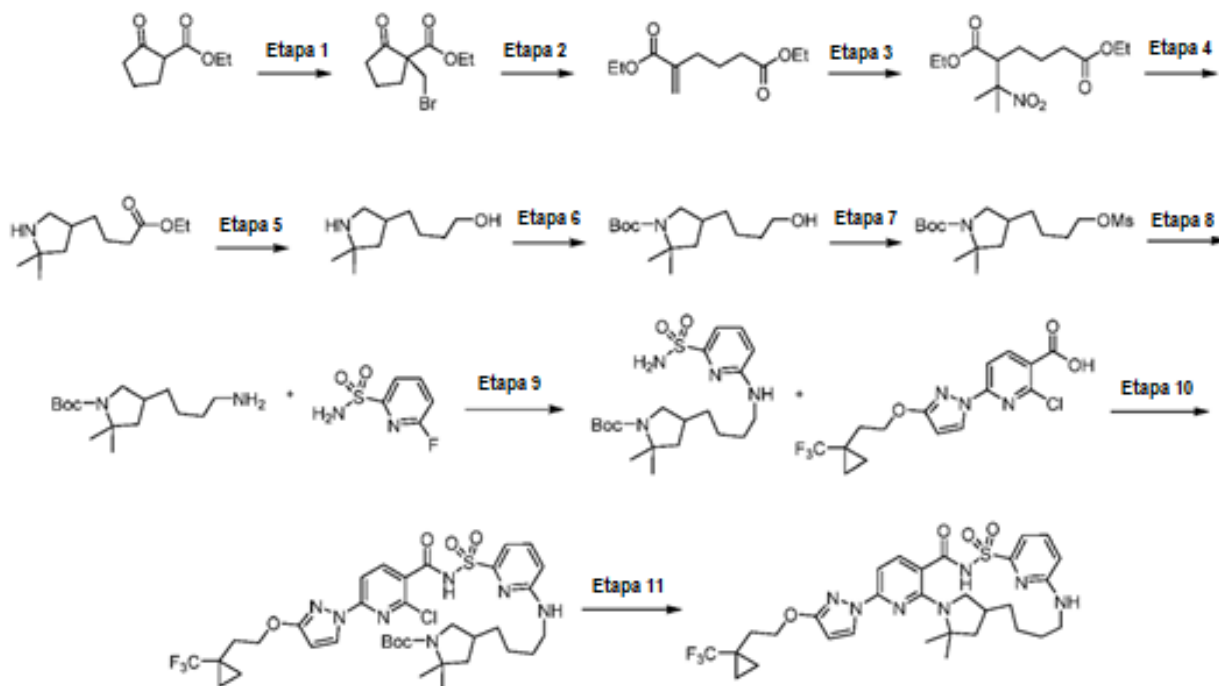


Etapă 1: 12,12-Dimetil-8-(3-1[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 21) și 12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 22)

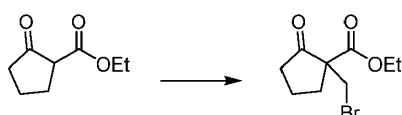


12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă racemic (Compusul 15) (82,4 mg, 0,133 mmol) a fost supus la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 20% acetonitril (nici un modulator)/80% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 21) (32,38 mg, 78%) ca un solid alburii; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 2,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 1,76 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 4H), 1,10 (s, 2H), 0,87 (d, J = 5,1 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,1 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 22) (34,58 mg, 83%) ca un solid alburii; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,1 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (d, J = 2,1 Hz, 4H), 1,10 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 0,88 (s, 2H), ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,1 min (Metodă LC E).

Exemplul 7: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05, 10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 28)

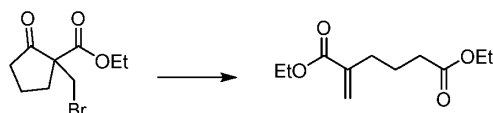


Etapa 1: 1-(bromometil)-2-oxociclopentancarboxilat de etil



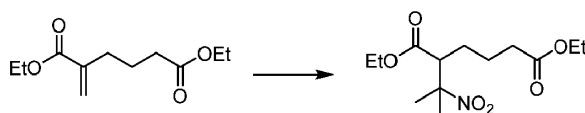
O soluție de 2-oxociclopentancarboxilat de etil (70 g, 449 mmol) în tetrahidrofuran uscat (300 mL) a fost adăugată încet la o suspensie de 67,6% suspensie de hidură de sodiu în ulei mineral (19,17 g, 540 mmol) în tetrahidrofuran (750 mL) conținând hexametilfosforamidă (97 g, 540 mmol) la temperatura camerei sub o atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat dibromometan (392 g, 250 mmol) și amestecul de reacție a fost refluxat la 80°C timp de 16 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și s-a adăugat dietil eter (1000 mL) și stratul organic a fost spălat cu apă (5 X 500 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-10% hexani-acetat de etil pentru a furniza 1-(bromometil)-2-oxociclopentancarboxilat de etil (85 g, 76%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 7,25 Hz, 2H); 3,68 (q, $J = 22,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 2H); 2,58 - 2,00 (m, 6H); 1,25 (t, $J = 7,75$ Hz, 3H).

Etapa 2: 2-metilenhexandioat de dietil



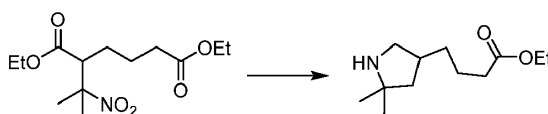
S-a adăugat carbonat de potasiu (79 g, 572 mmol) la o soluție de 1-(bromometil)-2-oxociclopentancarboxilat de etil (85 g, 341 mmol) în etanol uscat (680 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat, evaporat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-5% hexani-acetat de etil pentru a furniza 2-metilenhexandioat de dietil (72,7 g, 98%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 6,16 (s, 1H); 5,54 (s, 1H); 4,24 - 4,07 (m, 4H); 2,36 - 2,28 (m, 4H); 1,83 - 1,77 (m, 2H); 1,32 - 1,21 (m, 6H).

Etapa 3: 2-(2-metil-2-nitropropil)hexandioat de dietil



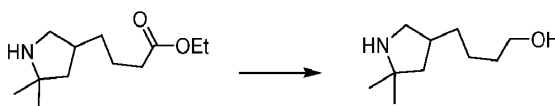
S-a adăugat 1,8-diazabicycloundec-7-enă (23 g, 151 mmol) la o soluție de 2-metilenhexandioat de dietil (72,7 g, 340 mmol) și 2-nitropropan (36,3g, 408 mmol) în acetonitril uscat (1000 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost evaporat și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (1000 mL) și spălat cu clorură de amoniu saturată (500 mL). Faza organică a fost concentrată și purificată prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-10% hexani-acetat de etil pentru a furniza 2-(2-metil-2-nitropropil)hexandioat de dietil (86 g, 84%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,17 - 4,07 (m, 4H); 2,41 - 2,05 (m, 5H), 1,72 - 1,44 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 6H).

Etapă 4: Ester etilic al acidului 4-(4,4-dimetil-5-oxo-pirolidin-2-il)-butiric



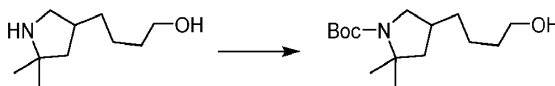
Un amestec de 2-(2-metil-2-nitropropil)hexandioat de dietil (43 g, 141,7 mmol) și suspensie de nichel Raney (12 g) în etanol (860 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 18 ore într-un reactor Parr sub 2 bar de hidrogen gazos. S-au adăugat Celite (50 g) și amestecul rezultat a fost filtrat. Solidele au fost eliminate și filtratul a fost concentrat pentru a obține ester etilic al acidului 4-(4,4-dimetil-5-oxo-pirolidin-2-il)-butiric (31,2 g, 97%) ca un ulei portocaliu. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 227,3, găsit 228,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 3,23 min (Metodă LC Q).

Etapă 5: 4-(4,4-Dimetilpirolidin-2-il)-butan-1-ol



La o soluție de ester etilic al acidului 4-(4,4-dimetil-5-oxo-pirolidin-2-il)-butiric (78,8 g, 345,3 mmol) în tetrahidrofuran (1200 mL) s-a adăugat hidruură de litiu aluminiu (39,3 g, 1036,0 mmol) în porții timp de o perioadă de 45 min și suspensia rezultată a fost încălzită la reflux sub azot timp de 18 ore. Amestecul de reacție răcit a fost stins cu grijă cu o soluție saturată de sulfat de sodiu (100 mL) și solidul format a fost filtrat. Solidele au fost eliminate și filtratul a fost concentrat sub vid pentru a obține 4-(4,4-dimetilpirolidin-2-il)-butan-1-ol (51,5 g, 87%) ca ulei maro. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 171,28, găsit 172,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 1,05 min (Metodă LC Q).

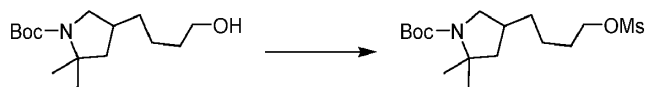
Etapă 6: Ester terț-butilic al acidului 2-(4-hidroxibutil)-4,4-dimetil-pirolidin-1-carboxilic



La o soluție de 4-(4,4-dimetilpirolidin-2-il)-butan-1-ol (51,5 g, 301 mmol) în diclorometan (400 mL) s-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu (50,6 g, 602 mmol) în apă (300 mL) urmată de dicarbonat de di-terț-butil (65,6 g, 301 mmol). Amestecul bifazic rezultat a fost agitat timp de 18 ore la temperatura camerei. Fazele au fost separate și faza apoasă a fost eliminată. Faza organică a fost concentrată și purificată prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0-45% hexani-acetat de etil pentru a obține esterul terț-butilic al acidului 2-(4-hidroxibutil)-4,4-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (57,2 g, 77%) ca ulei clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,35 (t, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,01- 1,81 (m,

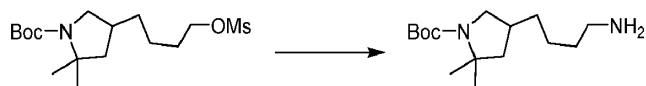
2H), 1,40-1,24 (m, 23H). ESI-MS m/z calc. 271,4, găsit 272,4 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 4,67 min (Metodă LC Q).

Etapă 7: 2,2-dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



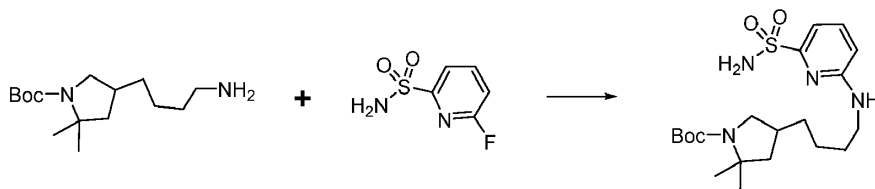
La o soluție de 4-(4-hidroxibutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,28 g, 8,401 mmol) în diclorometan (19 mL) și trietilamină (8,0 mL, 57 mmol) răcită la 0°C s-a adăugat clorură de metansulfonil (2,161 mL, 27,92 mmol) în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore lăsând reacția să se încălzească la temperatura camerei după 1 oră (soluția clară a devenit portocaliu tulbure după 10 min). Amestecul de reacție a fost stins cu apă cu gheață și diclorometan, urmate de saramură. Stratul apos a fost extras cu diclorometan suplimentar (2 X 20 mL) și organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost uscat sub vid timp de 1 oră pentru a furniza 2,2-dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,9 g, 99%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 349,1923, găsit 350,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC E).

Etapă 8: 4-(4-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



2,2-dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,9 g, 8,298 mmol) a fost dizolvat într-un amestec de dioxan (60 mL) și hidroxid de amoniu (60 mL de 30% m/v, 510 mmol). Amestecul a fost încălzit la 50°C într-un vas etanșat timp de 18 ore. Dioxanul a fost concentrat sub vid și s-a adăugat diclorometan (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub vid. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 80 grame) utilizând metoda gradient diclorometan - metanol (conținând 5 mL/litru 30% hidroxid de amoniu) (0 până la 15% metanol în diclorometan) pentru a obține 4-(4-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,44 g, 64%) ca o spumă albicioasă. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,90 (s, 2H), 3,55 (dd, J = 18,7, 11,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,76 (dd, J = 17,0, 9,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 1H), 1,52 (t, J = 18,4 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 9,9 Hz, 9H), 1,35 (s, 1H), 1,34 (s, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 270,23074, găsită 271,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,21 min (Metodă LC E).

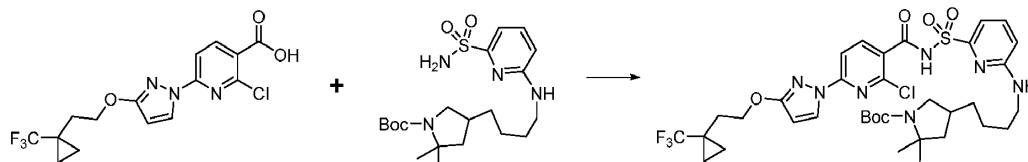
Etapă 9: 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-un flacon de 250 mL au fost combinate 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (894 mg, 5,07 mmol) în dimetil sulfoxid (20 mL), urmată de carbonat de potasiu (1,1 g, 8,0 mmol) și 4-(4-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,44 g, 5,33 mmol) sub azot și un condensator de reflux. Vasul a fost încălzit la 60°C într-o baie cu ulei timp de 18 ore. S-a adăugat carbonat de potasiu (1,1 g, 8,0 mmol) și s-a crescut încălzirea până la 80°C timp de încă 4 ore suplimentare. După răcire, amestecul de reacție a fost filtrat, apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, evaporate și purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană GOLD de 80 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (475 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,51 (dd, J = 8,4, 7,3

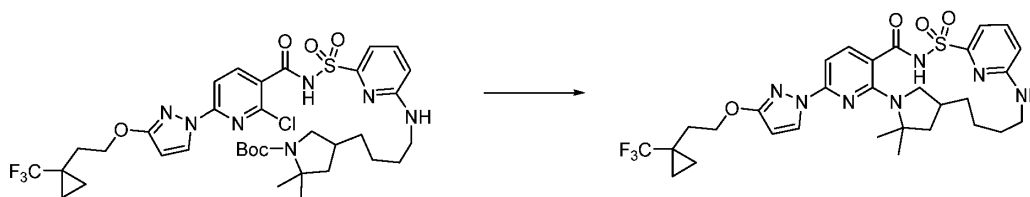
Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 18,2, 8,5 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 19,7, 10,1 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,52 (s, 2H), 1,44 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 10,4 Hz, 9H), 1,35 (d, J = 10,9 Hz, 6H), 1,21 (d, J = 17,2 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,76 min (Metodă LC E).

Etapă 10: 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (425 mg, 1,13 mmol) și carbonil diimidazolul (217 mg, 1,34 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (7 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (475 mg, 1,11 mmol), urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (350 μL, 2,34 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate, apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 80 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 70% acetat de etil în hexani pentru a da 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (613 mg, 83%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,80 (s, 1H), 8,41 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,71 (td, J = 11,2, 5,9 Hz, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,40 - 1,34 (m, 9H), 1,25 (t, J = 11,6 Hz, 6H), 1,20 - 1,18 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,88 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,4 min (Metodă LC E).

Etapă 11: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5, 7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 28)

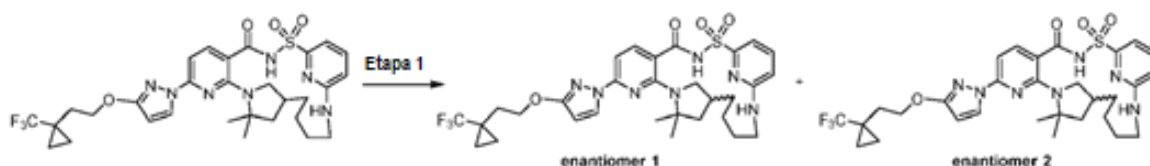


Partea A: 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (538 mg, 0,686 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (12 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4 M în dioxan) (5 mL de 4 M, 20,0 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil, apoi s-au adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras cu acetat de etil (2 X 10 mL), s-a spălat cu saramură, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a evaporat la sec sub presiune redusă.

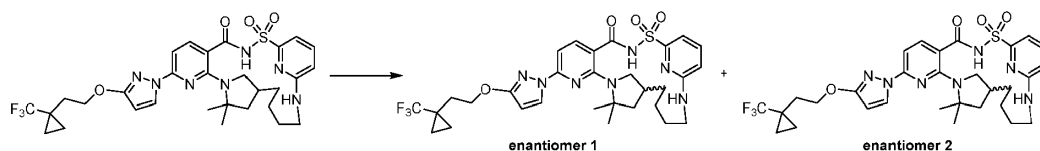
Partea B: S-au combinat materialele din Partea A și carbonatul de potasiu (474 mg, 3,43 mmol), fluorura de cesiu (156 mg, 1,03 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (11 mL) într-o fiolă, s-a purgat cu azot, s-a acoperit, s-a încălzit la 150°C și s-a agitat timp de 18 ore. S-a răcit la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate, apoi purificate prin

cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 40 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 28) (270 mg, 60%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,76 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 11,6, 5,4 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,55 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,46 (s, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 0,96 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,89 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC E).

Exemplul 8: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 29) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 30)

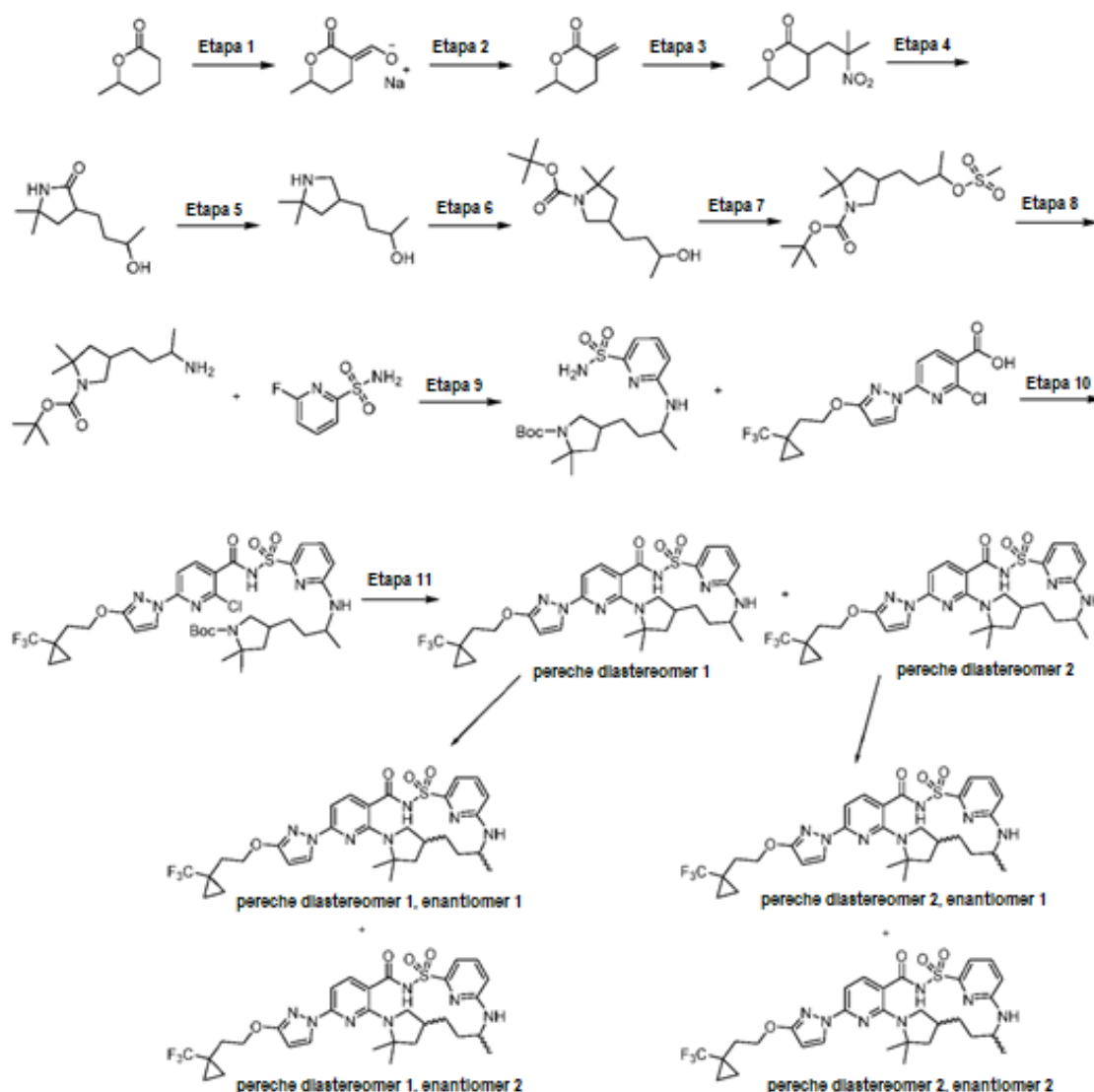


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 29) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 30)

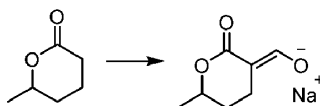


12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 28) (204 mg, 0,3150 mmol) a fost supus la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 30% acetonitril:metanol (90:10)/70% dioxid de carbon fază mobilă la 0,5mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 29) (94,1 mg, 91%) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 30) (90,0 mg, 87%) ca un solid alburiu; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 16,0, 11,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,55 (d, J = 2,9 Hz, 6H), 1,47 (dd, J = 22,2, 10,1 Hz, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 0,96 (dd, J = 7,7, 3,7 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 0,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC E).

Exemplul 9: Preparare de 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 1) (Compusul 35), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 2) (Compusul 36), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etox}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 58), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 59), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 60) și 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 61)

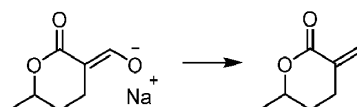


Etapa 1: (3E)-3-(Hidroximetilen)-6-metil-tetrahidropiran-2-onă (sare de sodiu)



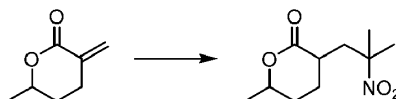
La o suspensie de hidru r ă de sodiu (60% în ulei mineral) (2,63 g de 60% g/g, 65,8 mmol) în dietil eter (56 mL) s-a adăugat etanol absolut (300 μL) apoi s-a adăugat în picătură la temperatura ambiantă un amestec de 6-metiltetrahidropiran-2-onă (5,0 g, 43,80 mmol) și format de etil (6,0 mL, 74 mmol) în 30 min. După ce adăugarea a fost finalizată, amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Solidul format în amestec (sare de sodiu a produsului) a fost colectat prin filtrare, spălat cu dietil eter și uscat sub vid înaintat pentru a da (3*E*)-3-(hidroximetilen)-6-metil-tetrahidropiran-2-onă (sare de sodiu) (7,1 g, 99%). ESI-MS m/z calc. 142,06299, găsit 143,2 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 0,64 min (Metodă LC E).

Eta p a 2: 6-Metil-3-metilen-tetrahidropiran-2-onă



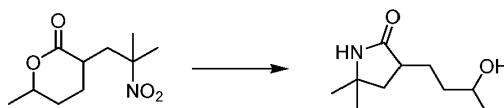
(3*E*)-3-(Hidroximetilen)-6-metil-tetrahidropiran-2-ona (sare de sodiu) (7,1 g, 43 mmol) a fost suspendată în tetrahidrofuran (100 mL), tratat cu paraformaldehidă (4,2 g, 140 mmol) sub azot și amestecul a fost încălzit la 65°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit într-o baie de apă cu gheață, stins cu carbonat de potasiu apos saturat (20 mL) și faza organică a fost separată, apoi faza apoasă a fost extrasă cu dietil eter (4x 10 mL). Frațiunile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă prin evaporare rotativă fără încălzire. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 120 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 40% acetat de etil în hexani pentru a da ca lichid incolor, 6-metil-3-metilen-tetrahidropiran-2-ona (2,96 g, 55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,48 - 6,38 (m, 1H), 5,57 (dt, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 4,49 (dq, J = 10,4, 6,3, 2,6 Hz, 1H), 2,71 (dddt, J = 16,2, 5,0, 3,5, 1,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,67 (dddd, J = 13,9, 12,4, 10,5, 5,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 126,06808, găsit 127,0 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 0,66 min (Metodă LC E).

Eta p a 3: 6-Metil-3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă



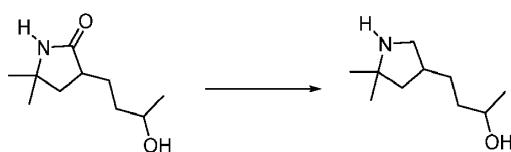
2-Nitropropan (2,6 mL, 29 mmol) a fost tratat cu 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (550 μL , 3,68 mmol) și agitat timp de 5 min sub azot, apoi s-a adăugat în picătură o soluție de 6-metil-3-metilen-tetrahidropiran-2-onă (2,96 g, 23,5 mmol) în acetonitril (32 mL) la temperatura camerei timp de 45 min. Soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul a fost evaporat și reziduul a fost apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 120 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a izola produsul care a fost apoi uscat sub vid pentru a da un ulei clar care s-a transformat într-un solid alb la repaus, 6-metil-3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă (4,32 g, 85%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,57 - 4,37 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,32 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 6H), 1,58 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 215,11575, găsit 216,2 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 1,11 min (Metodă LC E).

Eta p a 4: 3-(3-Hidroxibutil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



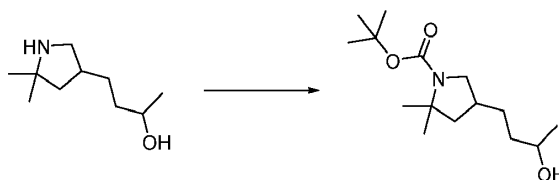
6-metil-3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-onă (4,32 g, 20,07 mmol) a fost dizolvat în etanol (78 mL) și s-a adăugat nichel Raney umed (1,2 g, 20,45 mmol) sub atmosferă de azot. S-au efectuat trei cicluri vidare/hidrogenare și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei sub hidrogen (1 atmosferă) timp de 10 min. Apoi suspensia a fost echipată cu un condensator de reflux și încălzită la 60°C și agitată la această temperatură sub hidrogen timp de 24 ore. S-a răcit la temperatura camerei și s-a filtrat prin Celite și s-a spălat cu acetat de etil. Filtratele au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 120 grame) utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan dând 3-(3-hidroxibutil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (2,5 g, 67%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,56 (dt, $J = 11,9, 6,0$ Hz, 1H), 2,35 (qd, $J = 9,3, 4,4$ Hz, 1H), 2,01 (dd, $J = 12,3, 8,6$ Hz, 1H), 1,85 - 1,59 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,31 (ddd, $J = 10,6, 8,1, 4,1$ Hz, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (dd, $J = 6,2, 1,6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 185,14159, găsit 186,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,74 min (Metodă LC E).

Etapă 5: 4-(5,5-Dimetilpirolidin-3-il)butan-2-ol



O soluție de 3-(3-hidroxibutil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (2,5 g, 13,49 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (37 mL) a fost adăugată cu grijă (în 20 min) la o suspensie de hidruură de litiu aluminiiu (686,6 mg, 20,24 mmol) în tetrahidrofuran uscat (37 mL) la temperatura camerei sub atmosferă de azot. După ce adăugarea s-a încheiat, amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 72 ore (două extra porții de hidruură de litiu aluminiiu (200 mg, 7,00 mmol) au fost adăugate la amestecul de reacție după 24 ore și 48 ore de la reflux). Amestecul a fost răcit într-o baie de apă cu gheață; s-a adăugat mai mult tetrahidrofuran (25 mL) la amestec, urmat de adăugarea lentă de tetrahidrat tartrat de sodiu potasiu apos saturat (sare Rochelle, 30mL). Amestecul rezultat a fost agitat viguros timp de 2 ore la temperatura camerei până când s-a obținut o separare clară a fazelor apoase și organice; apoi stratul organic a fost separat și concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în diclorometan (100 mL) și soluția obținută a fost spălat cu saramură (2 X 15mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da ca ulei galben, 4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butan-2-ol (1,6 g, 69%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (dd, $J = 11,9, 5,8$ Hz, 1H), 3,14 (ddd, $J = 10,4, 7,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 11,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 4H), 1,37 - 1,21 (m, 1H), 1,21 - 1,13 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 171,16231, găsit 172,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,53 min (Metodă LC E).

Etapă 6: 4-(3-hidroxibutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Dicarbonatul de di-*terț*-butil (2,4 mL, 10,45 mmol) și trietilamina (1,7 mL, 12,20 mmol) au fost adăugate la o soluție de 4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butan-2-ol (1,6 g, 9,341 mmol) dizolvată în diclorometan (40 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat timp de 30 min. Amestecul a fost spălat cu apă (15 mL), bicarbonat de sodiu saturat (15 mL) și saramură (15 mL) apoi s-au extras organicele, s-au uscat pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 40 grame) utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan pentru a izola ca ulei clar, 4-(3-hidroxibutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,4 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,79 (s, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 1H), 3,00 - 2,77 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,89 (td, $J = 12,3, 6,0$ Hz, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,53 (s, 5H), 1,49 - 1,43 (m, 12H), 1,38 (s, 1H), 1,34 (dd, $J = 9,1, 4,5$ Hz, 2H), 1,20

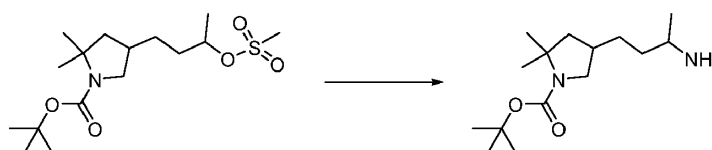
(t, J = 5,5 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 271,21475, găsit 272,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,64 min (Metodă LC E).

Etapă 7: 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



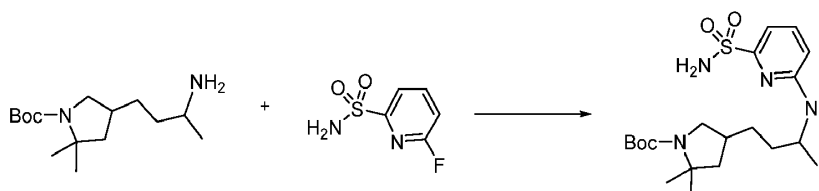
La o soluție în diclorometan (6 mL) răcită la 0°C de 4-(3-hidroxibutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (346 mg, 1,275 mmol) și trietilamină (1,2 mL, 8,6 mmol) s-a adăugat în picătură clorură de metansulfonil (350 μ L, 4,52 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore și lăsat să se încălzească la temperatura camerei după 1 oră (soluția clară a devenit turbid portocalie după 10 min). Amestecul de reacție a fost stins cu apă cu gheață și diclorometan, urmate de saramură. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 X 20 mL) suplimentar și organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost uscat sub vid timp de 1 oră pentru a da ca ulei galben, 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (440 mg, 99%). ESI-MS m/z calc. 349,1923, găsit 350,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,8 min (Metodă LC E).

Etapă 8: 4-(3-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (440 mg, 1,259 mmol) a fost dizolvat într-un amestec de dioxan (10 mL) și hidroxid de amoniu (10 mL de 30% m/v, 85,60 mmol). Amestecul a fost încălzit la 50°C într-un vas etanșat timp de 72 ore. Dioxanul a fost concentrat sub vid și s-a adăugat diclorometan (50 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub vid. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 24 grame) utilizând metoda cu gradient diclorometan - metanol (conținând 5 mL/litru 30% hidroxid de amoniu) (0 până la 15% metanol) pentru a obține ca ulei galben deschis, 4-(3-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (199 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid) δ 7,86 (s, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 3,14 (dt, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 19,2, 10,2 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,56 (ddd, J = 25,3, 14,2, 6,6 Hz, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 15H), 1,24 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

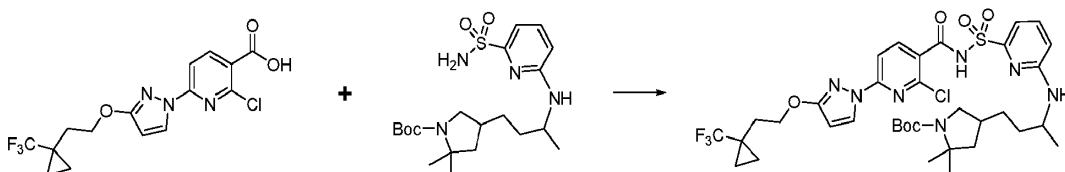
Etapă 9: 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-o fiolă etanșată de 20 mL la microunde, a fost agitată la 130°C timp de 16 ore o soluție de 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (526 mg, 2,986 mmol), 4-(3-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (800 mg, 2,958 mmol) și diizopropiletilamină (2,6 mL, 14,93 mmol) în dimetil sulfoxid (8 mL). Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în diclorometan și spălat cu apă. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, evaporat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând

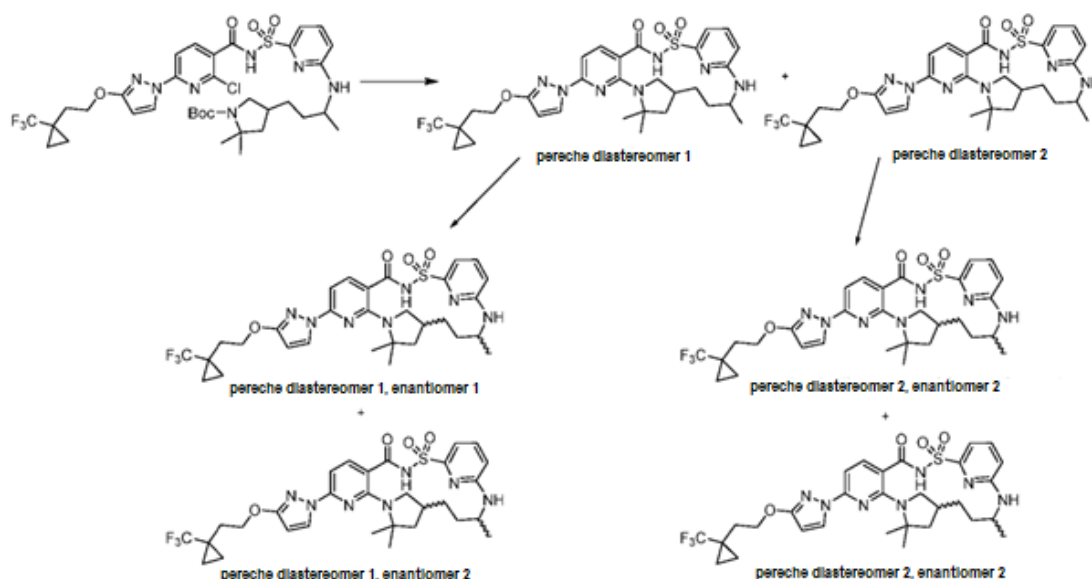
o cocloana de 12g (gradient de la 0-85% acetat de etil/hexani) pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (490 mg, 38%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,49 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,53 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 18,9, 10,6$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 27,8$ Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 16H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,66 min (Metodă LC A).

Etapa 10: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (160 mg, 0,4258 mmol) și carbonil diimidazolul (69 mg, 0,4255 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,5 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (145 mg, 0,3399 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (110 μL , 0,7356 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu 1 M soluție de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin HPLC preparativa cu fază inversă utilizând o coloană C_{18} și metoda 30-99 A1-B1 (acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (97 mg, 36%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,44 min (Metodă LC E).

Etapa 11: 12,12,17-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 35), 12,12,17-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2, 2,4-trionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 36), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 58), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 59), 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6, 8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 60) și 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 61)



Partea A: 4-[3-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (97 mg, 0,1237 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,0 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4 M în dioxan) (1000 μ L de 4 M, 4,000 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil, apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH $\sim$ 10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 X 10 mL), s-a spălat cu saramură, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă.

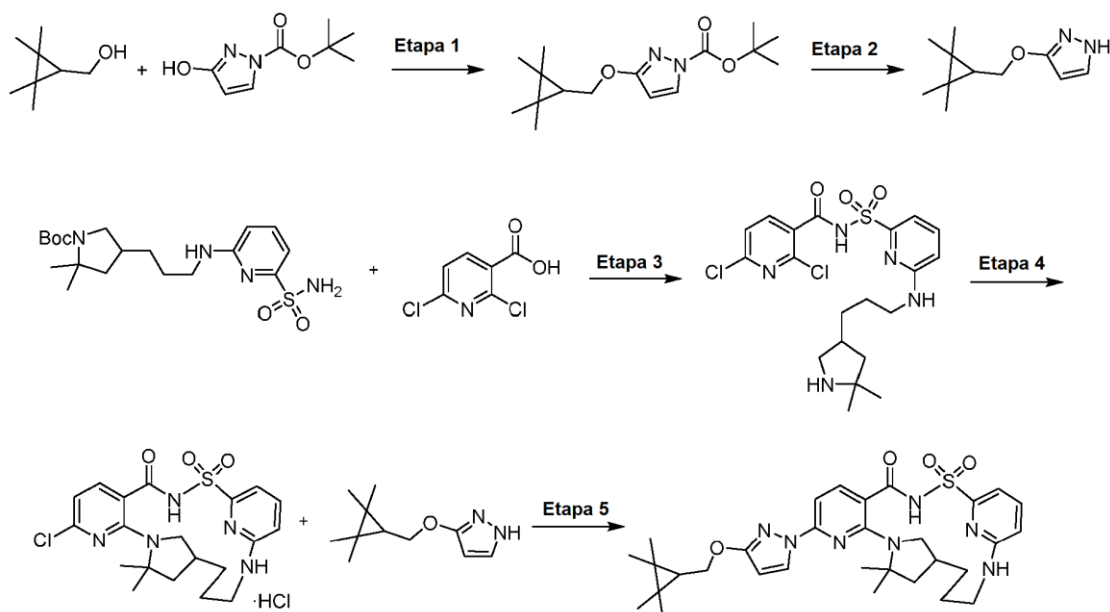
Partea B: S-au combinat materialul din Partea A și carbonatul de potasiu (90 mg, 0,6512 mmol), fluorura de cesiu (30 mg, 0,1975 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (2,0 mL) într-o fiolă, care a fost purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 18 ore. S-a răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă (coloană C18, 20% până la 99% acetonitril (fără modificator) în apă (5 mM acid clorhidric)) pentru a da ca prima pereche de diastereomeri de enantiomeri să elueze, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche de diastereomeri 1) (Compusul 35) (9,0 mg, 22%) ca un solid alburui; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,62 - 1,59 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 0,90 (d, J = 11,1 Hz, 2H); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC E); și ca a doua pereche de diastereomeri de enantiomeri să elueze, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche de diastereomeri 2) (Compusul 36) (33,6 mg, 82%) ca un solid alburui; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 12,2, 7,3 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,23 - 2,97 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 11,8, 5,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,89 (d, J = 11,4 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC E).

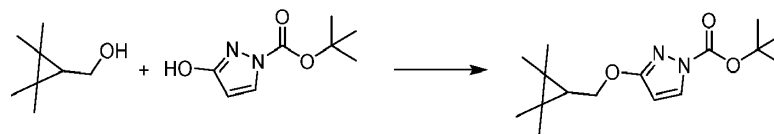
Partea C: 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (pereche de diastereomeri 1) (11,5 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC

utilizând o coloană ChiralPak AS-H (250 × 10 mm) (dimensiunea particulei de 5 μm) cu 16% acetonitril/metanol (90:10)/84% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min [volum de injecție = 70 μL de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)] dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2, 2,4-trionă (perechea de diastereomeri 1, enantiomer 1) (Compusul 58) (2,6 mg, 45%; >98% ee) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea de diastereomeri 1, enantiomer 2) (Compusul 59) (3,6 mg, 62%; >98% ee) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC E).

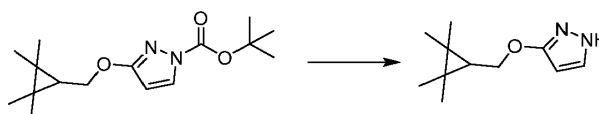
Partea D: 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea de diastereomeri 2) (55 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană ChiralPak AS-H (250 × 10 mm) (dimensiunea particulei de 5 μm) cu 16% acetonitril/metanol (90:10)/84% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min [volum de injecție = 70 μL de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)] dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2, 2,4-trionă (perechea de diastereomeri 2, enantiomer 1) (Compusul 60) (17,9 mg, 64%, >98% ee) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12,17-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (perechea de diastereomeri 2, enantiomer 2) (Compusul 61) (18,1 mg, 65%, >98% ee) ca un solid alburiu; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 20,6, 12,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,12 (d, J = 30,7 Hz, 2H), 2,28 (dd, J = 21,3, 12,6 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,10 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,88 (s, 2H), ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC E).

Exemplul 10: Preparare de 12,12-dimetil-8-{3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metoxi]-1H-pirazol-1-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 42)

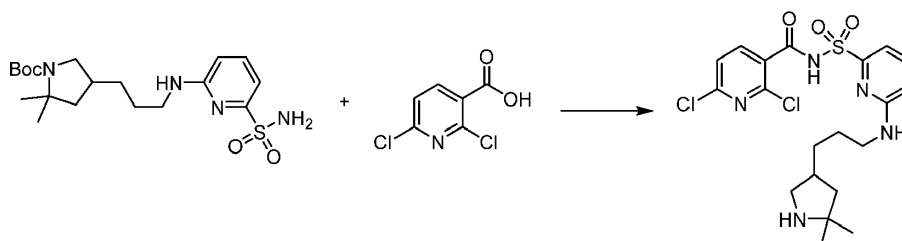


Etapă 1: 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție degazată de trifenilfosfină (51,28 g, 195,5 mmol) în toluen (360,0 mL) sub azot gazos la 0°C, s-a adăugat DIAD (39,53 g, 37,86 mL, 195,5 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 min rezultând o suspensie albă. La amestec s-a adăugat o soluție de (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanol (29,84 g de 70% g/g, 162,9 mmol) și 3-hidroxipirazole-1-carboxilat de *tert*-butil (30 g, 162,9 mmol) în toluen (600,0 mL) în picătură la ~ 5°C timp de 2 ore. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 18 ore. Amestecul a fost încălzit la 75°C pentru un total de 6 ore și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Suspensia a fost diluată cu heptan (900 mL) și agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Suspensia a fost filtrată pe Celite și precipitatul spălat 3X cu 100 mL de heptan. Filtratul a fost concentrat *in vid* rezultând un ulei galben gros. Produsul brut a fost cromatografiat pe o coloană de 750 grame cu gel de siliciu încărcând cu diclorometan și eluând cu un gradient 0-20% acetat de etil/hexani. Frațiunile colectate conținând produsul au fost concentrate *in vid* rezultând un solid alburui, 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (30,1 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,12 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 294,19434, găsit 295,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 3-[(2,2,3,3-Tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol

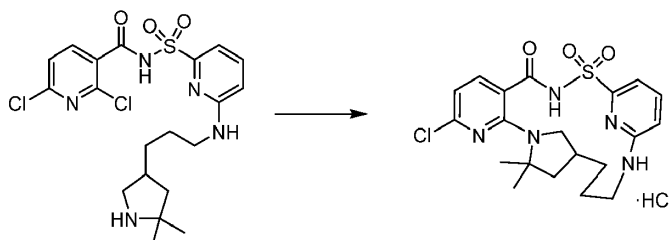
La o soluție de 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (127 g, 431,4 mmol) în tetrahidrofuran (317,5 mL) și alcool etilic (635,0 mL) s-a adăugat încet hidroxid de sodiu (431,4 mL de 2 M, 862,8 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Cea mai mare parte din solvent a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul apos a fost diluat cu apă (400 mL) și extras cu metil eter de *tert*-butil (762,0 mL). Faza organică a fost spălată de două ori cu saramură (2 × 300 mL) și fazele apoase au fost extrase înapoi o dată cu metil eter de *tert*-butil (250 mL). Fazele organice combinate au fost uscate, filtrate și evaporate pentru a da 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (75 g, 89%) ca ulei vâcos. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 194,1419, găsit 195,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 2,6-Dicloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilaminol-2-piridin] sulfonil]piridin-3-carboxamidă

Partea A: La o soluție de acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (200 mg, 1,042 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat di(imidazol-1-il)metanonă (169,0 mg, 1,042 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 90 min la 50°C. S-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (343,9 mg, 0,8336 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (237,9 mg, 233,7 μ L, 1,563 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 4-[3-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (284 mg, 46%) ca un material lipicios alburiu. ESI-MS m/z calc. 585,15796, găsit 586,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,79 min (Metodă LC A).

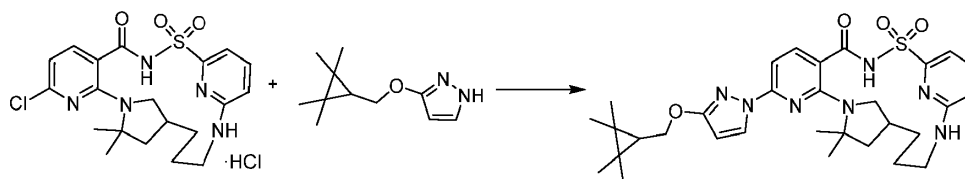
Partea B: Materialul din Partea A a fost dizolvat în diclorometan (6 mL) și acid trifluoroacetic (1,782 g, 1,204 mL, 15,63 mmol) și agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și organicele au fost spălate cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu apoi cu saramură. Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și solventul a fost îndepărtat. Materialul a fost uscat sub vid peste noapte pentru a da 2,6-dicloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilaminol-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (233 mg, 100%) ca un material lipicios alburiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 9,31 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,34 (dq, J = 14,6, 5,7 Hz, 1H), 3,24 (dq, J = 6,6, 4,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 5H), 1,29 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 485,10553, găsit 486,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,5 min (Metodă LC A).

Etapa 4: 8-Cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compus C)



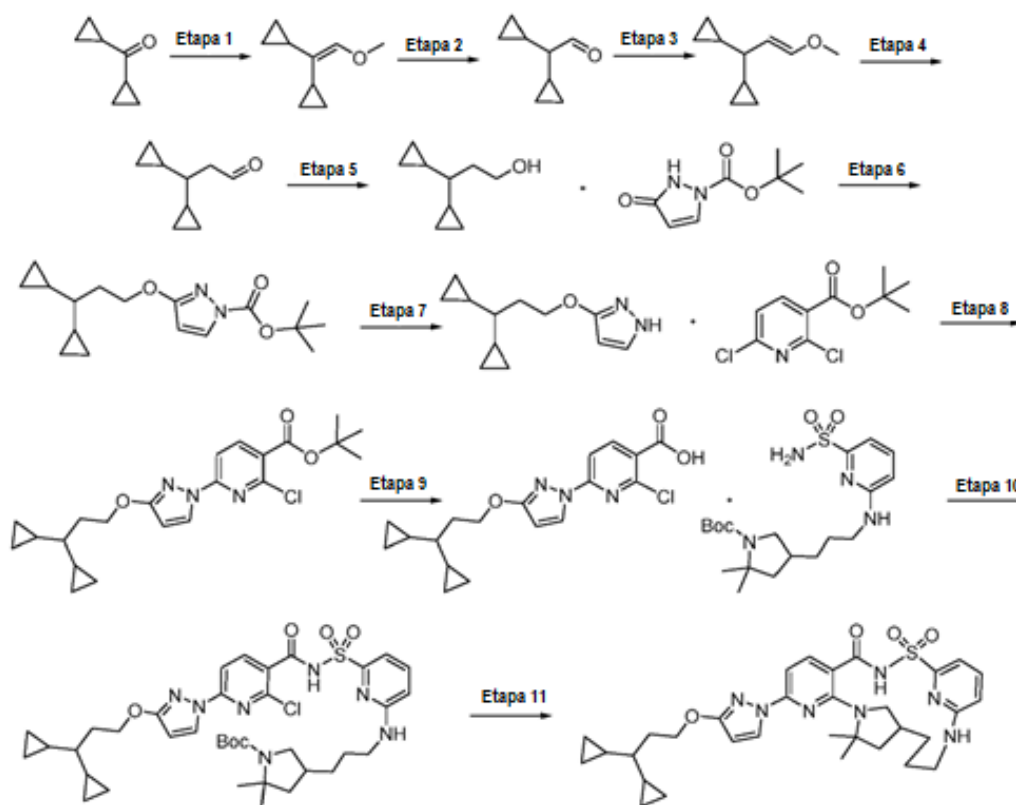
O soluție de 2,6-dicloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil] sulfonil]piridin-3-carboxamidă (200 mg, 0,4112 mmol) în dimetil sulfoxid (5,0 mL) și site moleculare de 3 Å a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min. S-au adăugat apoi fluorură de cesiu (194 mg, 1,277 mmol) și carbonat de potasiu (1703 mg, 12,32 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min. Fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric). Fază mobilă B = acetonitril. Debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C pentru a da 8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (76 mg, 38%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,78 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 449,12885, găsit 450,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC B).

Etapa 5: 12,12-Dimetil-8-{3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 42)

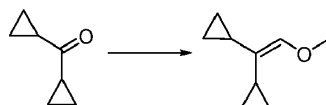


La o soluție de 3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol (11,98 mg, 0,06168 mmol) în dimetil sulfoxid (1 mL) s-au adăugat triflat de scandiu (6,073 mg, 0,01234 mmol) și hidrură de sodiu (10,2 mg de 50% g/g, 0,2125 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. Reacția a fost agitată timp de 30 min. S-a adăugat apoi 8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (sare clorhidrat) (30 mg, 0,06168 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 120°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și stins cu în câteva picături de apă. Amestecul rezultat a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (faza mobilă A = apă (fără modificador), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 12,12-dimetil-8-{3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 42) (2,6 mg, 7%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,88 (brs, 1H), 3,41 - 3,27 (m, 2H), 3,21 (brs, 1H), 3,07 (brs, 1H), 2,61 (brs, 1H), 2,08 (brs, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,71 - 1,53 (m, 3H), 1,26 (brs, 1H), 1,14 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,07 (s, 6H), 0,75 (t, J = 7,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 607,29407, găsit 608,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,86 min (Metodă LC B).

Exemplul 11: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 43)

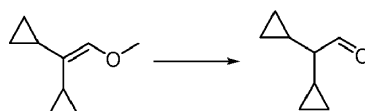


Etapa-1: (1-Ciclopropil-2-metoxi-vinil)ciclopropan



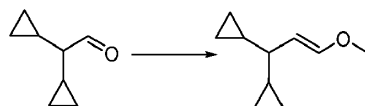
Un balon cu fund rotund de 5000 mL a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca conținut secundar, o sondă de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu clorură de (metoximetil)trifenilfosfoniu (97,3 g, 284 mmol) și tetrahidrofuran (375 mL) care au furnizat o suspensie albă. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu terț-butoxid de potasiu (31,85 g, 0,2838 mol) adăugat ca solid în porții timp de 10 min, ceea ce a condus la o soluție roșcat-portocalie și o exotermă la 21°C. Amestecul a continuat să fie agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu dicitlopropil cetonă (dicitlopropilmetanonă) (25,0 g, 227,0 mmol) care a fost adăugată ulterior pură, în picătură timp de 25 min, ceea ce a condus la o exotermă graduală la 35°C. Soluția roșcat-portocalie rezultată a fost lăsată să se răcească gradual la temperatura camerei și apoi s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost apoi stinsă cu apă rece (375 mL) adăugată în picătură timp de 25 min. Amestecul bifazic rezultat a fost transferat la o pâlnie separatoare și lăsat să stea timp de 5 min. Partea apoasă a fost drenată și organicele rămase au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (375 mL). Organicele au fost îndepărtate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un ulei galben pal care încă a conținut o oarecare cantitate de apă. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (500 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu apă (150 mL). Organicele au fost îndepărtate, uscate pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei galben pal cu unele solide suspendate (oxid de trifenilfosfină). Amestecul a fost diluat cu hexan (500 mL) și apoi filtrat printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de gel de siliciu de 40 mm. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu hexan (2 × 500 mL). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (1-ciclopropil-2-metoxi-vinil)ciclopropan ca ulei clar galben pal (27 g, 0,1953 mol, randament 86%). ESI-MS m/z calc. 138,10446, găsit 138,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC B).

Etapa-2: 2,2-Diciclopropilacetaldehidă



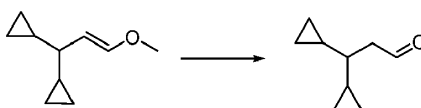
La o soluție de (1-ciclopropil-2-metoxi-vinil)ciclopropan (128 g, 709,4 mmol) în tetrahidrofuran (700 mL) s-a adăugat acid clorhidric apos (250 mL de 3 M, 750,0 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore apoi agitat la 55°C timp de 4 ore și apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă timp de 12 ore. Amestecul a fost diluat cu 500 mL de saramură și faza apoasă a fost separată. Faza apoasă a fost extrasă cu 500 mL de MTBE și fazele organice au fost combinate. Fazele organice au fost spălate cu 500 mL de saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vid*. Uleiul rezultat a fost diluat cu 250 mL de MTBE și apa reziduală a fost îndepărtată utilizând o pâlnie separatoare. Faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată *in vid* rezultând 2,2-diciclopropilacetaldehidă (99,2 g, 96%) ca ulei portocaliu deschis. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,06 (td, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 0,94 - 0,81 (m, 2H), 0,64 - 0,49 (m, 4H), 0,32 - 0,20 (m, 4H).

Etapa-3: [(E)-1-Ciclopropil-3-metoxi-alil]ciclopropan



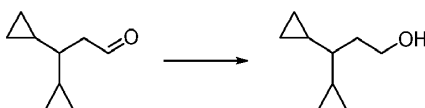
Un balon cu fund rotund de 5000 mL a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu clorură de (metoximetil)trifenilfosfoniu (116,8 g, 340,7 mmol) și tetrahidrofuran (423 mL) care au furnizat o suspensie albă. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu terț-butoxid de potasiu (38,22 g, 340,6 mmol) adăugat ca solid în porții în 30 min (porțiuni de 12,74 g adăugată la fiecare 10 min) ceea ce a condus la o soluție roșcat-portocalie și la o exotermă la 40°C. Amestecul a fost continuat să fie agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Temperatura vasului a fost înregistrată la 36°C în acest punct. Pâlnia de adăugare a fost apoi încărcată cu 2,2-diciclopropilacetaldehidă (47 g de 60% g/g contaminat cu oxid de trifenilfosfină din etapa anterioară, 227,1 mmol) care a fost adăugată ulterior pură în picătură timp de 25 min ceea ce a condus la o exotermă graduală la 47°C. Soluția roșcat-portocalie rezultată a fost lăsată să se răcească gradual la temperatura camerei și apoi s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 15 ore. Amestecul de reacție (temperatura vasului = 19°C) a fost apoi stins cu apă rece (1000 mL) ceea ce a condus la o exotermă la 22°C. Amestecul a continuat să fie agitat timp de 10 min. Amestecul bifazic rezultat a fost transferat la o pâlnie separatoare și lăsat să stea timp de 5 min. Organicile au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (2 × 300 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un ulei chihlimbariu închis care încă a conținut o oarecare cantitate de apă. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (500 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu apă (150 mL). Organicile au fost îndepărtate, spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (200 mL), uscate pe sulfat de sodiu (200 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza pale amber ulei cu unele suspendate solide (trifenilfosfină oxid). Amestecul a fost diluat cu heptan (500 mL) și apoi lăsată to stand la temperatura camerei timp de 30 min. Suspensia a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu heptan (2 × 100 mL). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă până la un volum de aproximativ 200 mL. The pale amber soluție a fost răcit la 0 °C în a gheată zdrobită/apă răcirea baie timp de 30 min în timpul care timp more solide precipitat. Suspensia a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu heptan (2 × 50 mL). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza [(E)-1-ciclopropil-3-metoxi-alil]ciclopropan (30 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,31 (dd, J = 12,7, 1,1 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 12,7, 7,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 0,77 (qt, J = 8,1, 5,0 Hz, 2H), 0,54 - 0,32 (m, 2H), 0,28 - 0,12 (m, 5H), 0,08 (ddd, J = 9,3, 5,3, 4,1 Hz, 2H).

Etapa-4: 3,3-Diciclopropilpropanal



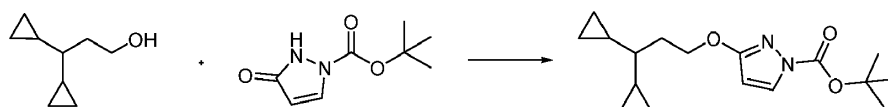
La o soluție de [(E)-1-ciclopropil-3-metoxi-alil]ciclopropan (141 g, 555,7 mmol) în tetrahidrofuran (500 mL) s-a adăugat acid clorhidric apos (100 mL de 3 M, 300,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă și tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vid*. Reziduul a fost diluat cu diclorometan (700 mL) și faza apoasă separată (emulsie ușoară). Faza organică a fost spălată cu 500 mL de saramură, uscată pe sulfat de magneziu și filtrată. La filtrat s-a adăugat MgCl₂ (50 g, 525,1 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 12 ore. Suspensia a fost filtrată pe Celite (s-au mascat Celitele și a fost necesar să fie îndepărtate). Filtratul a fost puțin tulbure și a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a da 3,3-diciclopropilpropanal (76,8 g, 100%), ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,83 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,71 - 2,39 (m, 2H), 0,73 (ddt, J = 5,5, 4,2, 2,9 Hz, 3H), 0,56 - 0,47 (m, 2H), 0,42 (dddd, J = 9,2, 7,6, 4,0, 2,6 Hz, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 2H), 0,11 - 0,04 (m, 2H).

Etapa-5: 3,3-Diciclopropilpropan-1-ol



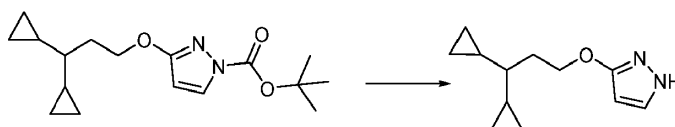
La o suspensie de hidrură de litiu aluminu (10,4 g, 266,9 mmol) în tetrahidrofuran (500 mL) s-a adăugat în picătură o soluție de 3,3-diciclopropilpropanal (76 g, 549,9 mmol) în tetrahidrofuran (150 mL) lăsând-o să refluxeze ușor. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Reacția a fost răcită cu o baie cu gheață și stinsă prin adăugarea lentă de apă (10,4 mL, 577,3 mmol) urmată de hidroxid de sodiu apos (10,4 mL of 4 M, 41,60 mmol), apoi apă (31,2 mL, 1,732 mol). Suspensia a fost filtrată pe celite, spălată cu tetrahidrofuran și concentrată *in vid* pentru a da 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (112 g, 73%), ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,81 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 0,63 (dtt, J = 8,8, 8,0, 5,1 Hz, 2H), 0,50 - 0,34 (m, 4H), 0,27 - 0,14 (m, 3H), 0,14 - 0,02 (m, 2H).

Etapa-6: 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



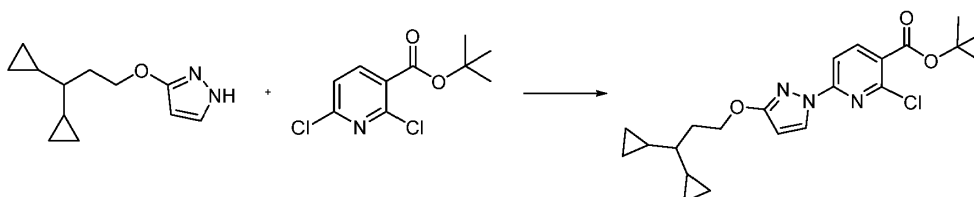
La 3-hidroxipirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (36,5 g, 198,2 mmol) în tetrahidrofuran (450 mL) sub azot s-au adăugat 3,3-diciclopropilpropan-1-ol (28,0 g, 199,7 mmol) și trifenilfosfină (57,0 g, 217,3 mmol). La amestec s-a adăugat DIAD (43,0 mL, 218,4 mmol) în picătură lăsând amestecul să exotermeze gradual la 45°C. După adăugare, amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu hexani (450 mL) și s-a îndepărtat aproximativ 50% din solvent *in vid* rezultând o suspensie. Suspensia a fost filtrată utilizând un mediu fritat și solidul a fost spălat cu hexani (3 $\times$ 50 mL). Filtratul a fost concentrat *in vid* rezultând un ulei chihlimbariu. Uleiul brut a fost diluat cu diclorometan și cromatografiat pe o coloană de 750g cu gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0% - 40% acetat de etil în hexani. S-au colectat doua fracțiuni principale, cea de a doua fracțiune fiind produs pur. Prima fracțiune a conținut trifenilfosfină și a fost recromatografiată pe o coloană de 750g cu gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0% - 25% acetat de etil în hexani. S-a combinat produsul de la a doua coloană cu produsul obținut de la prima coloană rezultând ca ulei clar, 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (39,0 g, 64%). ESI-MS m/z calc. 306,19434, găsit 307,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC B).

Etapa-7: 3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (sare trifluoroacetat)



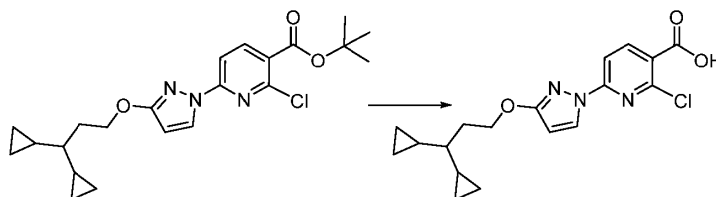
O soluție de 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (255 mg, 0,8322 mmol) și acid trifluoroacetic (325,0 μL , 4,218 mmol) în diclorometan (1 mL) a fost agitată timp de 2,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub vid, rezultând 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (sare trifluoroacetat) (266 mg, 100%) ca ulei incolor care a fost utilizat direct în reacția următoare. ESI-MS m/z calc. 206,1419, găsit 207,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,59 minute (Metodă LC A).

Etapa 8: 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



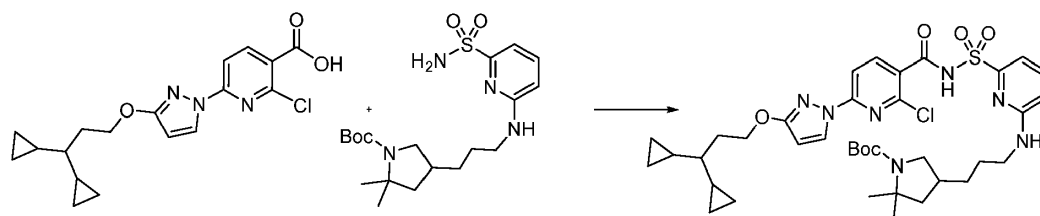
Un amestec de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (220,0 mg, 0,8867 mmol), 3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol (sare trifluoroacetat) (266,0 mg, 0,8305 mmol), carbonat de potasiu (230 mg, 1,664 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (20 mg, 0,1783 mmol) în dimetil sulfoxid (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (245 mg, 71%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 417,18192, găsit 418,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,28 min (Metodă LC J).

Etapă 9: Acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



O soluție de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (245,0 mg, 0,5862 mmol) în acid trifluoroacetic (500,0 μ L, 6,490 mmol) și diclorometan (1,5 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, și reziduul a fost preluat de două ori în tetrahidrofuran și concentrat sub vid pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (204 mg, 96%) ca solid alb care a fost utilizat direct în reacția următoare. ¹H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 - 8,32 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,50 - 0,39 (m, 4H), 0,35 - 0,26 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), 0,15 - 0,06 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 361,11932, găsit 362,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,8 min (Metodă LC A).

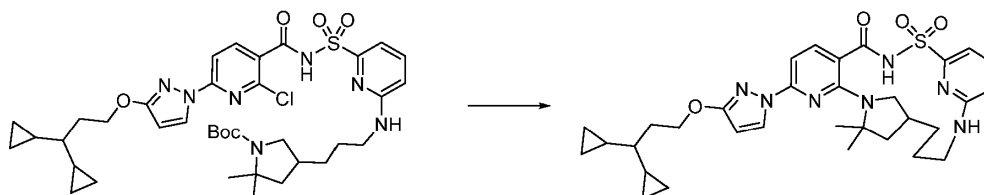
Etapă-10: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (505,1 mg, 1,382 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (224,1 mg, 1,382 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 120 min la 50°C. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[[6-[[2-chloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (380 mg, 0,9211 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL), urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (280,4 mg, 275,4 μ L, 1,842 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 4-[3-[[6-[[2-chloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (356 mg, 51%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 10,7, 7,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,17 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,82 (dt, J = 15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,55 (tdd, J = 16,3, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 11H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,40 (m, 4H), 0,33 (ddd, J = 15,9, 9,0, 6,9 Hz,

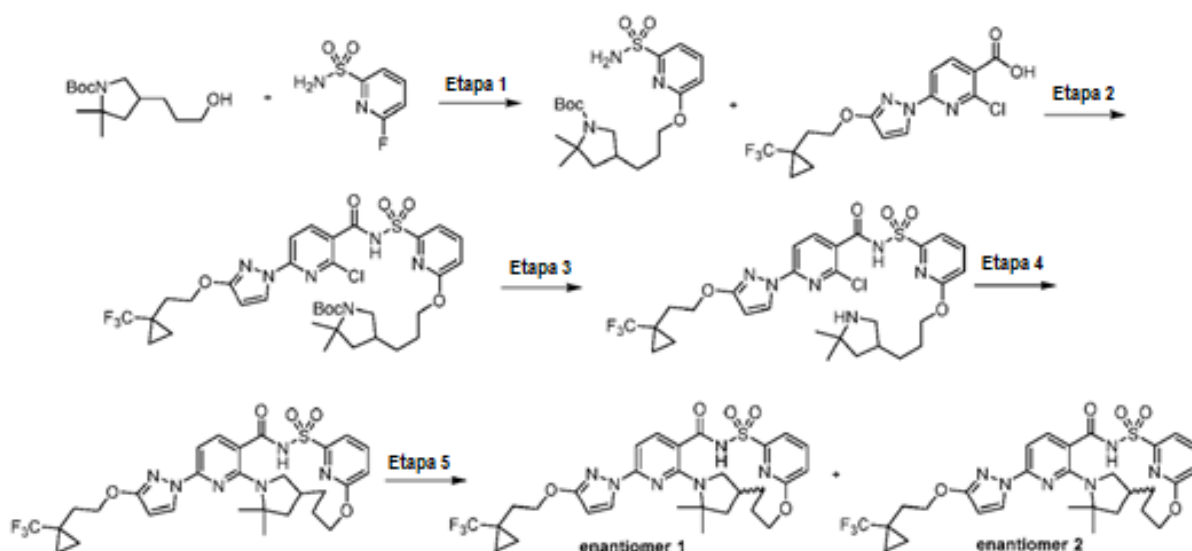
1H), 0,20 (dtd, J = 9,5, 4,9, 3,6 Hz, 2H), 0,14 - 0,04 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 755,3232, găsit 756,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,6 min (Metodă LC L).

Etapa-11: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3, 9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 43)

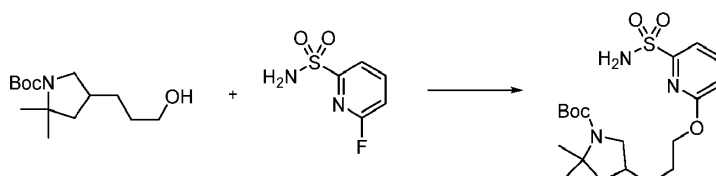


O soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (350 mg, 0,4627 mmol) în diclorometan (2,917 mL) și acid trifluoroacetic (527,6 mg, 354,1 μ L, 4,627 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați *in vid* și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. S-a spălat cu 2 mL de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și straturile organice au fost colectate și solventul a fost îndepărtat sub vid. Materialul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (17,50 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å, fluorură de cesiu (210,8 mg, 1,388 mmol) și carbonat de potasiu (191,8 mg, 1,388 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20% - 80% fază mobilă B over 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 43) (158 mg, 55%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,99 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,35 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 12,2, 7,8 Hz, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 0,73 - 0,61 (m, 2H), 0,51 - 0,38 (m, 4H), 0,38 - 0,29 (m, 1H), 0,24 - 0,16 (m, 2H), 0,15 - 0,06 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,29407, găsit 620,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,32 min (Metodă LC J).

Exemplul 12: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 48) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 49)

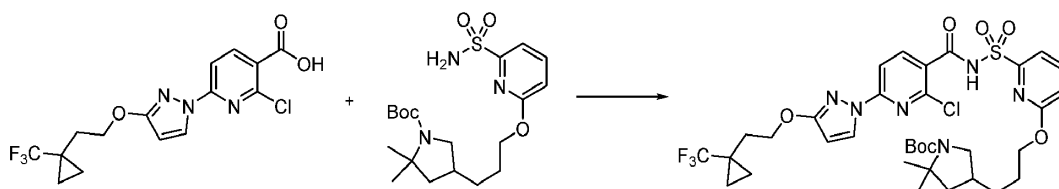


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (257 mg, 0,9986 mmol) agitat sub atmosferă de azot în *N,N*-dimetilformamidă (2,056 mL) s-a adăugat în porții hidrură de sodiu (79,87 mg, 1,997 mmol) (precauție: evoluție de gaz) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. S-a adăugat apoi 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (175,9 mg, 0,9986 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore și 20 min apoi s-a adăugat hidrură de sodiu (23,96 mg, 0,9984 mmol) (precauție: evoluție de gaz) și amestecul rezultat a fost agitat 20 min apoi a fost turnat în 1N acid citric și extras cu acetat de etil (2X). S-au combinat fracțiunile organice, s-au uscat (sulfat de sodiu), au fost filtrate și concentrate la un ulei clar care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (275,2 mg, 67%). ESI-MS *m/z* calc. 413,19846, găsit 414,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,69 min (Metodă LC A).

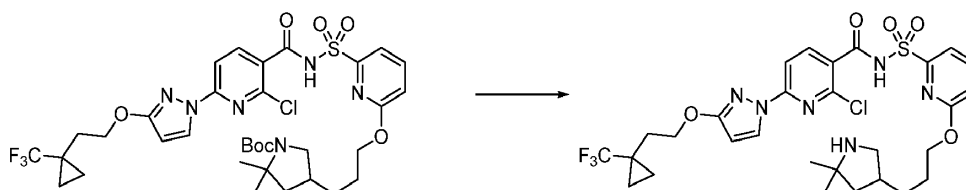
Etapa 2: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-o fiolă de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (96,86 mg, 0,2578 mmol) și carbonil diimidazolul (45,81 mg, 0,2825 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (1,53 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (193,8 mg, 0,2578 mmol) în tetrahidrofuran (2,04 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (80,81 mg, 79,38 μL, 0,5308 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de

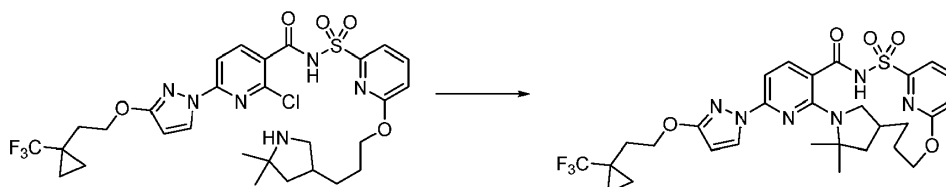
la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan. Produsul a coeluat cu unele impurități. Fracțiunile conținând produsul au fost combinate și repurificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (64,7 mg, 33%). ESI-MS m/z calc. 770,2476, găsit 771,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,94 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxi]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (132,5 mg, 0,1718 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (578,2 μ L) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (898,7 mg, 607,2 μ L, 7,882 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și s-au separat straturile. S-a spălat stratul organic cu o cantitate mică de saramură apoi s-a uscat (sulfat de sodiu), s-a filtrat și concentrat la un solid alb, 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxi]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (110 mg, 95%). ESI-MS m/z calc. 670,1952, găsit 671,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,64 min (Metodă LC A).

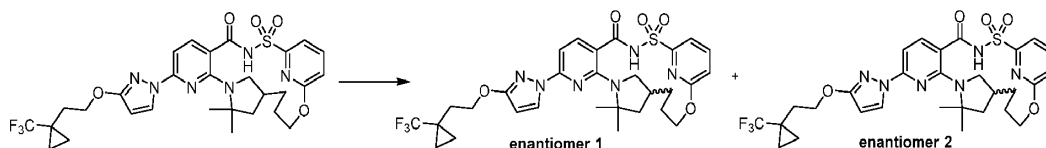
Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 40)



La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxil-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (126,6 mg, 0,1886 mmol) în dimetil sulfoxid (5,063 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (130,3 mg, 0,9430 mmol), fluorură de cesiu (34,38 mg, 0,2263 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 150°C timp de 6,5 ore apoi răcit la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul a fost apoi încălzit la 165°C timp de 90 min apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu 1:1 NH_4Cl apo saturat/1M acid citric, apoi saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil (produsul eluează după care ajunge la 100% acetat de etil) pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 40) (58,2 mg, 48%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 634,2185, găsit 635,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

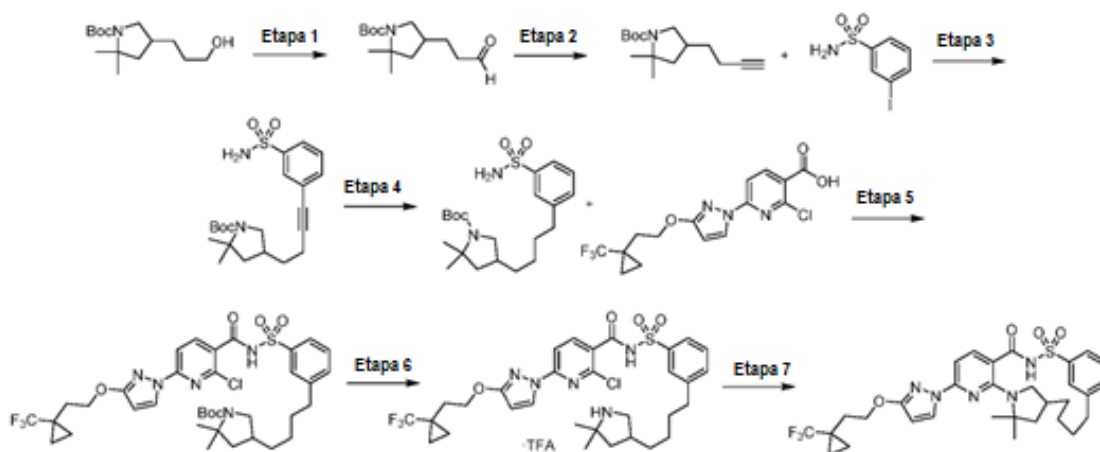
Etapă 5: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22), 5, 7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 48) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-

pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2, 4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 49)

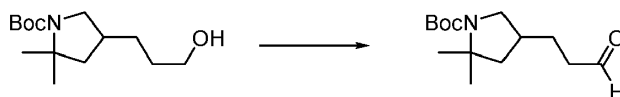


Se supune 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona racemică (Compusul 40) (45,3 mg, 0,07052 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril/metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-triona (enantiomer 1) (Compusul 48) (22,20 mg, 97%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 634,2185, găsit 635,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,30 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (enantiomer 2) (Compusul 49) (22,33 mg, 100%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,19 - 3,15 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,68 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 634,2185, găsit 635,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 13: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 53)



Etapa 1: 2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



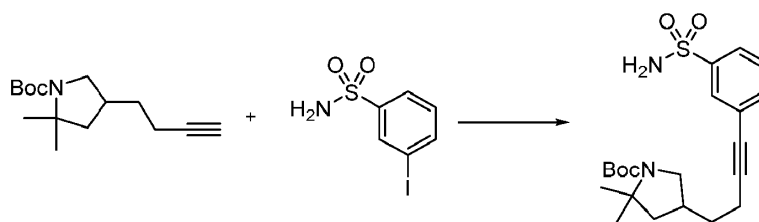
S-a adăugat periodinan Dess-Martin (9,95 g, 23,46 mmol) la o soluție agitată de 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (5,20 g, 20,20 mmol) în CH₂Cl₂ anhidru (40 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 2 ore. Reacția a fost diluată cu eter (200 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (100 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat 10% tiosulfat de sodiu (50 mL) și s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 × 100 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a obține materialul brut. Brutul a fost purificat din cromatografie pe gel de siliciu la presiune medie (coloană de 330 g cu gel de siliciu, 5-35% acetat de etil în hexani timp de 35 min) pentru a furniza 2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil dorit (3,96 g, 77%) ca material clar vâscos, 2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (3,96 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 4,48 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,2, 6,9 Hz, 1H), 2,87 (q, J = 10,7 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,95 (ddt, J = 17,2, 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,66 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 1,31 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 255,18344, găsit 256,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,57 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 4-but-3-inil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o soluție de 2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,33 g, 5,208 mmol) în metanol (31 mL) la 0°C s-a adăugat carbonat de potasiu (1,62 g, 11,72 mmol) urmat de adăugarea în picătură de (1-dimetoxifosforil-2-oxo-propiliden)-imino-amoniu (12,5 mL de 10% m/v, 6,473 mmol). La terminarea adăugării, amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat 4 ore. S-a îndepărtat solventul sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (1X). Stratul apos a fost extras înapoi de două ori cu acetat de etil și straturile organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un ulei clar care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 50% acetat de etil în hexani dând ca ulei clar 4-but-3-inil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,15 g, 88%). ESI-MS m/z calc. 251,18852, găsit 252,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,96 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,82 - 3,56 (m, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 9,5, 4,6 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 13H), 1,30 (t, J = 10,8 Hz, 3H).

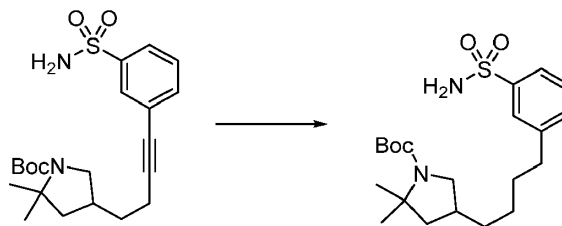
Etapă 3: 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilfenil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



S-a barbotat azot printr-un amestec agitat de 3-iodobenzensulfonamidă (308,0 mg, 1,088 mmol), 4-but-3-inil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (156,3 mg, 0,6218 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,19 mg, 0,03731 mmol), iodocupru (11,84 mg, 0,06218 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (1,563 mL) într-o fiolă timp de 5 min apoi s-a adăugat *N*-izopropilpropan-2-amină (69,21 mg, 95,86 μL, 0,6840 mmol) și fiola a fost etanșată și agitată la 50°C timp de 2,5 ore apoi a fost răcită la temperatura camerei și agitată peste noapte. A fost răcită la temperatura camerei și a fost turnată în apă (200 mL) și extrasă cu diclorometan (2 × 100 mL), straturile organice combinate, spălate cu apă (2 × 100 mL), uscate (sulfat de magneziu), filtrate și concentrate la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-4-[4-

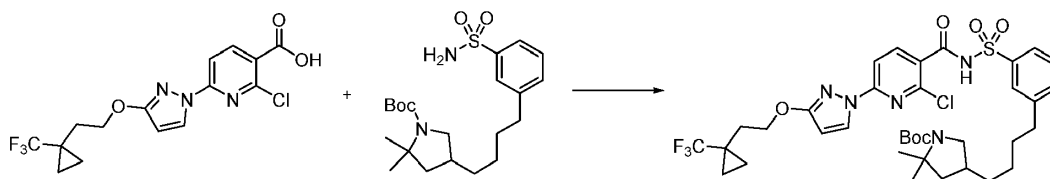
(3-sulfamoilfenil)but-3-iril]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (307,9 mg, 92%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 406,19263, găsit 407,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,71 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



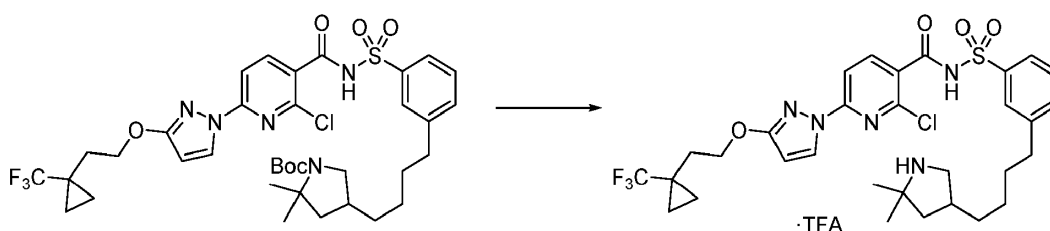
La 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilfenil)but-3-iril]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (307,9 mg, 0,5744 mmol) s-a adăugat oxid de platină (65,20 mg, 0,2871 mmol) urmat de EtOH (2,188 mL) și s-a barbotat azot prin amestec timp de 1 min urmat de barbotarea de hidrogen prin amestec timp de 5 min. Amestecul a fost apoi acoperit cu un balon de hidrogen și agitat timp de 3 ore. A fost purjat cu azot, s-au adăugat celite, s-a agitat 1 min apoi s-a filtrat pe un strat de celite. S-a concentrat filtratul la 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (320,4 mg, 82%), un ulei portocaliu care a fost luat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 410,22394, găsit 411,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,73 min (Metodă LC A).

Etapă 5: 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



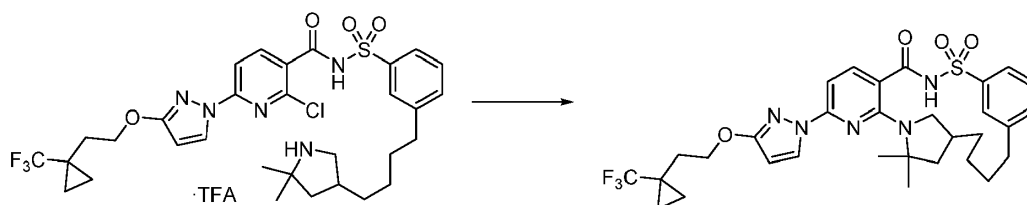
Într-o fiola de 20 mL, s-au combinat acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (95,96 mg, 0,2554 mmol) și carbonil diimidazolul (41,41 mg, 0,2554 mmol) în tetrahidrofuran (1,00 mL) și au fost agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (69,9 mg, 0,1703 mmol) în tetrahidrofuran (1,338 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (50,93 μL, 0,3406 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan dând 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (110,5 mg, 84%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 767,27313, găsit 768,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,95 min (Metodă LC A).

Etapă 6: 2-Cloro-*N*-[3-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare cu acid trifluoroacetic)



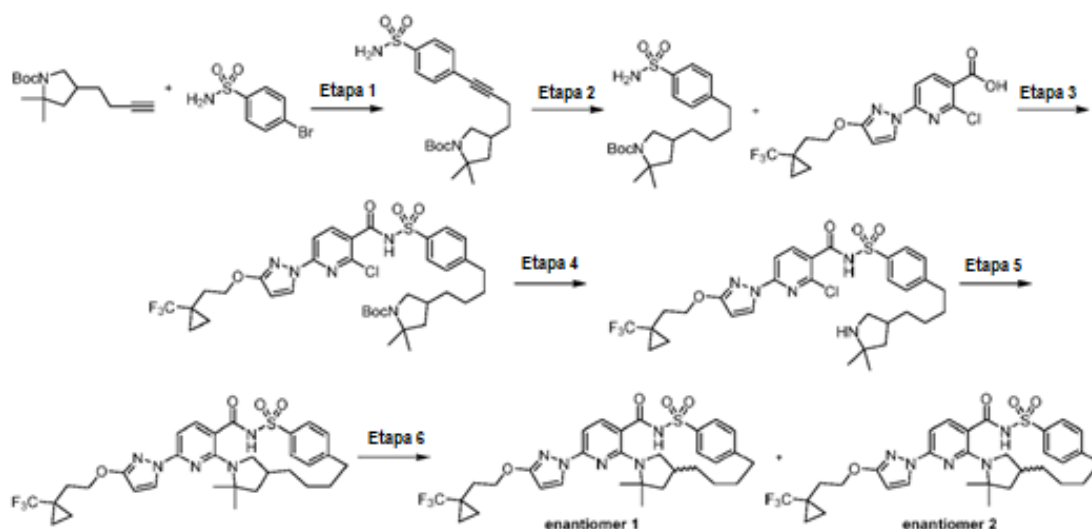
4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (110,5 mg, 0,1438 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (482,2 μ L) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (508,3 μ L, 6,598 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 40 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, preluat în bicarbonat de sodiu saturat apos și acetat de etil și s-au separat straturile. Stratul apos a fost neutralizat cu clorură de amoniu apoasă saturată și extras cu acetat de etil. Frațiunea organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un ulei portocaliu care a fost filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 2-cloro-*N*-[3-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare cu acid trifluoroacetic) (104,5 mg, 93%). ESI-MS *m/z* calc. 667,2207, găsit 668,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 53)

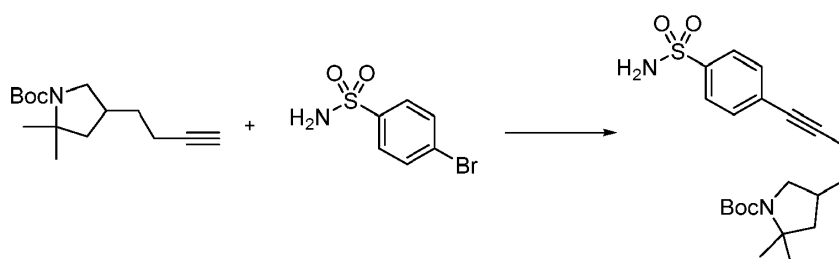


La o soluție de 2-cloro-*N*-[3-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă sare cu acid trifluoroacetic (112,5 mg, 0,1438 mmol) în dimetil sulfoxid (4,499 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (119,2 mg, 0,8625 mmol), fluorură de cesiu (26,22 mg, 0,1726 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 6 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 53) (46,5 mg, 51%) ca solid galben. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,82 (td, *J* = 13,9, 12,7, 6,0 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,53 (s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 2H), 1,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 3H), 0,90 - 0,86 (m, 2H), 0,72 (s, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 631,244, găsit 632,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,44 min (Metodă LC B).

Exemplul 14: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 54) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 55)

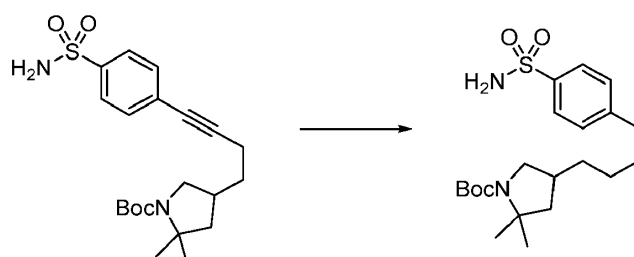


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



S-a barbotat azot printr-un amestec agitat de 4-bromobenzenesulfonamidă (256,9 mg, 1,088 mmol), 4-but-3-inil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (156,3 mg, 0,6218 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26,19 mg, 0,03731 mmol), iodocupru (11,84 mg, 0,06218 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (1,563 mL) într-o fiolă timp de 5 min apoi s-a adăugat *N*-izopropilpropan-2-amină (69,21 mg, 95,86 μL , 0,6840 mmol) și fiola a fost etanșată și agitată la 50°C timp de 75 min, apoi răcită la temperatura camerei și agitată peste noapte. A fost răcită la temperatura camerei și turnată în apă (200 mL) și extrasă cu diclorometan (2×100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2×100 mL), uscate (sulfat de magneziu), filtrate și concentrate la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (192,5 mg, 76%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 406,19263, găsit 407,1 ($\text{M}+1$)⁺; Timp de retenție: 0,71 min (Metodă LC A).

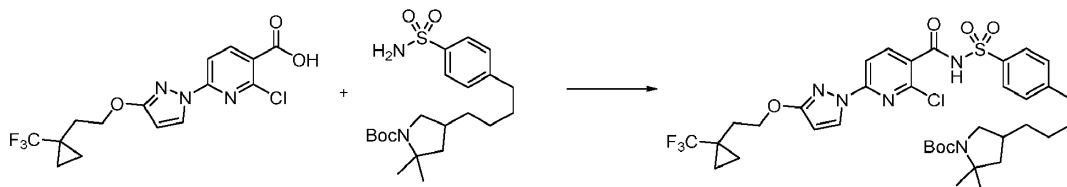
Etapa 2: 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (192,5 mg, 0,4735 mmol) s-a adăugat oxid de paladiu (53,75 mg, 0,2367 mmol) urmat de EtOH (1,804 mL) și s-a barbotat azot prin amestec timp de 1 min urmat de barbotare de hidrogen prin amestec timp de 5 min. Amestecul a fost apoi acoperit cu un balon de hidrogen și a fost agitat timp de 3 ore. A fost purjat cu azot, s-au adăugat celite, s-a agitat 1 min apoi a fost filtrat pe un strat de celite. S-a concentrat filtratul la 2,2-

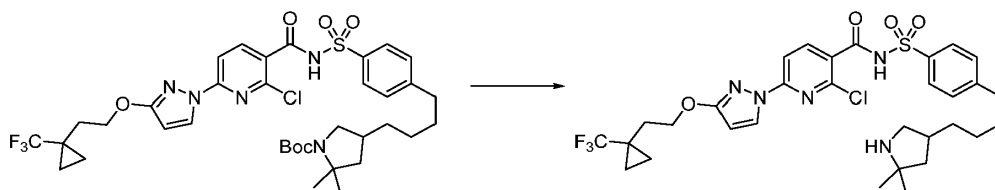
dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (179,5 mg, 92%), un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 410,22394, găsit 411,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,75 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



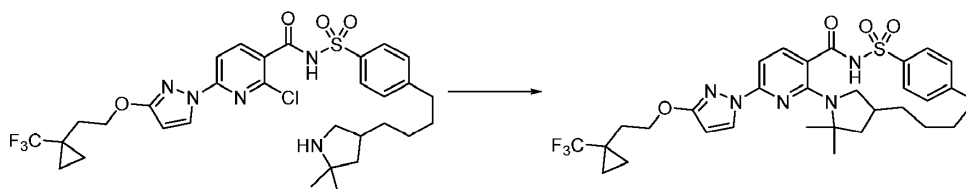
Într-o fiolă de 20 mL, au fost combinate acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (164,3 mg, 0,4372 mmol) și carbonil diimidazolul (77,70 mg, 0,4792 mmol) în tetrahidrofuran (2,576 mL) și au fost agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (179,5 mg, 0,4372 mmol) în tetrahidrofuran (3,436 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (137,0 mg, 134,6 μ L, 0,9002 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, evaporat, apoi purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C). Frațiunile de produs intenționate au fost combinate și acetonitrilul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Materialul a fost apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (1X) și saramură (1X), uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat pentru a furniza 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (132,8 mg, 40%), un ulei clar. ESI-MS m/z calc. 767,27313, găsit 768,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,96 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 2-Cloro-N-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



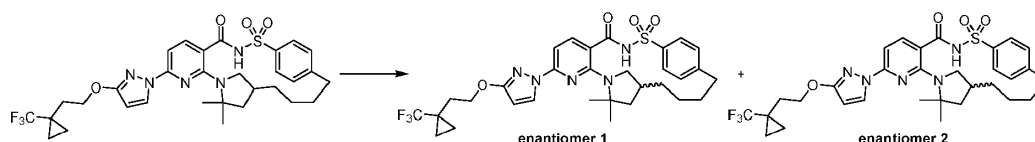
4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (132,8 mg, 0,1729 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (579,5 μ L) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (904,5 mg, 611,1 μ L, 7,933 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și s-au separat straturile. S-a uscat stratul organic (sulfat de sodiu), a fost filtrat și concentrat la un solid alb, 2-cloro-N-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (99,8 mg, 86%). ESI-MS m/z calc. 667,2207, găsit 668,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,66 min (Metodă LC A).

Etapă 5: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 52)



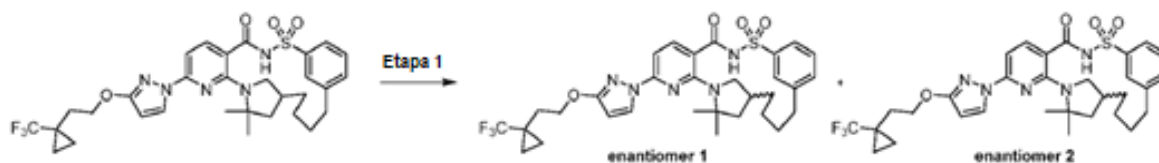
La o soluție de 2-cloro-N-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (99,8 mg, 0,1494 mmol) în dimetil sulfoxid (3,991 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (103,2 mg, 0,7470 mmol), fluorură de cesiu (27,24 mg, 0,1793 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 155°C peste noapte. A fost răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 51) (25 mg, 26%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,74 (dt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,70 (dd, J = 11,7, 5,3 Hz, 1H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 1,02 (dt, J = 12,8, 6,7 Hz, 1H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,89 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 0,77 (q, J = 11,6 Hz, 1H), 0,36 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 631,244, găsit 632,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,46 min (Metodă LC B).

Etapă 6: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 54) și 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 55)

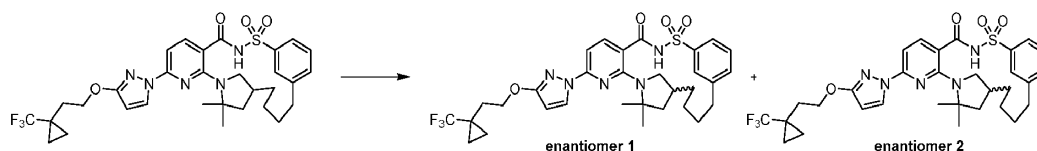


Se supune 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă racemică (21,9 mg, 0,03411 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 25% acetonitril/metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 6,0 min (volum de injecție = 70 μL de 24 mg/mL soluție în 85% acetonitril/metanol (90:10)/15% dimetil sulfoxid) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 54) (10,01 mg, 92%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 631,244, găsit 632,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,44 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 55) (8,59 mg, 80%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (dt, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,19 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,89 (dt, J = 13,4, 6,0 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,70 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 1,55 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,39 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,02 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 0,96 (td, J = 4,9, 4,4, 3,1 Hz, 2H), 0,91 - 0,85 (m, 2H), 0,77 (q, J = 10,7 Hz, 1H), 0,36 (s, 1H), ESI-MS m/z calc. 631,244, găsit 632,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,44 min (Metodă LC B).

Exemplul 15: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 56) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 57)

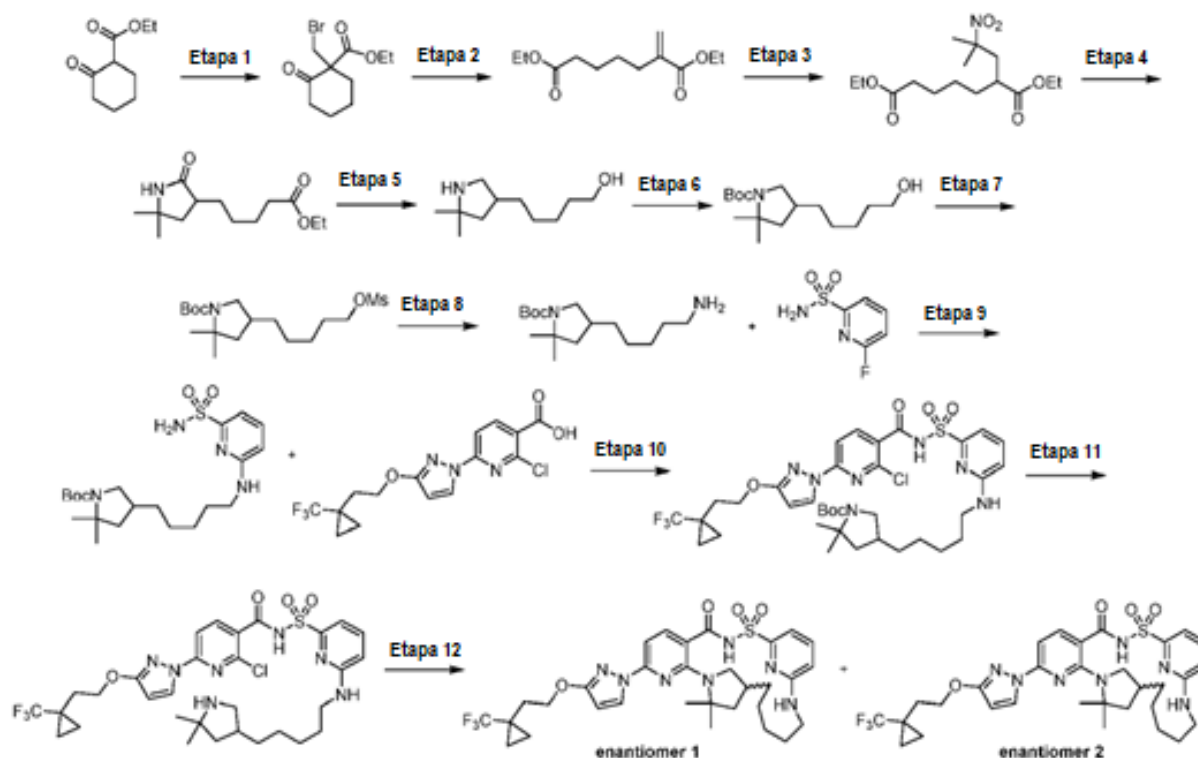


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 56) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 57)

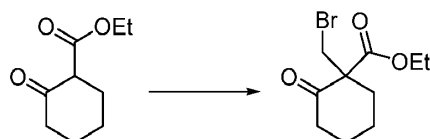


Se supune 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă racemică (41,7 mg, 0,06575 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril/metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în 85% acetonitril/metanol (90:10)/15% dimetil sulfoxid) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 56) (20,2 mg, 97%); ESI-MS m/z calc. 631,244, găsit 632,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,44 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 57) (15,9 mg, 75%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 3H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 2,8, 0,9 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 3H), 1,83 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 0,97 - 0,95 (m, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,90 (s, 2H), 0,72 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 631,244, găsit 632,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC B).

Exemplul 16: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo [19,3,1,111,14,05, 10]hexacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 63) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,111,14,05,10]hexacoza-1(24),5,7,9, 21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 64)

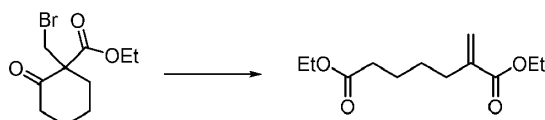


Etapa 1: 1-(bromometil)-2-oxo-ciclohexancarboxilat de etil



O soluție de 2-ciclohexanonecarboxilat de etil (84,0 g, 493 mmol) în tetrahidrofuran (350 mL) a fost adăugată în picătură la o suspensie de 60% hidură de sodiu (25,7 g, 641 mmol) și hexametilfosforamidă (112 mL, 641 mmol) în tetrahidrofuran (850 mL) pe o perioadă de patru ore și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de o oră. S-a adăugat apoi în picătură dibromometan (173 mL, 2470 mmol) pe o perioadă de o oră și amestecul a fost refluxat la 70°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu dietil eter (6 L) și stratul organic a fost spălat cu apă (5 × 850 mL), fazele apoase au fost eliminate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0-15% hexani/acetat de etil pentru a obține 1-(bromometil)-2-oxo-ciclohexancarboxilatul de etil (68 g, 52%) ca ulei clar. Puritatea a fost determinată ca fiind de aprox. 80% prin ^1H RMN. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,35-4,15 (m, 2H), 3,88- 3,50 (dd, 2H), 2,75-2,64 (dd, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,30-2,17 (p, 2H), 2,10-1,75 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H). Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

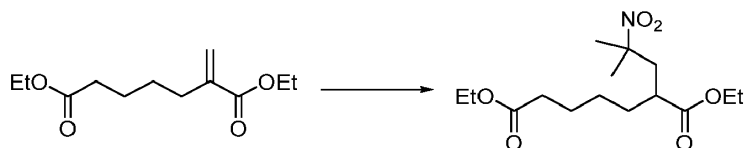
Etapa 2: 2-Metilenheptandioat de dietil



O suspensie de 1-(bromometil)-2-oxo-ciclohexancarboxilat de etil (68 g, 258 mmol) și carbonat de potasiu (71,4 g, 517 mmol) în etanol (600 mL) a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost filtrat, solidele au fost eliminate și filtratul a fost concentrat și purificat prin

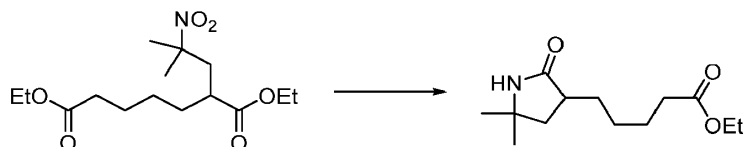
cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0-15% hexani/acetat de etil pentru a obține 2-metilenheptandioat de dietil (45,2 g, 77%) ca ulei clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 6,17 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,23-4,06 (m, 4H), 2,35-2,15 (t, 4H), 1,73-1,40 (m, 4H), 1,29-1,07 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 228,29, găsit 229,0 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 4,97 min (Metodă LC Q).

Etapă 3: 2-(2-Metil-2-nitro-propil)heptandioat de dietil



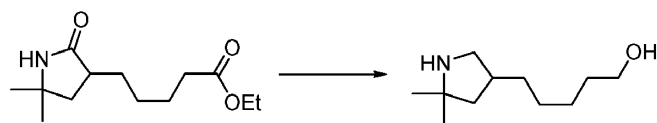
Un amestec de 2-metilenheptandioat de dietil (48,6 g, 213 mmol), 2-nitropropan (58 mL, 639 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (3,2 mL, 21 mmol) a fost încălzit la 85°C timp de cinci ore. Amestecul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0-15% hexani/acetat de etil pentru a obține 2-(2-metil-2-nitro-propil)heptandioat de dietil (58 g, 85%) ca ulei clar. ESI-MS m/z calc. 317,38, găsit 318,1 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 5,19 min (Metodă LC Q).

Etapă 4: 5-(5,5-Dimetil-2-oxo-pirolidin-3-il)pentanoat de etil



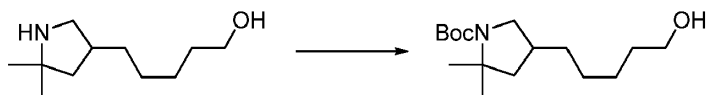
La o soluție de 2-(2-metil-2-nitro-propil)heptandioat de dietil (19 g, 59,8 mmol) în etanol (400 mL) s-a adăugat o suspensie de nichel Raney (9 g) și amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C timp de 22 ore într-un reactor Parr sub 2 bari de hidrogen. S-au adăugat Celite în reactor (50 g) și amestecul a fost filtrat. Solidele au fost eliminate și filtratul a fost concentrat sub vid pentru a obține 5-(5,5-dimetil-2-oxopirolidin-3-il) pentanoat de etil (13,2 g, randament 91%) ca ulei pal. ESI-MS m/z calc. 241,33, găsit 242,1 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 3,79 min (Metodă LC Q). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 5: 5-(5,5-Dimetilpirolidin-3-il)pentan-1-ol



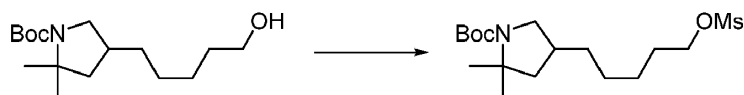
La o soluție de 5-(5,5-dimetil-2-oxo-pirolidin-3-il)pentanoat de etil (13,2 g, 54,7 mmol) în tetrahidrofuran (200 mL) s-a adăugat hidrură de litiu aluminiu (6,2 g, 164,1 mmol) în porții, apoi suspensia rezultată a fost refluxată sub atmosferă de azot timp de 17 ore. Amestecul a fost stins cu grijă cu soluție apoasă saturată de sulfat de sodiu (50 mL) și filtrat. Solidele au fost eliminate și faza apoasă a fost separată și eliminată. Faza organică a fost concentrată pentru a obține 5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-pentan-1-ol (8,8 g) ca ulei galben pal. ESI-MS m/z calc. 185,31, găsit 186,3 ($M+1$)⁺. Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC Q). Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 6: 4-(5-hidroxipentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



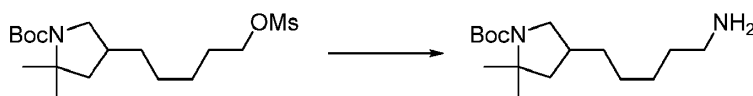
La o soluție de 5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-pentan-1-ol (27,0 g, 145,7 mmol) în diclorometan (200 mL) s-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu (24,5 g, 291,4 mmol) în apă (150 mL), urmată de adăugarea de dicarbonat de di-*terț*-butil (31,8 g, 145,7 mmol). Amestecul eterogen rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de două ore. Fazele au fost separate și faza apoasă a fost eliminată. Faza organică a fost concentrată sub vid și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0-45% hexani/acetat de etil pentru a obține 4-(5-hidroxipentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (32,0 g, 77%) ca ulei clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,29 (q, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,37 (q, 2H), 2,75 (q, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,43-1,17 (m, 23H). ESI-MS m/z calc. 285,43, găsit 286,4 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 5,20 min (Metodă LC Q).

Etapă 7: 2,2-dimetil-4-(5-metilsulfoniloxipentil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



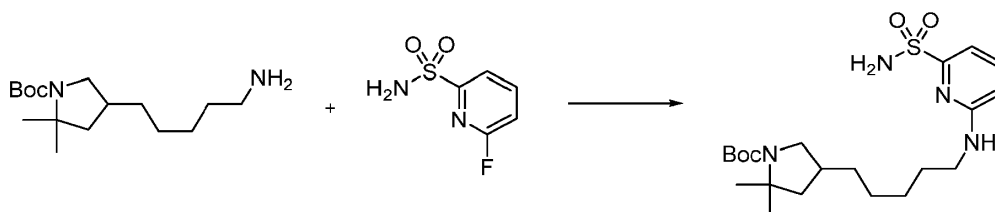
O soluție de 4-(5-hidroxipentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (10,5 g, 36,8 mmol) și trietilamină (10,3 mL, 73,6 mmol) în diclorometan (100 mL) a fost răcită într-o baie de apă cu gheață. Apoi s-a adăugat în picătură clorură de metansulfonil (3,2 mL, 40,5 mmol) timp de o perioadă de 15 min și amestecul rezultat a fost agitat timp de o oră în baia cu gheață. Reacția a fost stinsă cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL). Faza apoasă a fost eliminată și faza organică a fost concentrată pentru a obține 2,2-dimetil-4-(5-metilsulfoniloxipentil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (13,3 g, 99%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 363,16, găsit 364,3 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 5,77 min Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (Metodă LC Q).

Etapă 8: 4-(5-aminopentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2,2-dimetil-4-(5-metilsulfoniloxipentil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (13,3 g, 36,6 mmol) în tetrahidrofuran (275 mL) și 28% hidroxid de amoniu apos (275 mL) a fost agitată la 50°C timp de 24 ore. Tetrahidrofuranul și amoniacul au fost îndepărtate sub vid și faza apoasă rămasă a fost extrasă cu diclorometan (3 $\times$ 100 mL) și organicele combinate au fost concentrate la un ulei și purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0-15% diclorometan/metanol (0,25% hidroxid de amoniu) pentru a obține 4-(5-aminopentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (5,4 g, 52%) ca ulei pal. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 3,53 (q, 1H), 2,75 (q, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,43-1,10 (m, 23H). ESI-MS m/z calc. 284,45, găsit 285,4 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 4,07 min (Metodă LC Q).

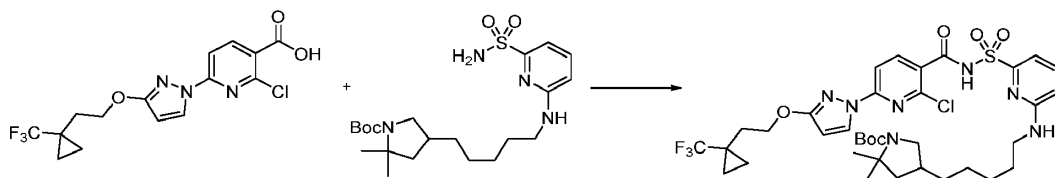
Etapă 9: 2,2-dimetil-4-[5-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]pentil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu 4-(5-aminopentil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,028 g, 3,614 mmol), 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (636 mg, 3,610 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (10 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (519 mg, 3,755 mmol) (proaspăt măcinat într-un mojar) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 20 ore. După răcire, reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 mL) și turnată în clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL). Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (20 mL) și extractele combinate au fost

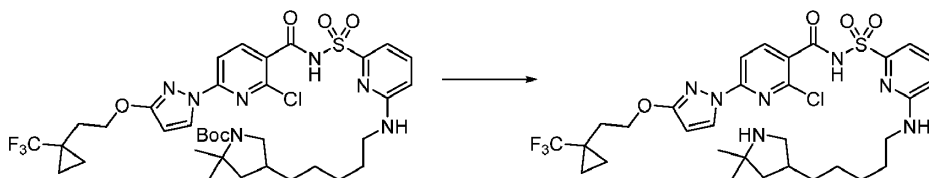
spălate cu saramură (40 mL). După uscarea pe sulfat de sodiu și evaporare, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții evaporati pentru a da 2,2-dimetil-4-[5-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]pentil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,184 g, 74%) ca spumă solidă albă. ESI-MS *m/z* calc. 440,24573, găsit 441,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,86 min (Metodă LC B).

Etapă 10: 4-[5-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



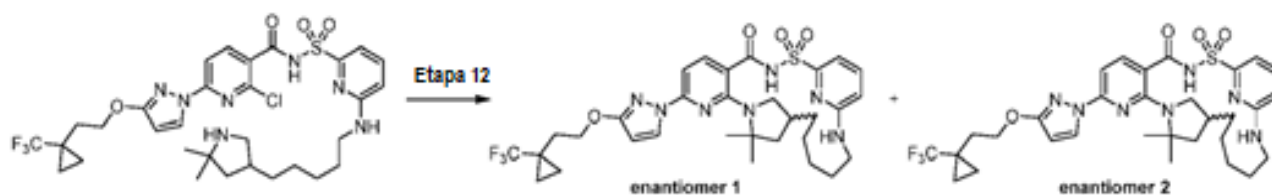
Într-o fiolă de 20 mL, s-au combinat acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (19,8 mg, 0,8511 mmol) și carbonil diimidazolul (138,0 mg, 0,8511 mmol) în tetrahidrofuran (3,588 mL) și au fost agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[5-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]pentil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (250 mg, 0,5674 mmol) în tetrahidrofuran (4,785 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (169,7 μL, 1,135 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 4-[5-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (416,8 mg, 92%). ESI-MS *m/z* calc. 797,2949, găsit 798,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapă 11: 2-Cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



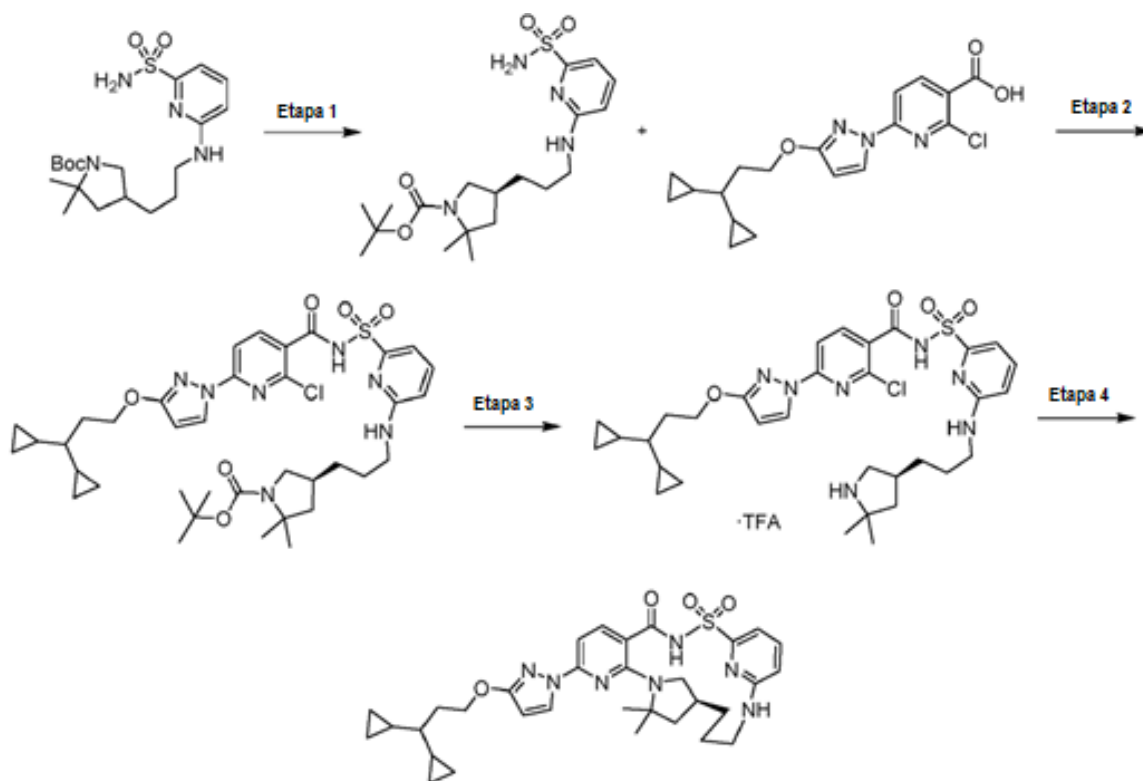
4-[5-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (416,8 mg, 0,5221 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,189 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,845 mL, 23,95 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a concentrat amestecul la sec sub presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și s-au separat straturile. Stratul organic a fost uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb, 2-cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (361 mg, 91%). ESI-MS *m/z* calc. 697,2425, găsit 698,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,64 min (Metodă LC A).

Etapă 12: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,111,14,05,10]hexacoza-1(24),5, 7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 63) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,111,14,05,10]hexacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 64)

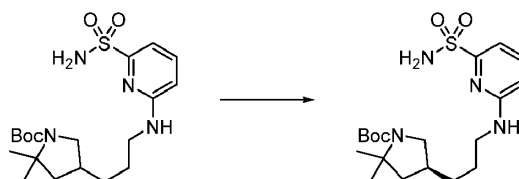


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentilaminol-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (361 mg, 0,4736 mmol) în dimetil sulfoxid (13,22 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (392,6 mg, 2,841 mmol), fluorură de cesiu (86,33 mg, 0,5683 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 16 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la 422 mg dintr-un solid arămiu amorf care a fost supus la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o LUX 3 (coloană de 250 × 21 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 60% metanol (20mM NH₃ aditiv)/40% dioxid de carbon fază mobilă la 30mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,111,14,05,10]hexacoza-1(24),5,7,9,21(25), 22-hexan-2,2,4-triona (enantiomer 1) (Compusul 63) (74,4 mg, 47%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,69 (bs, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,81 (dd, *J* = 11,6, 5,4 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,47 (d, *J* = 12,5 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 26,3 Hz, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 3H), ESI-MS *m/z* calc. 661,2658, găsit 662,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,111,14,05,10] hexacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-triona (enantiomer 2) (Compusul 64) (79,2 mg, 50%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,62 (d, *J* = 32,1 Hz, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,83 (dd, *J* = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 10,5 Hz, 6H), 1,48 (t, *J* = 12,1 Hz, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,01 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 0,98 - 0,95 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 3H), ESI-MS *m/z* calc. 661,2658, găsit 662,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 17: Preparare de (14*S*)-8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 66)

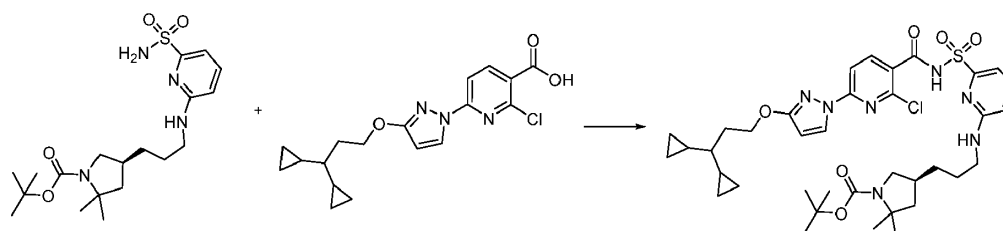


Etapa 1: (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Se supune 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil racemic (7 g, 16,97 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak IG (coloană de 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 40% metanol/60% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min timp de 11,0 min (volum de injecție = 500 μL de 32 mg/mL soluție în metanol) dând ca prim maxim de eluare, (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil] pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (3,4481 g, 99%). ESI-MS *m/z* calc. 412,21442, găsit 413,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

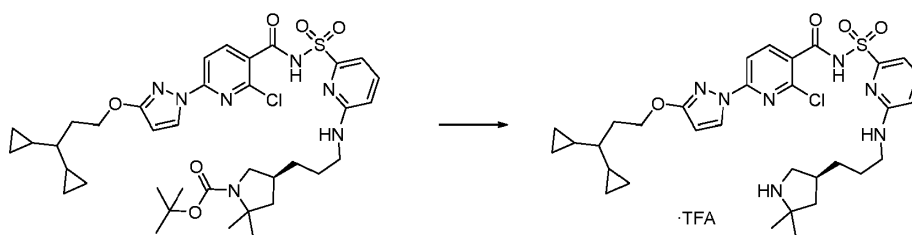
Etapa 2: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Partea A: La acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (8,9 g, 24,60 mmol) în tetrahidrofuran (80 mL) s-a adăugat încet carbonil diimidazol (4,4 g, 27,14 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră.

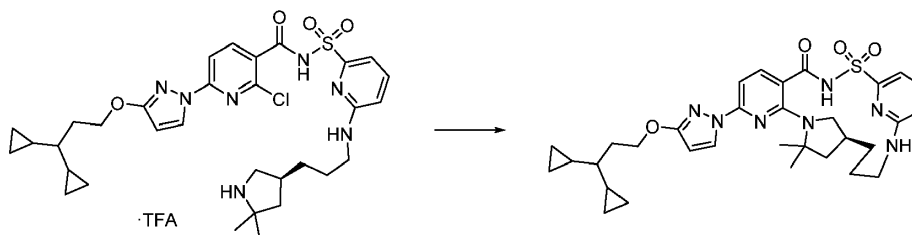
Partea B: La (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (10,1 g, 24,48 mmol) în tetrahidrofuran (40 mL) s-a adăugat 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepină (11,0 mL, 73,56 mmol) urmată de esterul activat din Partea A și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 50 mL de apă și majoritatea tetrahidrofuranului a fost îndepărtat sub vid. Amestecul rămas a fost diluat cu apă (250 mL) conținând acid clorhidric (26 mL of 6 M, 156,0 mmol) și acidulat la pH = 2-3. Soluția clară galben închis a fost extrasă cu acetat de etil (400 mL). Faza organică a fost spălată cu 300 mL de saramură, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată sub vid rezultând un ulei galben gros. Amestecul de reacție brut a fost cromatografiat pe o coloană C₁₈ de 415g cu fază inversă eluând cu 50-100% apă/acetonitril pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat (11,2 g, 60%). ESI-MS m/z calc. 755,3232, găsit 756,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,53 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 2-Cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare cu acid trifluoroacetic)



La (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (16,7 g, 22,08 mmol) în diclorometan (80 mL) și toluen (40 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (10 mL, 129,8 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 22 ore. Solventul a fost îndepărtat prin evaporare rotativă la 35°C rezultând un ulei galben gros. Uleiul a fost diluat cu diclorometan (80 mL) și toluen (120 mL) și solventul îndepărtat prin evaporare rotativă la 55°C. Procedura a fost repetată cu diclorometan și toluen rezultând 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (22,6 g, 133%, produs contaminat cu toluen rezidual și acid trifluoroacetic) ca un ulei gros. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (dq, J = 12,0, 5,3 Hz, 1H), 3,24 (hept, J = 6,7 Hz, 2H), 2,80 (td, J = 11,8, 10,8, 6,1 Hz, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,61 - 1,28 (m, 8H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 0,69 (qt, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 0,49 - 0,34 (m, 3H), 0,34 - 0,25 (m, 1H), 0,25 - 0,14 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 655,27075, găsit 656,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,71 min (Metodă LC B).

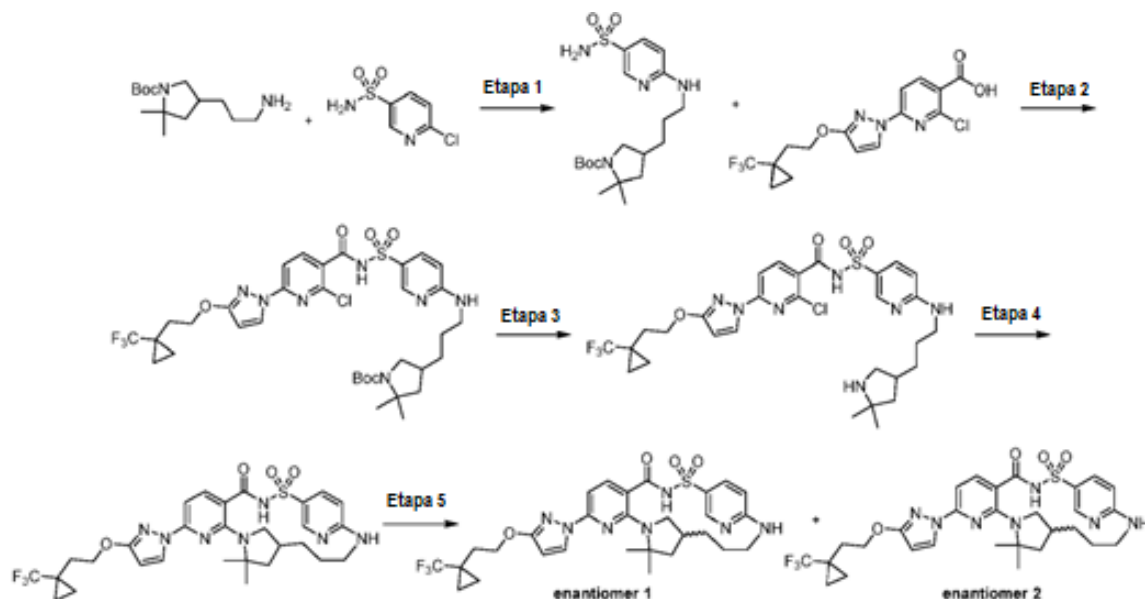
Etapă 4: (14S)-8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 66)



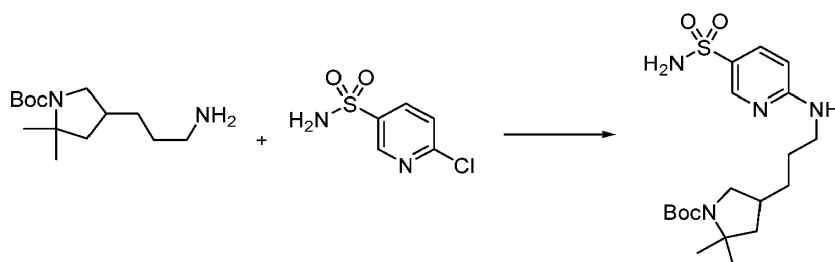
La o soluție de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (17,5 g, 22,72 mmol) în NMP (300 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (15,3 g, 110,7 mmol) urmat de fluorură

de cesiu (3,8 g, 25,02 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, adăugat în apă (1200 mL) (s-a utilizat un flacon de 5 L răcite într-o baie cu gheață) și acidulat prin adăugarea cu grijă de acid clorhidric (20 mL de 6 M, 120,0 mmol) și apoi de acid citric solid (45 g, 234,2 mmol). Amestecul a fost agitat într-o baie cu gheață timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare utilizând un mediu fritat (filtrare lentă) și turta de filtru umedă a fost dizolvată în acetat de etil (1,000 mL) și spălată cu 500 mL de saramură. Faza apoasă a fost separată și faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe Celite și concentrată sub vid rezultând o spumă galben deschis. Produsul brut a fost diluat cu acetonitril și divizat în 3 volume egale (15 mL) și cromatografiat pe o coloană C₁₈ de 415 g cu fază inversă eluând cu 50-100% acetonitril/apă pentru a da (14*S*)-8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 66) (8,91 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 4H), 1,60 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 1H), 0,67 (dt, J = 8,5, 4,1 Hz, 2H), 0,47 - 0,33 (m, 4H), 0,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 0,20 (dd, J = 9,7, 4,4 Hz, 2H), 0,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 619,29407, găsit 620,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 10,3 min (Metodă LC F).

Exemplul 18: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo [17,2,2,111,14,05, 10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 72) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 73)

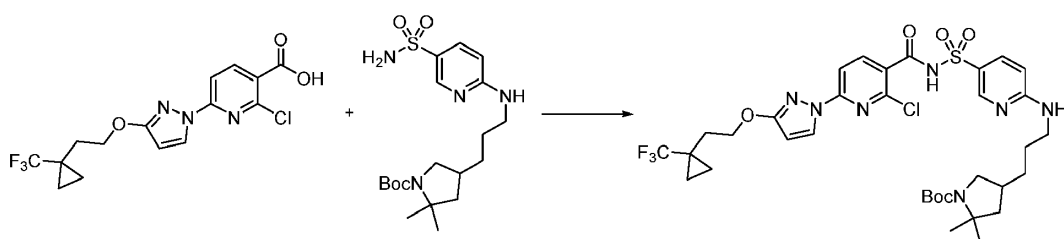


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



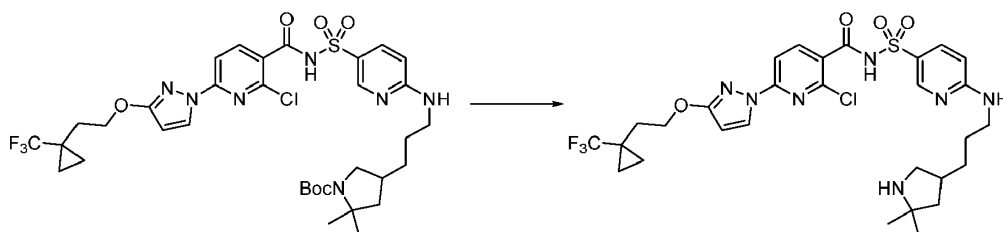
La 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (400 mg, 1,560 mmol) și 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (300,5 mg, 1,560 mmol) în dimetil sulfoxid (3,368 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (219,9 mg, 1,591 mmol) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 20 ore, apoi lăsat să se răcească la temperatura camerei. A fost diluat cu acetat de etil și turnat în clorură de amoniu apoasă saturată. S-au separat straturile, apoi s-a spălat stratul organic cu saramură apoasă saturată, s-a uscat (sulfat de sodiu), a fost filtrat și concentrat la o spumă galbenă care a fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (347 mg, 54%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 412,21442, găsit 413,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,52 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



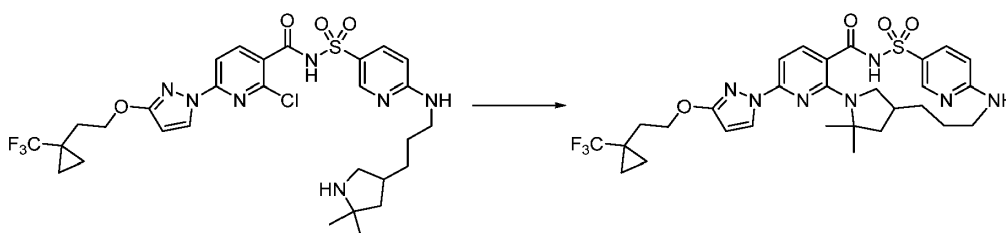
Într-o fiola de 20 mL, s-au combinat acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (474,2 mg, 1,262 mmol) și carbonil diimidazolul (204,6 mg, 1,262 mmol) în tetrahidrofuran (4,979 mL) și au fost agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (347 mg, 0,8411 mmol) în tetrahidrofuran (6,642 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (251,6 μ L, 1,682 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând un produs pur precum și fracțiuni amestecate. Fracțiunile amestecate au fost concentrate și repurificate utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, cu dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C). Fracțiunile pure din purificarea preparativă cu fază inversă au fost combinate și acetonitrilul a fost îndepărtat prin evaporare rotativă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu o cantitate mică de bicarbonat de sodiu apos saturat apoi uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost combinat cu produsul pur din coloana cu gel de siliciu pentru a da 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (539,2 mg, 83%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 769,2636, găsit 770,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,84 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 2-Cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



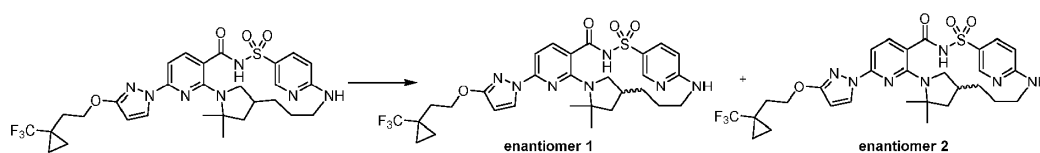
4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (539,2 mg, 0,7000 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,353 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (2,474 mL, 32,11 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și s-au separat straturile (solubilitate produsului în acetat de etil sub aceste condiții este slabă, adăugarea unei anumite cantități de metanol ajută, fiind necesară pentru a evapora stratul organic fără utilizarea unui agent de uscare solid). S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de uscarea sub vid dând 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (423,3 mg, 90%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 669,2112, găsit 670,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,56 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 62)



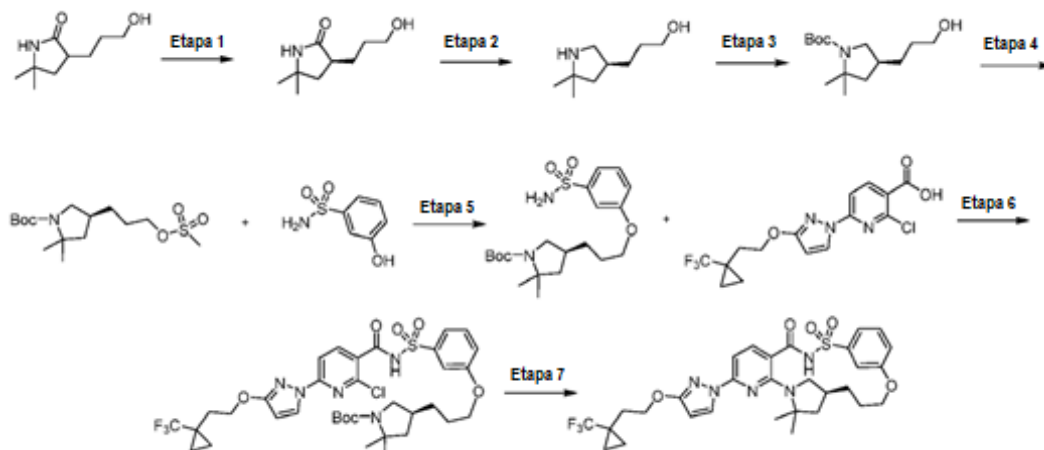
La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-3-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (423,3 mg, 0,6317 mmol) în dimetil sulfoxid (16,93 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (523,8 mg, 3,790 mmol), fluorură de cesiu (115,1 mg, 0,7577 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 16 ore. Temperatura a fost crescută până la 175°C și amestecul a fost agitat 3 ore, apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la 500 mg dintr-un solid amorf arămiu care a fost filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 62) (24,2 mg, 6%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,64 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (q, *J* = 13,8, 11,4 Hz, 4H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC B).

Etapă 5: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 72) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 73)

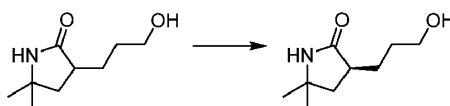


S-a supus 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona racemică (17 mg, 0,02565 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% metanol (20mM aditiv NH₃)/82% dioxid de carbon fază mobilă la IOML/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în 90% metanol/10% dimetil sulfoxid dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 72) (6,34 mg, 78%) ca solid alb; ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 73) (5,54 mg, 68%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,08 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 1,34 (s, 1H), 0,97 - 0,94 (m, 2H), 0,88 (s, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Exemplul 19: Preparare de (14*S*)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 77)

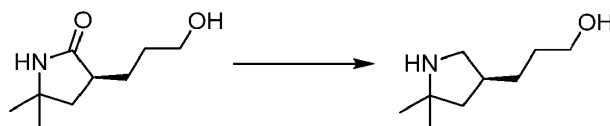


Din: (3*S*)-3-(3-Hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



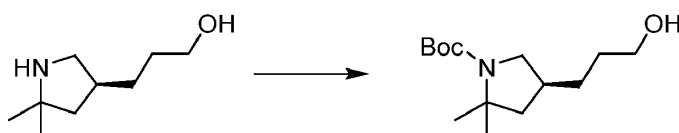
3-(3-Hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-ona racemică (100 g, 566,5 mmol) a fost separată prin cromatografie chirală SFC utilizând o ChiralPak AD-H (coloană de 2 × 25 cm) cu 30% metanol/dioxid de carbon fază mobilă la 60 mL/min (volum de injecție = 1 mL de 20mg/mL soluție în metanol dând ca prim enantiomer care eluează, (3*S*)-3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (47 g, 48%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (ddt, *J* = 13,9, 9,6, 4,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, *J* = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,42 (td, *J* = 12,8, 12,3, 8,4 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 17,9 Hz, 7H). ESI-MS *m/z* calc. 171,12593, găsit 172,0 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,61 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 3-[(3*S*)-5,5-Dimetilpirolidin-3-il]propan-1-ol



Un balon cu fund rotund de 5 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o pâlnie de adăugare, o sondă/controlor de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu granule de hidruură de litiu aluminu (46,53 g, 1,226 mol). Vasul a fost apoi încărcat cu tetrahidrofuran (500 mL, 20 mL/g). S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 20°C. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 0,5 ore pentru a permite dizolvarea granulelor. Temperatura vasului suspensiei gri rezultate a fost înregistrată la 24°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de (3S)-3-(3-hidroxiopropil)-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (60 g, 350,4 mmol) în tetrahidrofuran (600 mL) și soluția clară galben pal a fost adăugat în picătură timp de 90 min. Încălzirea ușoară a fost necesară pentru a ajunge în soluție. După finalizarea adăugării, temperatura vasului suspensiei gri rezultate a fost înregistrată la 24°C. Amestecul a fost apoi încălzit la o temperatură a vasului de 65°C și condițiile au fost menținute timp de 72 ore. Analiza amestecului de reacție în acest punct a indicat unele materii prime reziduale încă rămase și nici o modificare în formarea produsului. Reacția a fost oprită ulterior în acest punct. Mantaua de încălzire a fost îndepărtată și vasul a fost echipat cu o baie de răcire. Suspensia a fost răcită la 0°C cu o baie de răcire cu gheață zdrobită/apă și apoi stinsă prin adăugarea foarte lentă în picătură de apă (46,53 mL), urmată de 15% g soluție de hidroxid de sodiu (46,53 mL) și apoi în final cu apă (139,59 mL). Temperatura vasului suspensiei albe rezultate a fost înregistrată la 5°C. Baia de răcire a fost îndepărtată și vasul a fost din nou echipat cu o manta de încălzire. Suspensia a fost încălzită la 60°C și condițiile au fost menținute timp de 30 min. Suspensia caldă a fost filtrată în vid printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 25 mm. Turta de filtru a fost apoi spălată prin deplasare cu 60°C tetrahidrofuran (2 × 350 mL) și apoi trasă timp de 30 min. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (55g, 0,349 mol, randament 99%) un ulei vâscos clar, galben deschis ca produs dorit, 3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propan-1-ol (55 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 3,36 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 2,95 (dd, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 10,6, 7,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,69 (dd, J = 12,1, 8,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,25 (m, 5H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

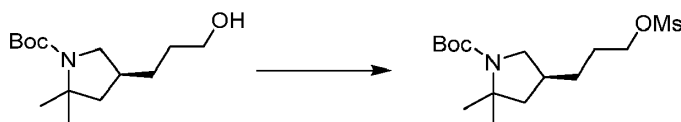
Etapa 3: (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 1 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propan-1-ol (25 g, 159,0 mmol) și diclorometan (250 mL) care au furnizat o soluție clară galben deschis. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Baia de răcire a fost încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura vasului a fost scăzută până la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu trietilamină (22,16 mL, 159,0 mmol) care a fost ulterior adăugată pură în picătură timp de 5 min. Nu a fost observată nici o exotermă. Pâlnia de adăugare a fost apoi încărcată cu dicarbonat de di-*terț*-butil (31,32 g, 143,5 mmol) dizolvat în diclorometan (150 mL). Soluția clară galben pal a fost apoi adăugată în picătură în 30 min care au condus la evoluția ușoară a gazului. Nu a fost observată nici o exotermă. Baia de răcire a fost îndepărtată și soluția clară galben deschis rezultată a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu apă (75 mL). Organicele au fost îndepărtate și spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (75 mL), uscate pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (45 g) un ulei clar galben deschis ca produs brut dorit. Materialul a fost purificat prin coloană cu cromatografie rapidă pe gel de siliciu (încărcare lichidă cu diclorometan) eluând cu un gradient de 100% diclorometan până la 10% alcool metilic în diclorometan timp de 60 min colectând 50 mL de fracțiuni. Fracțiunile produsului dorit au

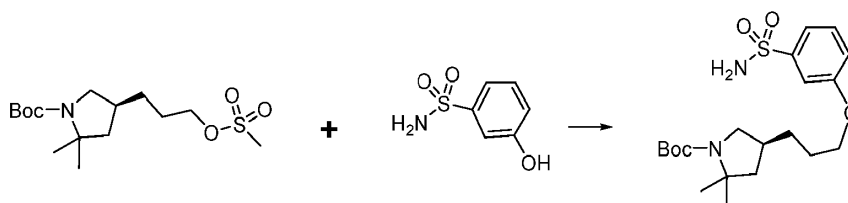
fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (39 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,35 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,54 (dt, $J = 12,2, 6,3$ Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,76 (q, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,44 - 1,28 (m, 18H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 257,1991, găsit 258,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,55 min (Metodă LC B).

Etapa 4: (4S)-2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



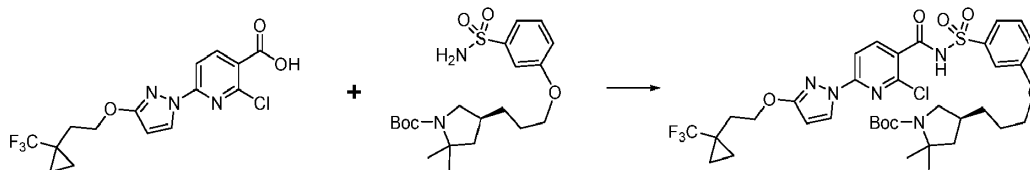
Un balon cu fund rotund de 500 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (25 g, 97,14 mmol) și diclorometan (250 mL) care au furnizat o soluție clară incoloră. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Baia de răcire a fost încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura vasului a fost scăzut până la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu trietilamină (17,60 mL, 126,3 mmol) care a fost adăugată pură în picătură timp de 5 min. Nu a fost observată nici o exotermă. Pâlnia de adăugare a fost apoi încărcată cu clorură de metansulfonil (8,277 mL, 106,9 mmol) care a fost adăugată pură în picătură timp de 15 min ceea ce a condus la o suspensie galben deschis și la o exotermă la 4°C. S-a continuat agitarea amestecului la <5°C timp de 1 oră când analiza prin LC/MS a indicat consumul complet de materie primă. Amestecul de reacție a fost diluat în continuare cu diclorometan (200 mL) și apoi turnat în soluție saturată de clorură de amoniu (250 mL). Amestecul bifazic a fost apoi transferat la o pâlnie separatoare. Organicele au fost îndepărtate, spălate cu soluție saturată de clorură de amoniu (150 mL), uscate pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (4S)-2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (29 g, 89%) ca un ulei clar chihlimbariu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,79 (q, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,90 (td, $J = 13,5, 6,0$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 15,8, 7,6, 4,0$ Hz, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 20H). ESI-MS m/z calc. 335,17664, găsit 336,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,74 min (Metodă LC B).

Etapa 5: (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



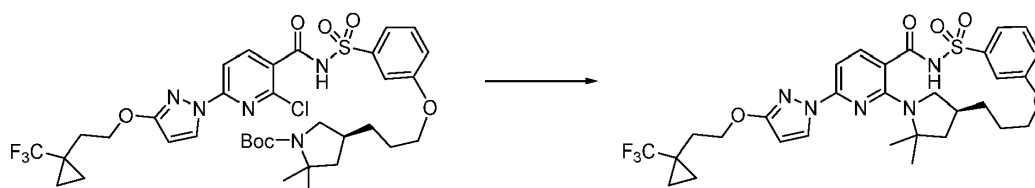
Într-un flacon de 100 mL s-a adăugat 3-hidroxi-benzensulfonamidă (750 mg, 4,331 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (15 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de potasiu (1,8 g, 13,02 mmol) și (4S)-2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,5 g, 4,471 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 ore, apoi încălzit la 50°C timp de 5 ore. Amestecul a fost apoi turnat în 1 N acid citric și extras cu acetat de etil (2X). Frațiunile organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un ulei galben care a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (coloană de 80 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 65% acetat de etil în hexani pentru a da (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (868 mg, 49%) ca spumă galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 17,4, 7,1$ Hz, 1H), 2,81 (q, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,74 (dt, $J = 13,3, 6,4$ Hz, 2H), 1,46 (dd, $J = 14,6, 9,4$ Hz, 3H), 1,38 (t, $J = 10,4$ Hz, 12H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 412,2032, găsit 413,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,86 min (Metodă LC E).

Etapă 6: (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (342 mg, 0,9102 mmol) și carbonil diimidazolul (148 mg, 0,9127 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5,5 mL) și agitate timp de 1 oră la 50°C. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (250 mg, 0,6060 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (230 μ L, 1,538 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate *prin* cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 40 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (368 mg, 79%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 769,2524, găsit 770,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC G).

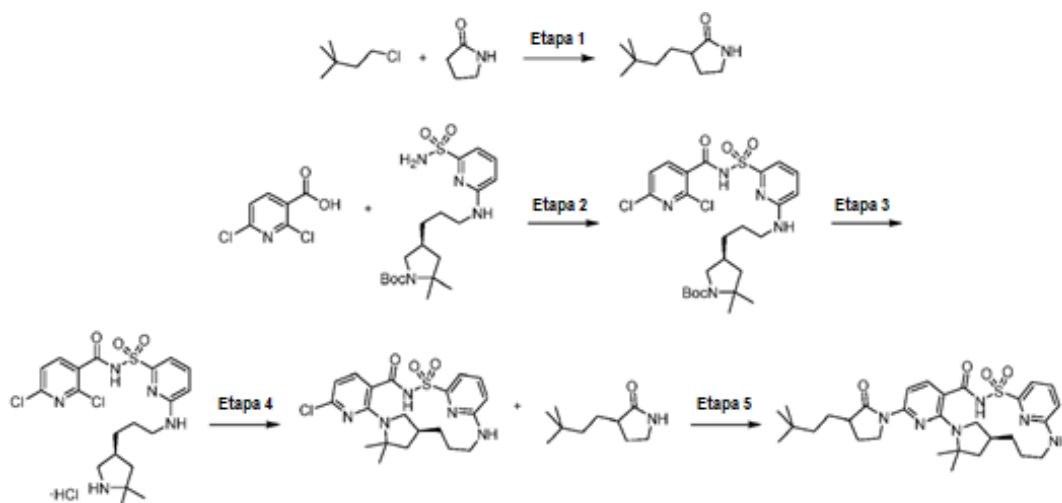
Etapă 7: (14S)-12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 77)



Partea A: (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (368 mg, 0,4778 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (7,6 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4 M în dioxan) (4,0 mL de 4 M, 16,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a concentrat amestecul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil, apoi s-au adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL) pentru a da pH -10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 X 10 mL), s-a spălat cu saramură, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă.

Partea B: Se combină materialul din Partea A și carbonatul de potasiu (345 mg, 2,496 mmol), fluorura de cesiu (115 mg, 0,7571 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (7,6 mL) într-o fiolă, se purjează cu azot, se acoperă, se încălzește la 150°C și se agită timp de 20 ore. Se răcește la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat, apoi purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C18 și metoda 30-99 A1-B1 (acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 77) (62,1 mg, 20%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 14,1, 5,6 Hz, 3H), 4,21 - 4,04 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 19,5, 9,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC E).

Exemplul 20: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 79)

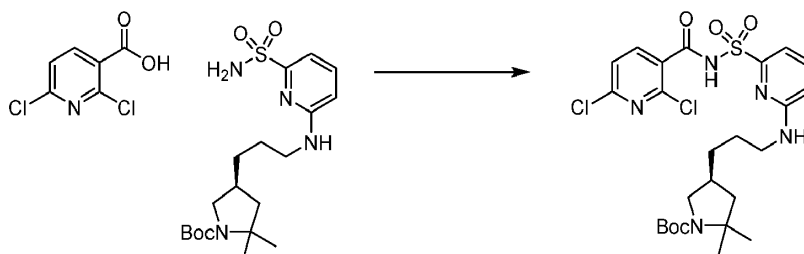


Etapa 1: 3-(3,3-Dimetilbutil)pirolidin-2-onă



La o soluție de 2-pirolidonă (32,0 g, 0,376 mol) în tetrahidrofuran anhidru (900 mL) s-a adăugat *n*-butilitiu (2,3 M în hexan, 343 mL, 0,790 mol) la -78°C. Amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră. O soluție de 1-cloro-3,3-dimetilbutan (45,3 g, 0,376 mol) în tetrahidrofuran anhidru (100 mL) a fost adăugată la amestecul de reacție în picătură la -78°C. Reacția a fost agitată timp de 10 min la -78°C și apoi s-a crescut încet temperatura la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu 20% soluție apoasă de clorură de amoniu (500 mL). Au fost separate două straturi și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 X 250 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (300 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduu a fost triturat cu hexan (50 mL) pentru a da 3-(3,3-dimetilbutil)pirolidin-2-onă (9,091 g, 14%) ca solid cristalin alb. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (s, br, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,26 (m, 3H), 0,90 (s, 9H). ESI-MS m/z : calc, 169,1, găsit 169,9 ($M+1$) $^+$.

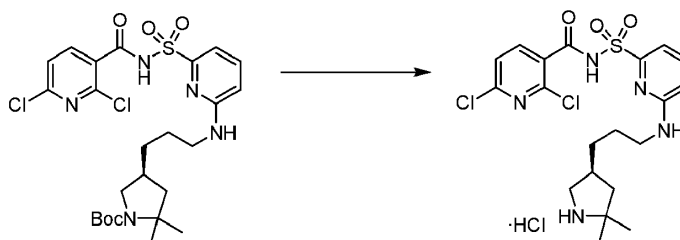
Etapa 2: (4S)-4-[3-[[6-(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 250 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (1,14 g, 5,937 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (20 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (964 mg, 5,945 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 2 ore. Într-un flacon separat de 100 mL, a fost preparată o soluție de (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-

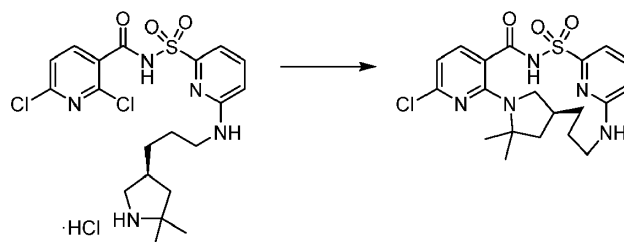
carboxilat de *tert*-butil (1,529 g, 3,706 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) sub o atmosferă de azot și ea a fost ulterior adăugată *prin* seringă în soluția de ester activat. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (1,2 mL, 8,024 mmol) *printr-o* seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (50 mL) și apă (30 mL). S-a adăugat acid clorhidric (4 mL de 6 M, 24,00 mmol) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost spălată cu saramură (30 mL) și uscată pe sulfat de sodiu. După evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 80 g) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Evaporarea solvenților a furnizat (4S)-4-[3-[[6-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,934 g, 89%) ca solid alb spumos. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,90 (larg s, 1H), 8,06 (dt, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,22 (larg s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 2,76 (td, J = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,83 (td, J = 14,1, 13,5, 5,9 Hz, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 15H), 1,21 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 585,15796, găsit 586,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC B). Produsul a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară.

Etapă 3: 2,6-Dicloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



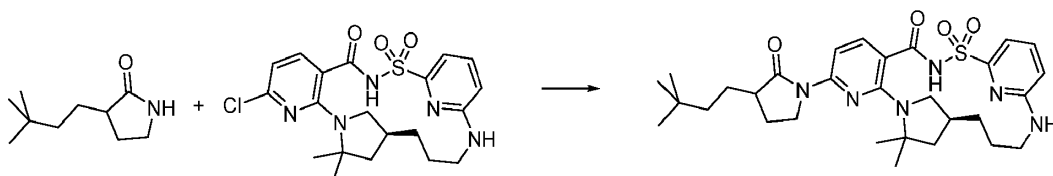
Într-un balon cu fund rotund de 100 mL, (4S)-4-[3-[[6-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,923 g, 3,279 mmol) a fost agitat la temperatura camerei în diclorometan (10 mL) și acid clorhidric (3 mL de 4 M în soluție de dioxan, 12,00 mmol). S-a format rapid un precipitat alb cleios. S-a adăugat mai mult diclorometan (10 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 2,5 ore suplimentare. S-au adăugat suplimentar 2 mL de acid clorhidric și amestecul a fost agitat timp de încă 2 ore suplimentare. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare și reziduul a fost evaporat în prezența tetrahidrofuran/acetat de etil/diclorometan/metanol/hexani până când s-a obținut un solid spumos. Uscarea sub vid înaintat în timpul sfârșitului de săptămână a furnizat 2,6-dicloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamida (sare diclorhidrat) (1,933 g, 105%) ca solid spumos alburui (aprox. 90% pur prin LCMS). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 9,13 (larg s, 1H), 8,98 (larg s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 3,34 (dq, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,80 (td, J = 11,8, 11,1, 6,0 Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,14 (tt, J = 7,8, 6,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,32 (m, 7H), 1,28 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 485,10553, găsit 486,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,89 min (Metodă LC B).

Etapă 4: (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compus D)



La o fiolă de 20 mL la microunde sub azot, s-a adăugat 2,6-dicloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonyl]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (859 mg, 1,536 mmol), NMP anhidru (13,5 mL), carbonat de potasiu (1,4 g, 10,13 mmol) (325 mesh), site moleculare de 3 Å și fluorură de cesiu (285 mg, 1,876 mmol). Fiola a fost etanșată sub azot și amestecul a fost agitat viguros într-o baie cu ulei la 150°C timp de 22 ore. Amestecul a fost turnat în apă răcită (85 mL) și a fost acidulat prin adăugare de acid clorhidric (2,1 mL de 6 M, 12,60 mmol) (spumare slabă). Suspensia rezultată a fost filtrată printr-o pâlnie ceramică utilizând un filtru de hârtie și solidul a fost uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de sodiu. După concentrare, soluția a fost diluată cu diclorometan și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Produsul a eluat între 55-65% acetat de etil în hexani. Evaporarea solvenților și concentrarea suplimentară au furnizat (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (320 mg, 54%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,19 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 10,1, 7,2 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,96 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 12,1, 6,8 Hz, 1H), 1,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 15,4 Hz, 7H), 1,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 449,12885, găsit 450,4 (*M*+1) $^+$; Timp de retenție: 1,76 min (Metodă LC E).

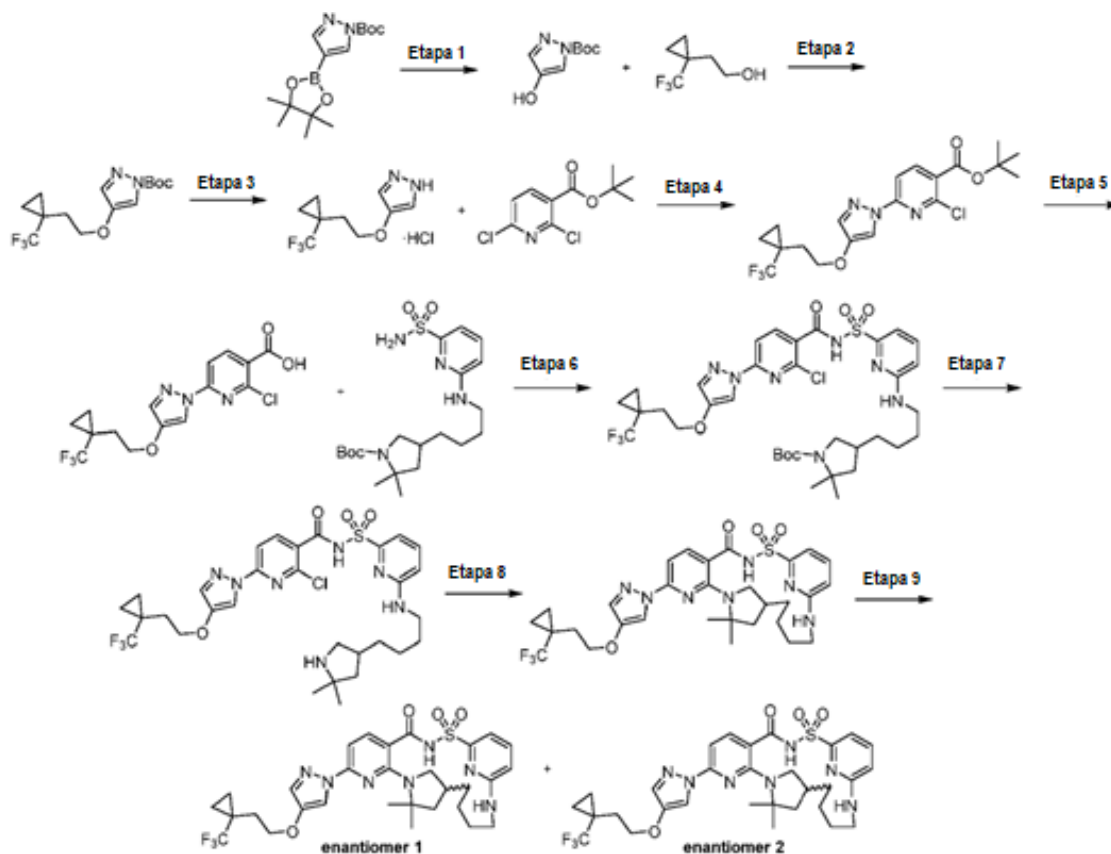
Etapă 5: (14*S*)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 79)



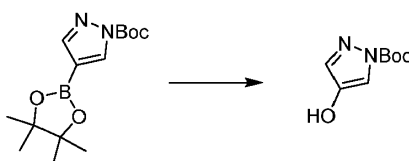
O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,05556 mmol), 3-(3,3-dimetilbutil)pirolidin-2-onă (12 mg, 0,07090 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,008736 mmol), Xantphos (5 mg, 0,008641 mmol), carbonat de cesiu (99 mg, 0,3038 mmol) și dioxan anhidru (400 μL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1-2 min, acopărit și agitat la 120°C timp de 21 ore. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1 până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificador. S-au colectat fracțiunile pure și solvenții au fost evaporați pentru a da 4,3 mg de solid alburiu. Produsul a fost purificat suplimentar prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 4 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. S-au colectat fracțiuni pure și solvenții au fost evaporați pentru a da (14*S*)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 79) (2 mg, 6%) ca un solid alburiu (amestec diastereomeric). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (larg s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,16 - 3,64 (m, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,94 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,87 - 1,43 (m, 11H), 1,37 - 1,12 (m, 6H), 0,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 582,2988, găsit 583,4 (*M*+1) $^+$; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Exemplul 21: Preparare de 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-

hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 82) și 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 83)

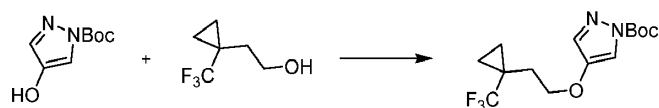


Etapa 1: 4-hidroxipirazole-1-carboxilat de *terț*-butil



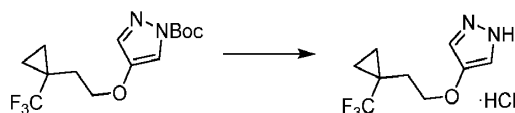
S-a adăugat hidroxid de sodiu (16,32 g, 408,0 mmol) la o soluție rece (0°C) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (60 g, 204,0 mmol) în tetrahidrofuran (450 mL) urmat de adăugarea lentă de peroxid de hidrogen (46,26 g, 41,68 mL de 30% m/v, 408,0 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 10 min apoi la temperatura camerei timp de 45 min. Reacția a fost răcită la 0°C și diluată cu diclorometan (800 mL). S-au adăugat 3M acid clorhidric până când pH = 2 și stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost triturat într-o cantitate mică de diclorometan și solidul a fost filtrat sub vid, spălat bine cu mai mult diclorometan și uscat sub presiune redusă pentru a da 4-hidroxipirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (19,904 g, 53%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 1,52 (s, 9H), 7,45 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J=0,9 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 184,0848, găsit 129,1 (M-C₄H₈+1)⁺; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC H).

Etapa 2: 4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



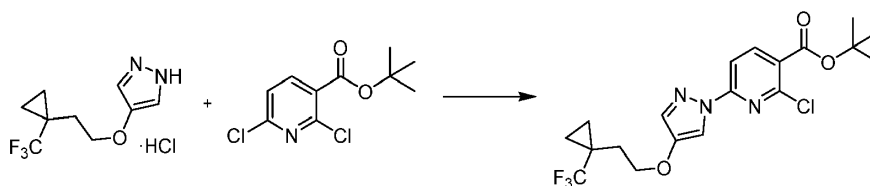
S-a adăugat 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (28,2 g, 183,0 mmol) la o soluție de 4-hidroxipirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (23,7 g, 128,7 mmol) și trifenilfosfină (50,6 g, 192,9 mmol) în tetrahidrofuran (250 mL) la 0°C. S-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (39,03 g, 38,00 mL, 193,0 mmol) la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 10 min. Reacția a fost apoi încălzită la 70°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (300 mL) și stins prin adăugarea de 5% acid citric apos (150 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă (155 g de ulei galben). Reziduul a fost triturat cu heptani și o cantitate mică de acetat de etil (mai puțin de 10%). Solidul a fost filtrat și spălat cu heptan. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă (55 g de ulei galben). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 20% de acetat de etil în heptani pentru a da 4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (27,31 g, 66%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 0,80-0,97 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 2,00 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ -68,6 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 320,1348, găsit 265,1 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC I).

Etapa 3: 4-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (sare a acidului clorhidric)



S-a adăugat acid clorhidric (80 mL de 4 M, 320,0 mmol) la o soluție de 4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (10,63 g, 33,19 mmol) în diclorometan (50 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (sare a acidului clorhidric) (8,71 g, 100%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 0,77-0,96 (m, 4H), 1,98 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,41 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 220,0823, găsit 221,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC H).

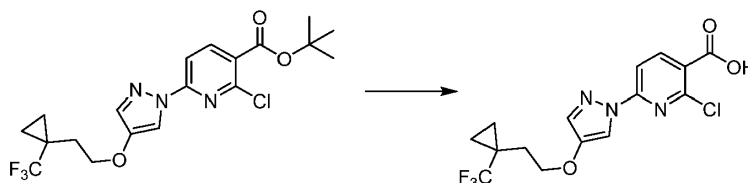
Etapa 4: 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de tert-butil



S-a adăugat 4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (sare a acidului clorhidric) (10 g, 38,963 mmol) la *N,N*-dimetilformamidă (80 mL). Reacția a fost răcită până la 0°C și s-a adăugat în porții hidruură de sodiu (1,87 g, 60% g/g, 46,754 mmol) și a fost lăsată să se agite timp de 10 min. S-a adăugat o soluție de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (9,67 g, 38,975 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (20 mL) și reacția a fost încălzită la 75°C și lăsată să se agite peste noapte. Odată răcită la temperatura camerei, reacția a fost stinsă cu saramură (100 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 X 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 10% acetat de etil în heptani pentru a da 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (7,68 g, 46%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,73 (s, 2H), 0,98-1,10 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 2,03-2,13 (m, 2H), 4,09 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,12

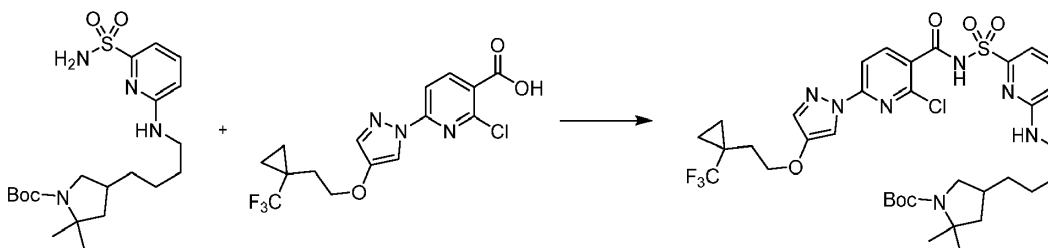
(s, 1H), 8,21 (d, J=8,5 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -69,9 (br. s., 3F). ESI-MS m/z calc. 431,1224, găsit 432,1 (M+1)⁺⁺; Timp de retenție: 2,56 min (Metodă LC I).

Etapă 5: Acid 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



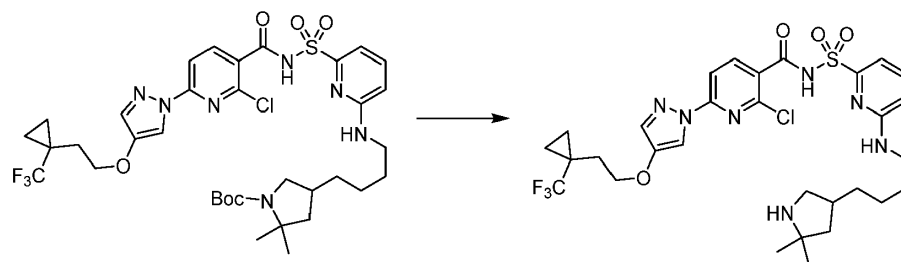
S-a adăugat acid trifluoroacetic (46,620 g, 31,5 mL, 408,86 mmol) la o soluție de 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (17,59 g, 40,733 mmol) în diclorometan (150 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil (175 mL) și stratul organic a fost spălat cu saramură (2 X 100 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da acidul 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic brut (14,82 g, 77%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 0,81-0,97 (m, 4H), 2,04 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,04-4,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,5 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 375,0598, găsit 376,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,14 min (Metodă LC H).

Etapă 6: 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



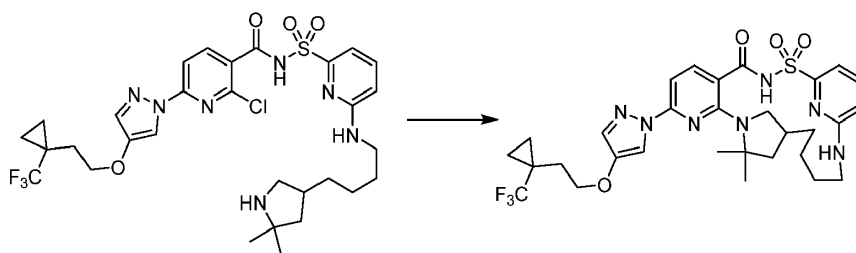
La un balon cu fund rotund s-a adăugat acid 2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (97 mg, 0,2582 mmol), carbonil diimidazol (45 mg, 0,2775 mmol) și tetrahidrofuran (3,0 mL). Reacția a fost încălzită la 40°C timp de 90 min. S-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[4-[[6-sulfamoil-2-piridil] amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (95 mg, 0,2227 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) în picătură urmată de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepină (120 μL, 0,8024 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu 1N acid citric și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* HPLC (20%-99% acetonitril:apă cu a 0,1% modificador acid clorhidric) dând 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (82,7 mg, 49%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,73 (td, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 1,49 (p, J = 7,7, 7,3 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 12,8 Hz, 9H), 1,30 - 1,12 (m, 11H), 0,98 - 0,84 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,28 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 2-Cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



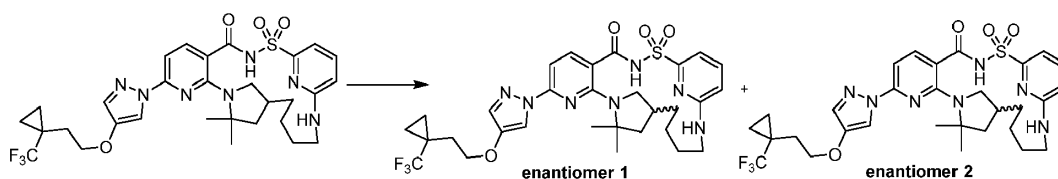
La un balon cu fund rotund care conține 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino] butil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (118 mg, 0,1505 mmol) s-au adăugat diclorometan (5 mL) și acid trifluoroacetic (650 μ L, 8,437 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost evaporată la sec. S-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu saturat, urmată de acetat de etil. Reacția a fost extrasă de 3 ori cu acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată dând 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (102 mg, 99%) care a fost luată fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,51 min (Metodă LC B).

Etapă 8: 12,12-Dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7, 9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 70)



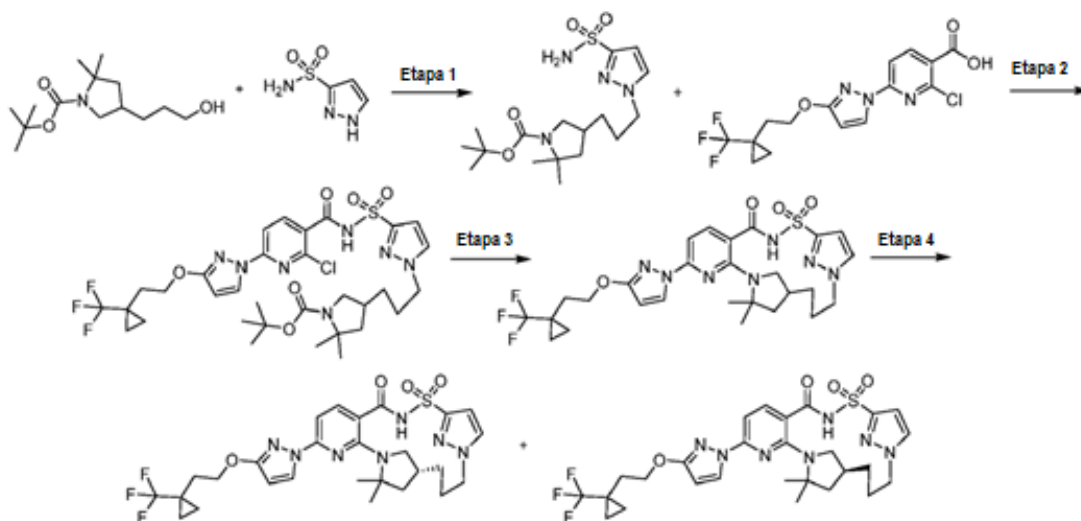
La o fiolă la microunde, s-a adăugat carbonat de potasiu (92 mg, 0,6657 mmol), fluorură de cesiu (45 mg, 0,2962 mmol), cinci site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[4-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (90 mg, 0,1315 mmol) în dimetil sulfoxid (0,8 mL). Reacția a fost etanșată și plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și purificată *prin* HPLC (10%-99% acetonitril:apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) dând 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9, 20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 70) (20,8 mg, 24%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,1 min (Metodă LC B).

Etapă 9: 12,12-Dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7, 9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 82) și 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 83)

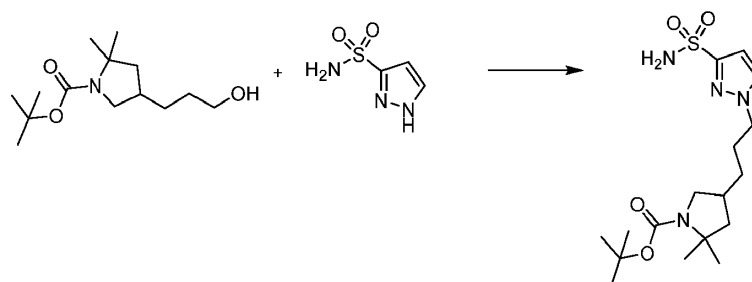


12,12-Dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24), 21-hexan-2,2,4-triona racemică (17 mg, 0,02625 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 20%-25% metanol (NH₃ modifikator))/ dioxid de carbon fază mobilă la 50 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 82) (7,7 mg, 90%); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,18 min (Metodă LC D) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(4-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 83) (7,6 mg, 89%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 26,0 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (d, J = 44,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,21 (d, J = 14,6 Hz, 3H), 1,01 - 0,82 (m, 4H), ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,18 min (Metodă LC D).

Exemplul 22: Preparare de (18R)-20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 84) și (18S)-20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 85)



Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

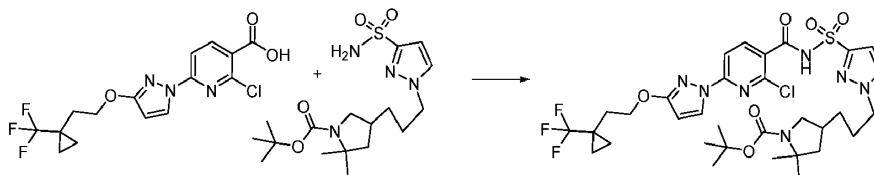


Partea A: La un balon de 250 mL cu fund rotund cu 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (10 g, 38,85 mmol) în diclorometan uscat (100 mL) s-a adăugată trietilamină (8,3 mL, 59,55 mmol). Reacția a fost răcită la 0°C timp de 10 min și s-a adăugat în picătură clorură de

metansulfonil (3,7 mL, 47,80 mmol) (exotermic, s-a format o suspensie albă) și reacția a fost agitată timp de 1 oră în timp ce a fost încălzită la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă cu apă rece (150 mL) și extrasă cu diclorometan (200 mL) de două ori. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza mesilatul ca ulei gălbui.

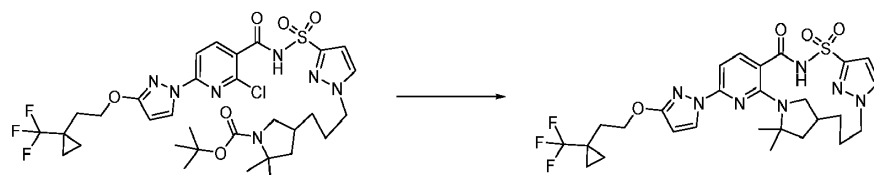
Partea B: Mesilatul brut din Partea A a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (50 mL) și s-a adăugat 1H-pirazol-3-sulfonamidă (5,8 g, 39,41 mmol) urmată de carbonat de potasiu (16,3 g, 117,9 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și turnat în gheață zdrobită și extras cu acetat de etil (3x 100mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2x 100mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul maro a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 330 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (7,6 g, 51%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 386,19876, găsit 387,25 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,61 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (458 mg, 1,219 mmol) și di(imidazol-1-il)metanona (208 mg, 1,283 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (388 mg, 1,004 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (300 μL, 2,006 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție saturată de clorură de amoniu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 90% acetat de etil în hexani pentru a da 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (247 mg, 33%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,82 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 - 3,51 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,87 (ddt, *J* = 19,6, 12,7, 6,9 Hz, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,05 - 1,00 (m, 2H), 0,76 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 743,248, găsit 744,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,86 min (Metodă LC A).

Etapa 3: 20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12 -pentan-8,10,10-trionă

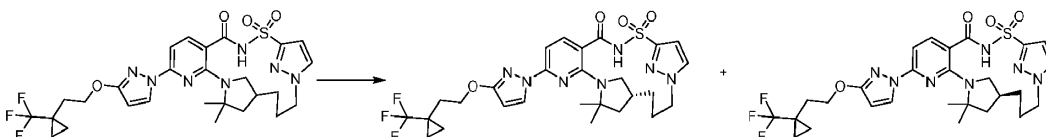


Partea A: O soluție de 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (247 mg, 0,3319 mmol) în diclorometan (1 mL) și acid trifluoroacetic (260 μL, 3,398 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetat de

etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost îndepărtat și uscat sub vid înaintat.

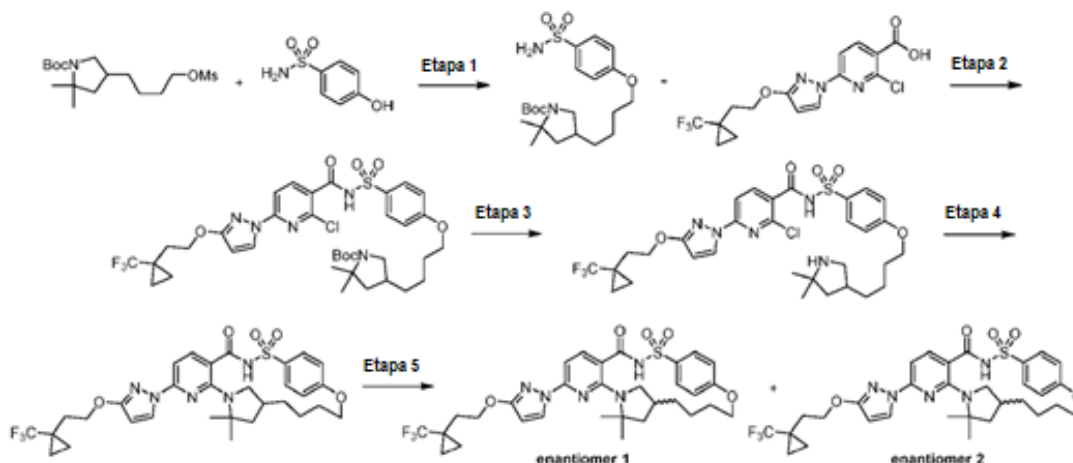
Partea B: Reziduul din Partea A a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (6 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi s-au adăugat fluorură de cesiu (153 mg, 1,007 mmol) și carbonat de potasiu (142 mg, 1,027 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-90% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (80 mg, 40%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC B).

Etapă 4: (18R)-20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2, 4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 84) și (18S)-20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 85)

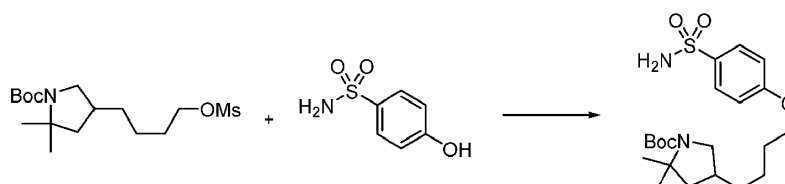


S-a supus 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă racemică (80 mg) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând Chiral Pak AS-H (250 X 10 mm), coloană, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 27% acetonitril:metanol, 73% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de -24 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează (18R)-20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 84) (27 mg, 27%); ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (dt, J = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 3,91 (td, J = 12,8, 2,7 Hz, 2H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 3H), 1,97 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 11,7, 5,3 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,46 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,81 - 0,71 (m, 4H), ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează (18S)-20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 85) (31,5 mg, 31%); ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 1,76 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 2H), 0,89 - 0,68 (m, 4H), ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 minute (Metodă LC B).

Exemplul 23: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10] pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 95) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 96)

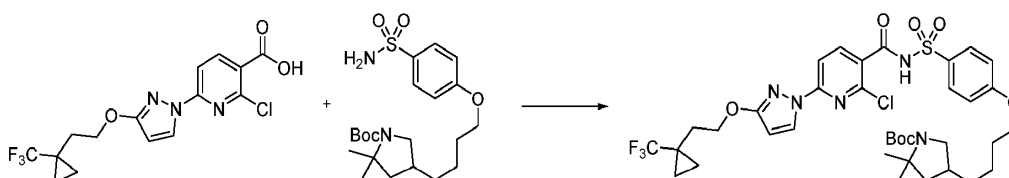


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenoxi)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Într-un flacon de 50 mL s-a adăugat 4-hidroxibenzensulfonamidă (319 mg, 1,842 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (12,88 mL). La amestec s-a adăugat 2,2-dimetil-4-(4-metilsulfonyl)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (643,8 mg, 1,842 mmol) și carbonat de potasiu (891 mg, 6,447 mmol) la temperatura camerei și s-a agitat la 50°C peste noapte. S-a răcit la temperatura camerei și s-a turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 100mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un reziduu maro care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenoxi) butil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (416,1 mg, 53%) ca ulei portocaliu deschis. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 1,88 (dd, *J* = 11,8, 6,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (dd, *J* = 37,7, 5,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 426,21884, găsit 427,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,75 min (Metodă LC A).

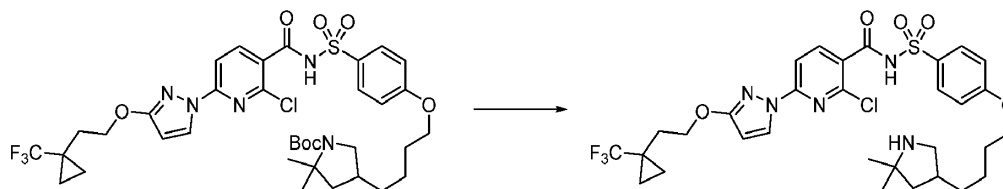
Etapa 2: 4-[4-[4-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Într-o fiolă de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (549,7 mg, 1,463 mmol) și carbonil diimidazolul (237,2 mg, 1,463 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5,971 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilfenoxi)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (416,1 mg, 0,9755 mmol) în tetrahidrofuran (7,964 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (297,0 mg, 291,7 μL, 1,951 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând o separare foarte slabă. Frațiuni conținând produsul

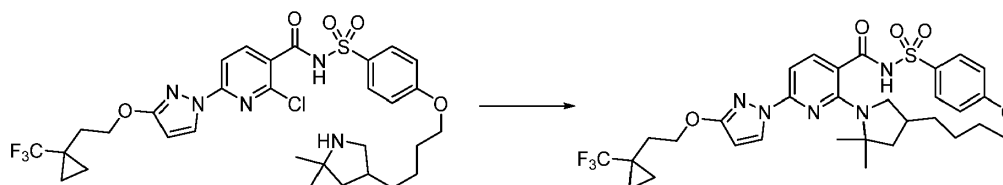
au fost combinate și concentrate apoi repurificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan dând 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (596 mg, 78%) ca solid galben deschis. ESI-MS m/z calc. 783,268, găsit 784,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,54 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 2-cloro-*N*-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



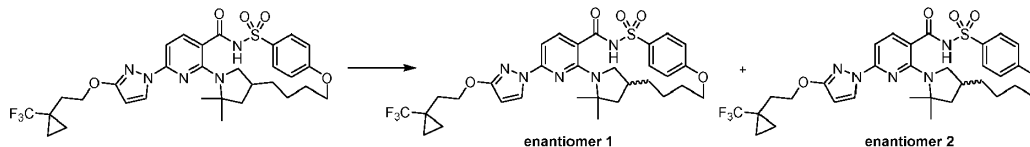
4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (596 mg, 0,7599 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,600 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (3,975 g, 2,686 mL, 34,86 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil conținând o cantitate mică de metanol pentru solubilitate și s-au separat straturile. S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de o pompă de vidare înaintată dând 2-cloro-*N*-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (403,3 mg, 78%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 683,2156, găsit 684,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,66 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 12,12-dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1*H*-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 89)



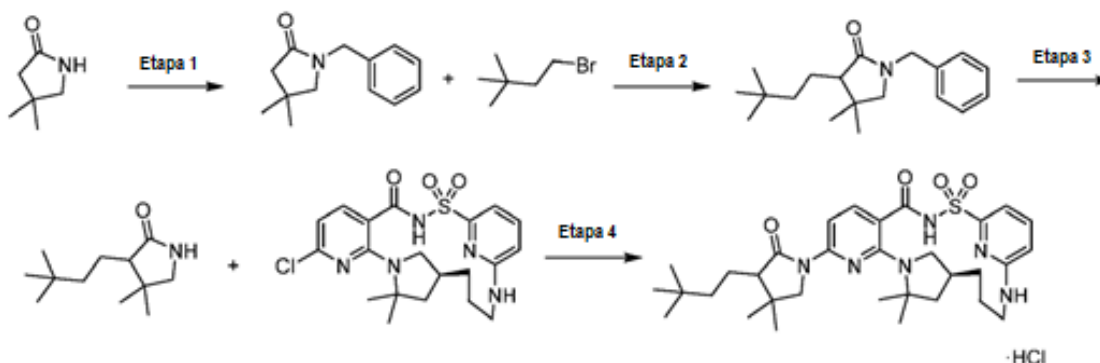
La o soluție de 2-cloro-*N*-[4-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (403,3 mg, 0,5895 mmol) în dimetil sulfoxid (16,13 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (488,7 mg, 3,536 mmol), fluorură de cesiu (107,5 mg, 0,7077 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 18 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un solid amorf arămiu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 12,12-dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1*H*-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 89) (80 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 16,6, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 29,5 Hz, 2H), 1,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 0,96 (q, J = 4,7, 4,0 Hz, 2H), 0,88 (s, 2H), 0,67 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 647,23895, găsit 648,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B).

Etapa 5: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9, 20,23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 95) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 96)

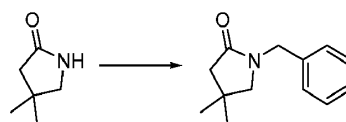


S-a supus 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9, 20,23-hexan-2,2,4-trionă racemică (Compusul 89) (72,1 mg, 0,1101 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralCel OD-H (coloană de 250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 35% acetonitril/metanol (90:10)/65% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 95) (21,9 mg, 61 %); ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 16,3, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,58 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,88 (tt, J = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 0,66 (d, J = 13,0 Hz, 1H), ESI-MS m/z calc. 647,23895, găsit 648,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20, 23-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 96) (18,75 mg, 52%); ESI-MS m/z calc. 647,23895, găsit 648,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,33 min (Metodă LC B).

Exemplul 24: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare a acidului clorhidric) (Compusul 98)

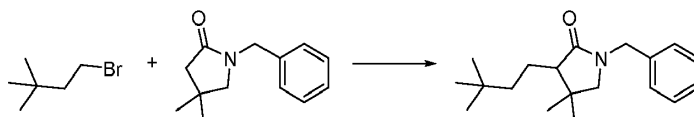


Etapa 1: 1-Benzil-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă



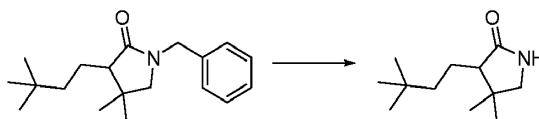
La un balon cu fund rotund de 100 mL încărcat cu 4,4-dimetilpirolidin-2-onă (524 mg, 4,631 mmol) s-a adăugat tetrahidrofuran (25 mL), urmat de sare de sodiu 2-metilpropan-2-olat) (590 mg, 6,139 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a adăugat bromometilbenzen (1000 μ L, 8,408 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (-15 mL) și amestecul brut a fost extras cu acetat de etil (3 X 30 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate *in vid*. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (0%-60% acetat de etil în hexani gradient) rezultând 1-benzil-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă (834 mg, 89%) ca ulei clar. ESI-MS *m/z* calc. 203,13101, găsit 204,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,3 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 1-Benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă



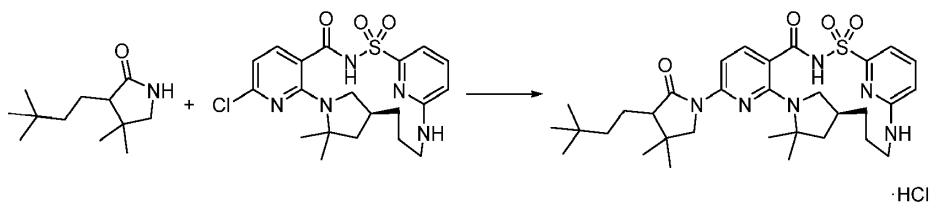
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu 1-benzil-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă (834 mg, 4,103 mmol) și tetrahidrofuran (20 mL) și flaconul de reacție a fost purjat cu azot timp de 5 min. Flaconul de reacție a fost răcit la -78°C și s-a adăugat în picătură butillitiu (2,1 mL de 2,5 M, 5,250 mmol) în hexani și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. S-a adăugat în picătură 1-bromo-3,3-dimetil-butan (700 μ L, 4,970 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat și încălzit încet la temperatura camerei într-o perioadă de 18 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (10 mL) și saramură (10 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 X 40 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate *in vid*. Amestecul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0%-40% gradient de acetat de etil în hexani) rezultând 1-benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă (107 mg, 9%) ca ulei clar. ESI-MS *m/z* calc. 287,2249, găsit 288,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 3-(3,3-Dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă



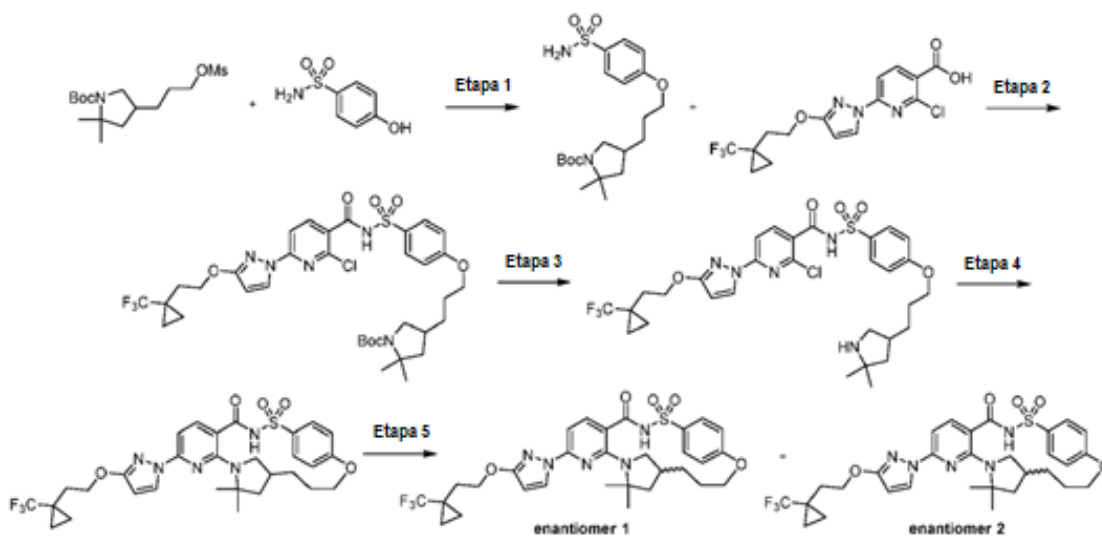
La un flacon de 50 mL purjat cu azot, încărcat cu 1-benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă (107 mg, 0,3723 mmol) s-a adăugat propan-1-amină (3 mL) și etan-1,2-diamină (200 μ L, 2,992 mmol). Soluția a fost răcită la -30°C și s-a adăugat o bandă de sârmă de litiu (4 cm, tăiată în 4 piese mai mici și clătită cu hexani pentru a îndepărta excesul de ulei). Flaconul a fost reechipat cu un sept și amestecul de reacție a fost agitat viguros, cu încălzire ușoară la -20°C. O culoare albastră s-a format eventual în jurul sârmei de litiu, cu culoarea albastră ieșind scurt în soluție și reacția a fost lăsată să se agite până când soluția a rămas de o culoare albastru închis (-20 min). S-a adăugat apă (-15 mL) și piesele mai mari de litiu au fost îndepărtate și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 10 min. Amestecul brut a fost extras cu acetat de etil (3 X 20 mL), extractele organice combinate au fost spălate cu apă (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând 3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-ona brută (115 mg, 157% (produs brut care conține impurități)) ca ulei galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 197,17796, găsit 198,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,58 min (Metodă LC B).

Etapă 4: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-12,12-dimetil -2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare a acidului clorhidric) (Compusul 98)

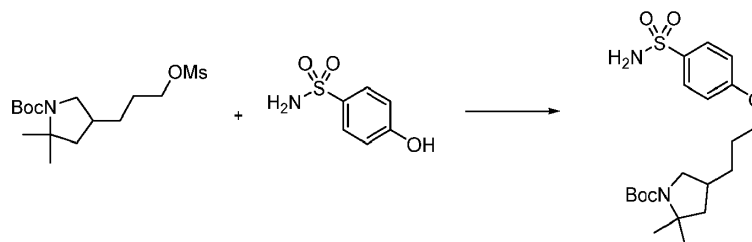


La o fiola de 4 mL încărcată cu 3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-pirolidin-2-onă brută (45 mg, 0,2281 mmol) s-a adăugat (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18, 23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,05373 mmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfan (8 mg, 0,01383 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (13 mg, 0,01420 mmol), carbonat de cesiu (25 mg, 0,07673 mmol) și dioxan (1 mL). Spațiul de deasupra a fost purtat cu azot, fiola a fost acoperită și amestecul de reacție agitat la 120°C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul brut a fost diluat cu acetat de etil (-30 mL) și spălat cu 1,0M acid citric apos (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat într-o cantitate minimă de dimetil sulfoxid (0,4-1 mL) și a fost supus la purificare prin HPLC (fază inversă C₁₈, 99:1-1:99 apă:acetonitril, modificator acid clorhidric). Frațiunile au fost apoi concentrate *in vid* și reziduul purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0%-70%) acetat de etil în gradient de hexani rezultând (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-4,4-dimetil-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3, 1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare a acidului clorhidric) (Compusul 98) (4 mg, 11%) ca un solid alburu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 22,6, 14,8, 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 32,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,46 - 3,82 (m, 3H), 3,83 - 3,41 (m, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,93 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,38 (m, 8H), 1,28 (d, *J* = 40,1 Hz, 5H), 1,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,02 - 0,70 (m, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 610,33014, găsit 611,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B).

Exemplul 25: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10] tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 99) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 100)

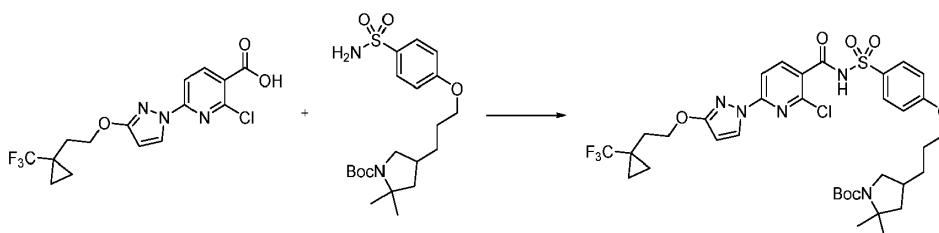


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de tert-butil



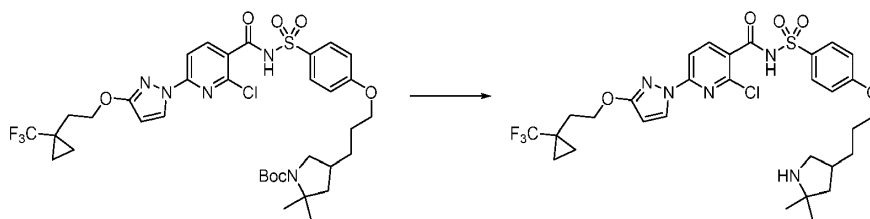
Într-un flacon de 50 mL s-au adăugat 4-hidroxi-benzensulfonamidă (471,1 mg, 2,720 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (13,69 mL). La amestec s-au adăugat 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (912,4 mg, 2,720 mmol) și carbonat de potasiu (1,316 g, 9,520 mmol) la temperatura camerei și a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore apoi încălzit la 50°C peste noapte. S-a răcit la temperatura camerei și a fost turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 100mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un reziduu maro care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (578,3 mg, 52%) ca ulei portocaliu deschis. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 1,88 (dd, *J* = 11,8, 6,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (dd, *J* = 37,7, 5,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 412,2032, găsit 413,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,71 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



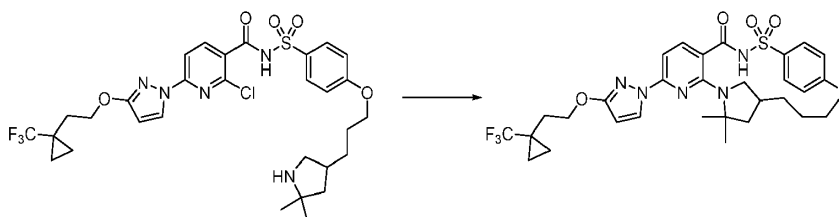
Într-o fiolă de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (790,2 mg, 2,103 mmol) și carbonil diimidazolul (341,0 mg, 2,103 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (6 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (578,3 mg, 1,402 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (426,9 mg, 419,4 μL, 2,804 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând o separare foarte slabă. Frațiuni conținând produs au fost combinate și concentrate apoi repurificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan dând 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (953,1 mg, 88%) ca solid galben deschis. ESI-MS *m/z* calc. 769,2524, găsit 770,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 2-Cloro-*N*-[4-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



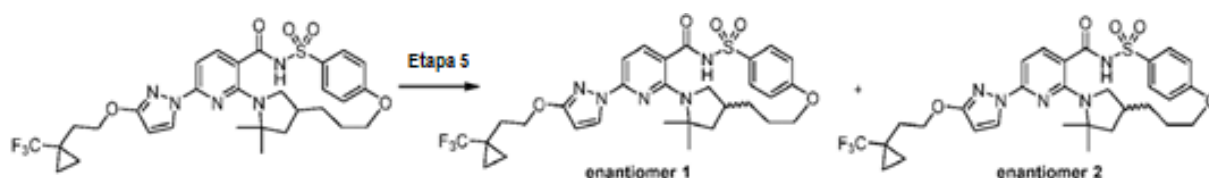
4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (953,1 mg, 1,237 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (4,158 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (6,471 g, 4,372 mL, 56,75 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil conținând o cantitate mică de metanol pentru solubilitate și s-au separat straturile. S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de uscarea pe vid dând 2-cloro-*N*-[4-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (738,1 mg, 89%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 669,19995, găsit 670,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19, 22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 88)



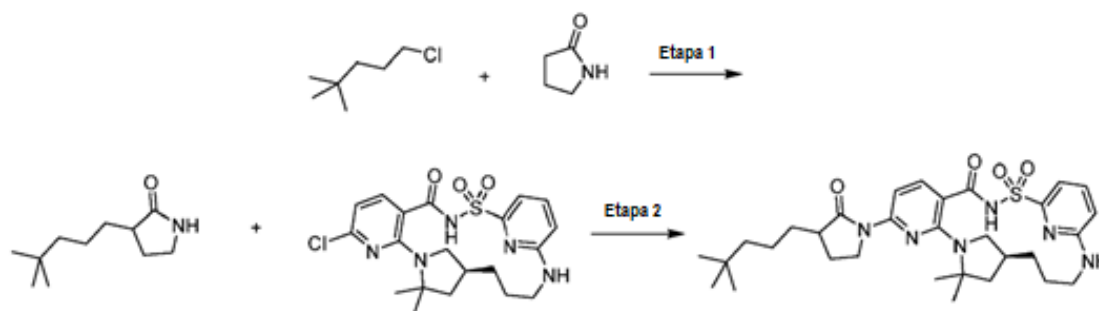
La o soluție de 2-cloro-*N*-[4-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propoxi]fenil]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (738,1 mg, 1,101 mmol) în dimetil sulfoxid (29,52 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (912,8 mg, 6,605 mmol), fluorură de cesiu (200,7 mg, 1,321 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 130°C timp de 16 ore. A continuat încălzirea la 150°C timp de 16 ore. S-a încălzit la 170°C și a fost agitat 3 ore, apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un solid amorf arămiu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (30 mg, 4%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,69 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 5H), 1,46 (s, 3H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,05 (s, 1H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,90 - 0,84 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,28 min (Metodă LC B).

Etapă 5: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19, 22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 99) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 100)

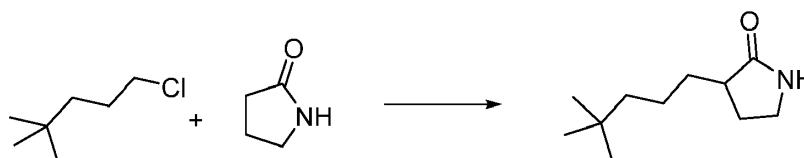


S-a supus 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9, 19,22-hexan-2,2,4-triona racemică (27,2 mg, 0,04292 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralCel OD-H (coloană de 250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 42% acetonitril/metanol (90:10)/58% dioxid de carbon fază mobilă la lOmL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 99) (10,22 mg, 75%) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 22,7, 11,1 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,89 (d, J = 11,6 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo [17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(21),5,7,9,19,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 100) (9,72 mg, 71%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Exemplul 26: Preparare de (14*S*)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 102)



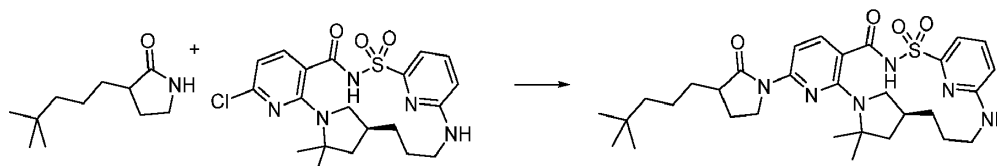
Etapă 1: 3-(4,4-Dimetilpentil)pirolidin-2-onă



La o soluție de pirolidin-2-onă (4,64 g, 54,52 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (300 mL) la -78°C s-a adăugat 2,5 M soluție de *n*-butillitiu în hexan (43,6 mL, 0,109 mol) în picătură și soluția de reacție a fost agitată la această temperatură timp de 1 oră. S-a adăugat încet o soluție de 1-cloro-4,4-dimetilpentan (7,34 g, 54,52 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL). După finalizarea adăugării, soluția a fost agitată la -78°C timp de 20 min înainte de a fi încălzită gradual până la temperatura ambiantă. S-a adăugat 20% soluție apoasă de amoniu (100 mL) și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 150 mL) și stratul organic combinat a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și

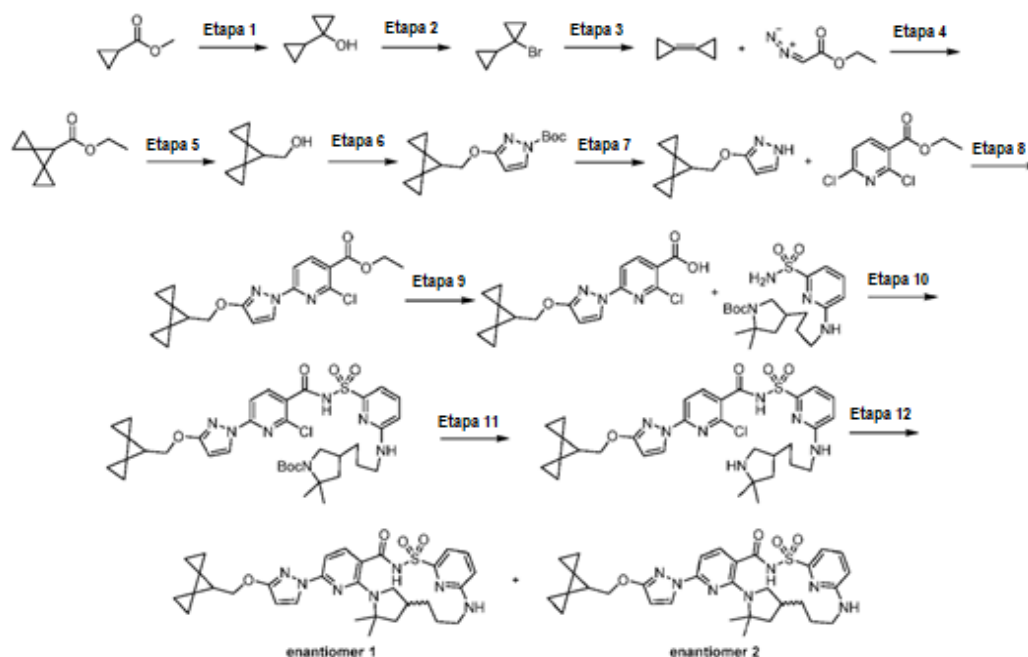
concentrat. Reziduul obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient 0-100% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(4,4-dimetilpentil)pirolidin-2-onă (3,86 g, 39%) ca solid alb. ^1H RMN (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,51 (s, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,29-1,11 (m, 5H), 0,86 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 183,16, găsit 184,2 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 4,66 min (Metodă LC Q).

Etapa 2: (14S)-8-[3-(4,4-Dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 102)

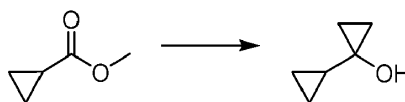


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2, 4-trionă (25 mg, 0,05373 mmol), 3-(4,4-dimetilpentil)pirolidin-2-onă (29 mg, 0,1582 mmol) (material brut, puritate necunoscută), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,01092 mmol), Xantphos (6 mg, 0,01037 mmol), carbonat de cesiu (87,52 mg, 0,2686 mmol) și dioxan anhidru (0,4 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1-2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 21 ore. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (700 μL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1 până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificator. S-au colectat fracțiunile pure, s-a adăugat un pic de saramură și solvenții organici au fost evaporați. Produsul a fost extras cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Evaporarea solvenților a dat 8 mg de solid. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (4 g coloană) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. S-au colectat fracțiunile pure și solvenții au fost evaporați pentru a da (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 102) (5,5 mg, 17%) ca amestec solid alb de diastereomeri. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,96 (larg s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,08 - 3,72 (m, 3H), 3,10 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 4H), 1,65 - 1,44 (m, 9H), 1,37 - 1,15 (m, 6H), 0,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 9H). ESI-MS m/z calc. 596,31445, găsit 597,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 27: Sinteza de 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il] -12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 106) și 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 107)

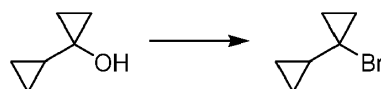


Etapa 1: 1-Ciclopropilciclopropanol



La o soluție de metil ciclopropancarboxilat (75 g, 749,1 mmol) în eter (450 mL) s-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (55,3 mL, 187,4 mmol). La amestec s-a adăugat încet bromură de etil magneziu (1,6 L de 1 M, 1,60 mol) timp de 2 ore. Adăugarea este exotermică și controlată cu rata de adăugare monitorizată și utilizând o baie de răcire. Temperatura reacției a fost menținută între 21°C - 26°C în timpul adăugării. După adăugare, amestecul a fost agitat încă 2 ore suplimentare la temperatura ambiantă. Apoi, amestecul a fost răcit la -5°C utilizând o baie cu acetonă/gheață uscată și stins încet cu acid sulfuric (970 g de 10% g/g, 990 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit într-o baie cu gheață uscată/acetonă pentru a menține vasul de reacție sub 0°C în timpul stingerii. Pe măsură ce stingerea progresează, se formează un solid gri/purpuriu. După finalizarea adăugării acidului sulfuric apos, amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Precipitatul a fost filtrat prin Celite utilizând un mediu fritat și precipitatul a fost spălat cu dietil eter (900 mL). Filtratul a fost transferat la o pâlnie separatoare și faza organică a fost spălată cu saramură (1 L), bicarbonat de sodiu saturat (1 L) și saramură (1 L). Faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe Celite și solventul a fost evaporat prin evaporare rotativă la 100 torr și baia de apă setată la 20°C. Produsul brut a fost depozitat la -23°C peste noapte și utilizat fără purificare suplimentară. S-a descoperit că produsul, 1-ciclopropilciclopropanol (61 g, 83%) conține -50% solvent (tetrahidrofuran și iPrOH) și a fost utilizat ca atare în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 1,32 (tt, J = 8,2, 5,1 Hz, 1H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,51 - 0,43 (m, 2H), 0,43 - 0,33 (m, 2H), 0,23 - 0,14 (m, 2H).

Etapa 2: 1-Bromo-1-ciclopropil-ciclopropan



O soluție de trifenilfosfină (56,1 g, 213,9 mmol) în diclorometan (200 mL) a fost răcită la -10°C. S-a adăugat o soluție de brom (11,0 mL, 214 mmol) în diclorometan (40 mL) și reacția a fost agitată la -10°C timp de 15 min suplimentare. Reacția a fost apoi răcită la -30°C și s-a adăugat piridină (3,3 mL, 41 mmol). S-a adăugat în picătură o soluție de 1-ciclopropilciclopropanol (20,0 g, 204 mmol), piridină (17,3

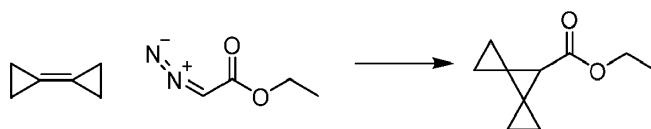
mL, 214 mmol) și diclorometan (100 mL) în timp ce s-a menținut temperatura între -15°C și -20°C . După 30 min, adăugarea a fost completă și reacția a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura camerei. Reacția a fost apoi lăsată să se agite la 40°C peste noapte. Reacția a fost apoi răcită la temperatura camerei și stinsă cu apă (100 mL). Reacția a fost apoi agitată timp de 10 min și fazele au fost separate. Faza organică a fost spălată succesiv cu 1 M acid clorhidric (102 mL) apoi cu bicarbonat de sodiu saturat (50 mL), uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată (30°C /vid încăpere -300 torr) pentru a îndepărta majoritatea diclorometanului. Amestecul de reacție brut a fost distilat rapid (40°C /20 torr) pentru a îndepărta suplimentar diclorometanul. Reziduul solid (Ph_3PO și produsul) a fost reîncălzit și distilat ($50 - 60^{\circ}\text{C}$ /20 torr) pentru a da 21,5 g (randament 65%) de 1-bromo-1-ciclopropil-ciclopropan ca lichid turbid, incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 1,61 (tt, $J = 8,2, 5,0$ Hz, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,67 - 0,51 (m, 2H), 0,35 - 0,21 (m, 2H).

Etapa 3: Ciclopropilidenciclopropan



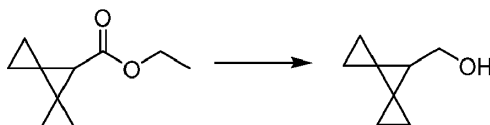
O soluție de *tert*-butoxid de potasiu (16,7 g, 148,8 mmol) în dimetil sulfoxid (100 mL) a fost agitată la temperatura camerei într-un balon cu fund rotund de 250 mL cu 3 găuri. S-a adăugat 1-bromo-1-ciclopropil-ciclopropan (20,0 g, 124,2 mmol) în picătură și reacția a devenit imediat închisă și apoi maro. Reacția a fost ușor exotermică (s-a menținut temperatura între 18°C și 22°C utilizând o baie de apă cu gheață). După 10 min, adăugarea a fost completă. Baia de apă cu gheață a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei. După 90 min, amestecul de reacție a fost distilat în vid utilizând o distilare balon în balon. Distilarea a avut loc de la 60°C până la 80°C între 40 și 100 torr. Distilatul a fost colectat încet în receptor pentru a da 18,2 g (7,3g produsului ca 42% g soluție în *t*-BuOH) dintr-un lichid incolor. Distilatul a fost spălat suplimentar cu apă (5 X 10 mL). S-a adăugat diclorometan (4 g) și amestecul a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat (spălat cu 2 porții suplimentare de 3 g de diclorometan fiecare) pentru a da 17,30 g (6,9 g produs ca 39,6% g soluție în diclorometan; randament 69%) ca lichid incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 1,19 (s, 8H). ^1H RMN confirmă prezența diclorometanului și a uneia cantități mici de *tert*-butanol.

Etapa 4: Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilat de etil



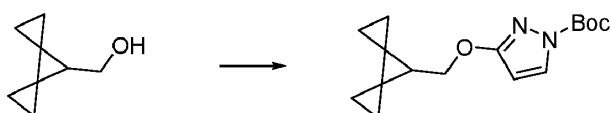
La o soluție de ciclopropilideneciclopropan (49,5 g, 617,8 mmol) în diclorometan (110 mL) la 0°C sub o atmosferă de azot s-a adăugat acetat de rodii(II) (4,2 g, 9,503 mmol). La amestec la 0°C , s-a adăugat 2-diazoacetat de etil (106,8 mL, 1,016 mol) utilizând o pompă de seringă setată la o rată de adăugare de 0,02 mL/min (1,2 mL/h). Adăugarea a fost continuă timp de 89 ore. Amestecul de reacție brut a fost filtrat printr-un dop de siliciu, spălând 3X cu 150 mL de diclorometan fiecare. Materialele volatile au fost îndepărtate *in vid* rezultând un ulei brut de culoare galben închis, de dispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilat de etil (100 g, 97%, conține -20% diclorometan, dietil (E)-but-2-enedioat și dietil (Z)-but-2-enedioat ca contaminanți) care a fost utilizat direct în etapa următoare. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08 - 0,93 (m, 4H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), 0,77 (ddd, $J = 8,2, 5,0, 3,5$ Hz, 2H).

Etapa 5: Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metanol



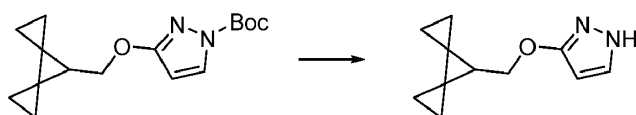
La o suspensie de hidrură de litiu aluminu (7,8 g, 200,2 mmol) în dietil eter (300 mL) răcită cu o baie de apă cu gheață s-a adăugat încet dispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilat de etil (10,77 g, 64,79 mmol). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la un reflux ușor în timpul adăugării și a continuat să se agite la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacția a fost răcită cu o baie de apă cu gheață și stinsă încet cu adăugare de apă (8,0 mL, 440 mmol), urmată de hidroxid de sodiu (8,0 mL de 2 M, 16 mmol) și apoi apă (24,0 mL, 1,33 mol). Suspensia galben deschis a fost filtrată pe Celite și spălată 3X cu 150 mL de metil eter de *terț*-butil. Filtratul a fost concentrat *in vid* rezultând 8,87 g dintr-un ulei clar, dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metanol (8,87 g, randament cantitativ). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,71 (dd, $J = 6,7, 5,5$ Hz, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 0,87 (q, $J = 1,9$ Hz, 4H), 0,72 - 0,61 (m, 2H), 0,60 - 0,50 (m, 2H).

Etapă 6: 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



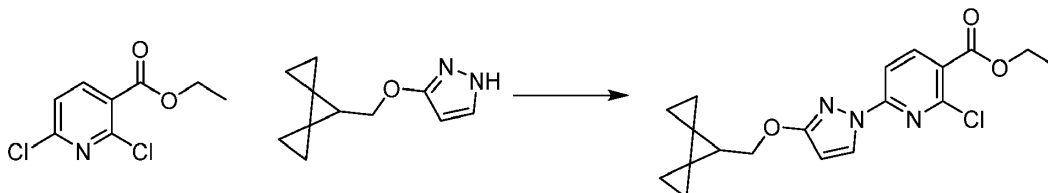
O soluție de dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metanol (1,36 g, 11,0 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (2,3 g, 12 mmol) și trifenilfosfină (3,2 g, 12 mmol) în tetrahidrofuran (28 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață și s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (2,4 mL, 12 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată și reacția a fost agitată timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil, spălată cu bicarbonat de sodiu apos saturat, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată sub *vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0-20% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,57 g, randament 49%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 290,16306, găsit 291,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,76 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 3-(Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol



O soluție de 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metoxi)-1H-pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,57 g, 5,41 mmol) și acid trifluoroacetic (2,2 mL, 29 mmol) în diclorometan (20 mL) a fost agitată timp de trei ore. Volatilele au fost îndepărtate sub *vid* și reziduul a fost alcalinizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol (0,94 g, randament 91%) ca ulei galben pal. ESI-MS m/z calc. 190,11061, găsit 191,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,52 min (Metodă LC A).

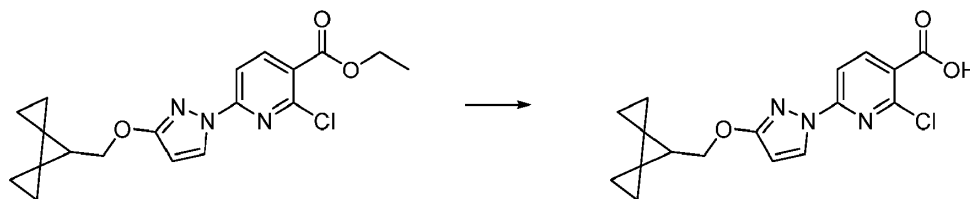
Etapă 8: 2-Cloro-6-(3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinat de etil



Un amestec de 3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol (0,94 g, 4,9 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de etil (1,15 g, 5,23 mmol), carbonat de potasiu (0,83 g, 6,0 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (0,12 g, 1,1 mmol) în dimetil sulfoxid (16 mL) a fost agitat timp de 24 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură și apă, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate sub *vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0 - 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-

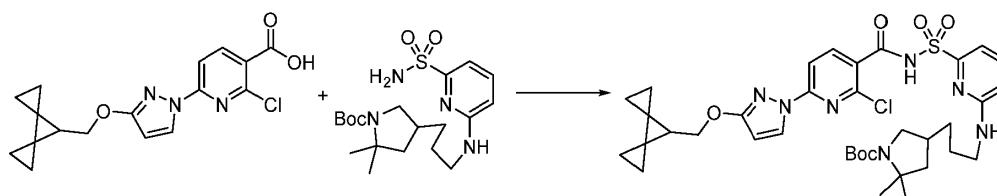
6-(3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinatul de etil (1,39 g, randament 75%) ca solid incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02-0,89 (m, 4H), 0,75-0,65 (m, 2H), 0,65-0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 373,11932, găsit 374,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A).

Etapa 9: Acid 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



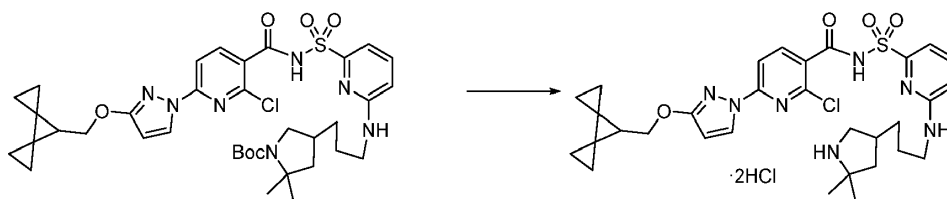
O soluție de 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] nicotinat de etil (1,39 g, 3,72 mmol) și hidroxid de sodiu (7,5 mL de 1 M soluție, 7,5 mmol) în tetrahidrofuran (6 mL) și etanol (3 mL) a fost agitată timp de 90 min. Volatilele au fost îndepărtate sub vid și s-a adăugat apă. Reacția a fost răcită într-o baie cu gheață și s-a adăugat încet acid clorhidric (7,5 mL de 1 M soluție, 7,5 mmol). Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,16 g, randament 82%) ca solid incolor. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,97 - 0,79 (m, 4H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,65 - 0,56 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 345,088, găsit 346,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,73 min (Metodă LC A).

Etapa 10: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



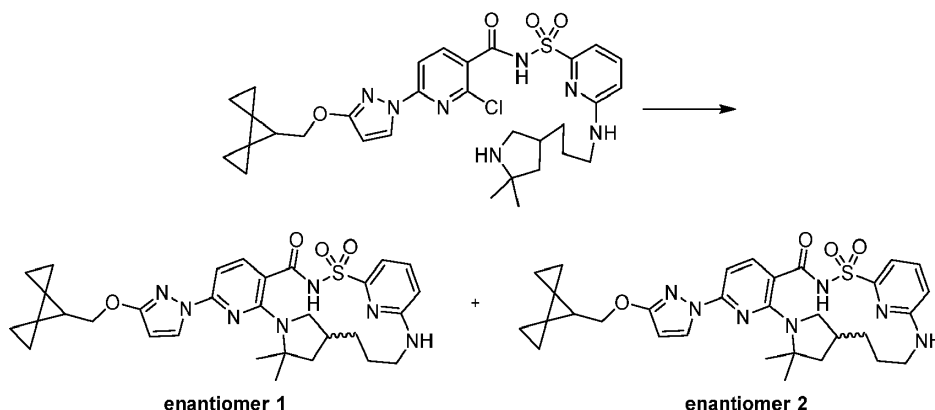
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (300 mg, 0,8676 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (4 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (214 mg, 1,320 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 2 ore. Într-o fiolă separată de 20 mL, menținută sub atmosferă de azot, o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (358 mg, 0,8678 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) a fost preparată și adăugată *prin* seringă la soluția de ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,29 mL, 1,939 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. Solventul a fost evaporat și reziduul a fost tratat cu apă (50 mL), acetat de etil (50 mL) și acid clorhidric (1 mL de 6 M, 6,000 mmol). Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați. Produsul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. S-au colectat fracțiunile pure și solvenții au fost evaporați pentru a da 408 mg de produs ca solid spumos. LCMS a arătat că materialul a conținut 6% din acidul carboxilic inițial. Produsul a fost purificat o a doua oară utilizând aceeași metodă pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (364 mg, 57%) ca rășină incoloră. ESI-MS m/z calc. 739,2919, găsit 740,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,45 min (Metodă LC B).

Etapă 11: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (364 mg, 0,4917 mmol), diclorometan (5 mL) și acid clorhidric (0,5 mL de 4 M, 2,000 mmol) (4 M în dioxan). Fiola a fost acoperită și agitată la temperatura camerei timp de 5 ore. S-a adăugat o cantitate suplimentară de acid clorhidric (0,5 mL de 4 M, 2,000 mmol) și amestecul a fost agitat timp de o altă oră. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare rotativă sub vid la temperatura camerei. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporati. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (sare diclorhidrat) (325 mg, 93%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 639,23944, găsit 640,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,58 min (Metodă LC B).

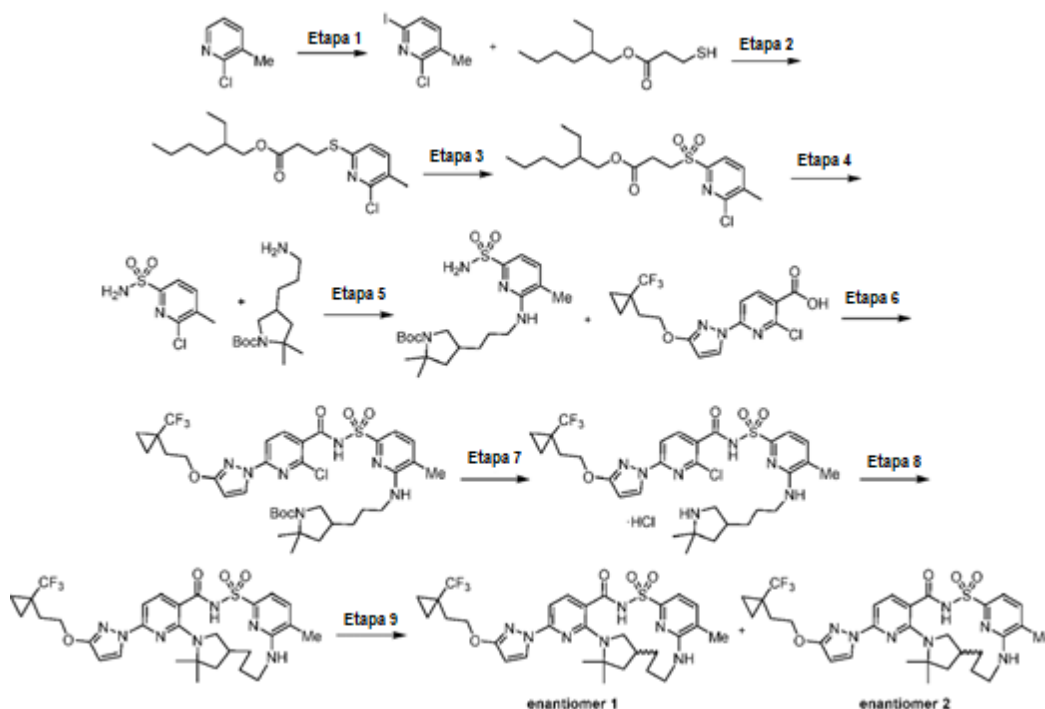
Etapă 12: 8-[3-({Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 106) și 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 107)



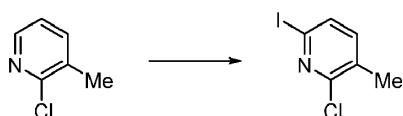
Un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o bară magnetică de agitare a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilaminol]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (325 mg, 0,4557 mmol), NMP anhidru (3 mL), carbonat de potasiu (269 mg, 1,946 mmol) (proaspăt măcinat într-un mojar) și fluorură de cesiu (70 mg, 0,4608 mmol). Amestecul a fost agitat viguros la 140°C sub azot timp de 15 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și a fost acidulat prin adăugarea înceată de acid clorhidric (500 μ L de 6 M, 3,000 mmol, final pH = 4 - 5). Solidul rezultat a fost filtrat și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan/acetat de etil (volum total 75 mL) uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da o soluție care a fost purificată prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Evaporarea solvenților a dat 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona racemică (Compusul 105) (102 mg, 36%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (larg d, J = 7,2 Hz, 1H),

6,97 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,0-3,85 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,95 (br d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,41 (m, 9H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 0,97 - 0,81 (m, 4H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,66 - 0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 603,26276, găsit 604,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC B). Acest material racemic (97 mg) a fost supus la separare SFC chirală (coloană ChiralPak AS-H (250 X 10 mm), 5 μ m, 35°C, fază mobilă 38% acetonitril:metanol (90:10 fără modificator), 62% dioxid de carbon, 10 mL/min, 24 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10 fără modificator), volum de injecție 70 μ L, 100 bar). S-a colectat primul enantiomer care a eluat și solvenții au fost evaporați și reziduul triturat în diclorometan/hexani. Evaporarea a dat 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 106) (46 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,98 (larg d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,95 (br d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 9H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 0,98 - 0,81 (m, 4H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,66 - 0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 603,26276, găsit 604,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC E). A fost colectat al doilea enantiomer care a eluat și solvenții au fost evaporați și reziduul triturat în diclorometan/hexani. Evaporarea a dat 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 107) (43 mg, 31%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,98 (larg d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,02 - 3,82 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,95 (br d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 9H), 1,39 - 1,24 (m, 1H), 0,96 - 0,81 (m, 4H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,64 - 0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 603,26276, găsit 604,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC B).

Exemplul 28: Preparare de 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 114) și 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 115)

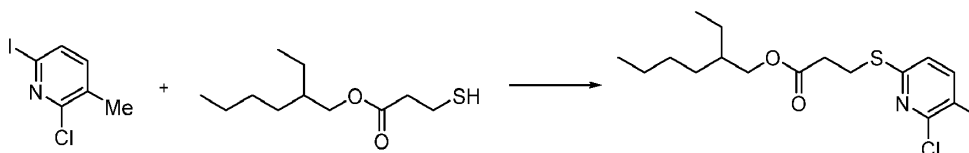


Etapa 1: 2-Cloro-6-iodo-3-metil-piridină



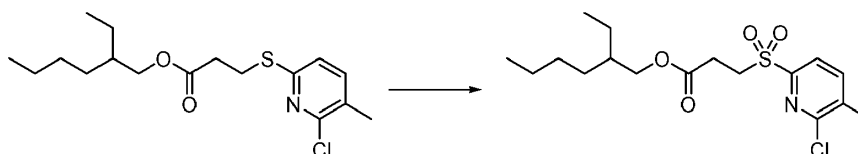
O soluție de 2-(dimetilamino)etanol (13,02 g, 14,7 mL, 146,1 mmol) în hexani (120 mL) a fost răcită la -5°C și tratată cu butillitiu (132 mL de 2,5 M în hexani, 330,0 mmol) într-o perioadă de 45 min. Flaconul a fost ținut între -5 și 0°C timp de 1 oră apoi răcit la -78°C . S-a adăugat o soluție de 2-cloro-3-metil-piridină (7 g, 54,87 mmol) în hexani (70 mL + 10 mL cu clătire) în picătură timp de 30 min și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 2 ore. S-a adăugat în pictură o soluție de iod (56 g, 11,36 mL, 220,6 mmol) în tetrahidrofuran (200 mL) pe o perioadă de aproximativ 1 oră și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească gradual până la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost răcit într-o baie cu gheață și stins încet cu apă (250 mL). A fost transferat la o pâlnie separatoare de 1000 mL și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 X 250 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă conținând 10% tiosulfat apos de sodiu (stratul organic devine clar), apă (200 mL) și saramură (200 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu pe o coloană de 220 g, eluând de la 0% până la 15% acetat de etil în heptani pentru a da fracțiuni pure și amestecate. Fracțiunile amestecate au fost purificate suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu pe o coloană de 120 g, eluând de la 0% până la 15% acetat de etil în heptani, apoi au fost triturate în heptani, uscate și combinate cu fracțiunile pure anterioare din prima coloană cu gel de siliciu pentru a da 2-cloro-6-iodo-3-metil-piridină (9,7 g, 68%) ca solid galben pal. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 2,32 (s, 3H), 7,18 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=7,6$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 252,9155, găsit 254,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,71 min (Metodă LC H).

Etapa 2: 3-[(6-Cloro-5-metil-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil



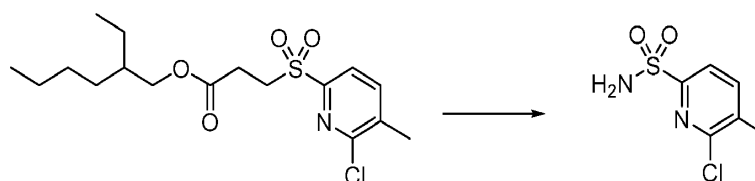
O soluție de 2-cloro-6-iodo-3-metil-piridină (15,4 g, 60,76 mmol) și diizopropiletilamină (15,73 g, 21,2 mL, 121,7 mmol) în toluen (300 mL) a fost degazată prin barbotare de azot timp de 10 min. S-au adăugat tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (1,7 g, 1,856 mmol), xantphos (2,1 g, 3,629 mmol) și 3-sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (14,6 g, 66,86 mmol) și amestecul a fost încălzit la 110°C peste noapte. Reziduul a fost concentrat sub presiune redusă și purificat prin cromatografie cu gel de siliciu pe coloană pe o coloană de 220g, eluând de la 0% până la 20% acetat de etil în heptani pentru a da 3-[(6-cloro-5-metil-2-piridil)sulfanil]propanoatul de 2-etilhexil (15,8 g, 76%) ca ulei galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,88 (t, $J=7,3$ Hz, 6H), 1,20-1,44 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,77 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 7,00 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=7,9$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 343,912, găsit 344,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,76 min (Metodă LC I).

Etapă 3: 3-[(6-Cloro-5-metil-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



S-a adăugat încet acid *m*-cloroperbenzoic (21,6 g, 96,38 mmol) la o soluție de 3-[(6-cloro-5-metil-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil (15,8 g, 45,94 mmol) în diclorometan (135 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 5 ore. S-a adăugat acetat de etil (500 mL) și amestecul rezultat a fost spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (250 mL) apoi cu 0,5 M soluție de hidroxid de sodiu (2 X 250 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu gel de siliciu pe coloană pe o coloană de 220 g, eluând de la 0% până la 40% acetat de etil în heptani pentru a da 3-[(6-cloro-5-metil-2-piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil (12,36 g, 72%) ca ulei clar. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,82-0,94 (m, 6H), 1,20-1,41 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,01 (dd, $J=6,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 375,911, găsit 376,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC I).

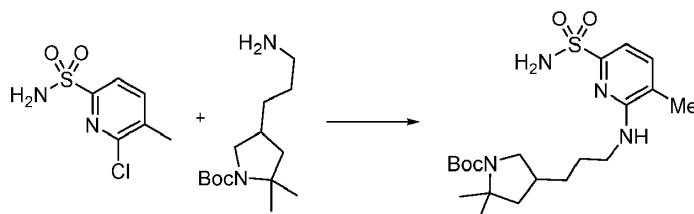
Etapă 4: 6-Cloro-5-metil-piridin-2-sulfonamidă



S-a adăugat metoxid de sodiu (7,1 g, 131,4 mmol) la o soluție de 3-[(6-cloro-5-metil-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (12,36 g, 32,88 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL) și metanol (35 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore apoi amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un solid alb intermediar. La acest intermediar s-a adăugat acid hidroxilamină-O-sulfonic (7,4 g, 65,43 mmol) și acetat de sodiu (8,1 g, 98,74 mmol) în apă (240 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte apoi extras cu acetat de etil (2 X 300 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu gel de siliciu pe coloană pe o coloană de 120g, eluând de la 20% până la 80% acetat de etil în heptani pentru a da 6-cloro-5-metil-piridin-2-sulfonamidă (5,9 g, 86%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) ppm 2,40 (s, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,82 (d, $J=7,6$

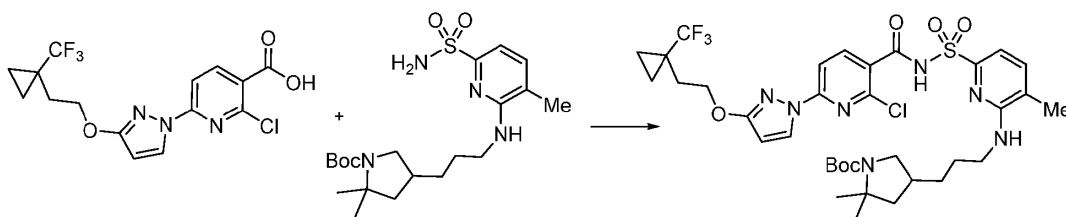
Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,6 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 206,65, găsit 207,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,44 min (Metodă LC I).

Etape 5: 2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil:



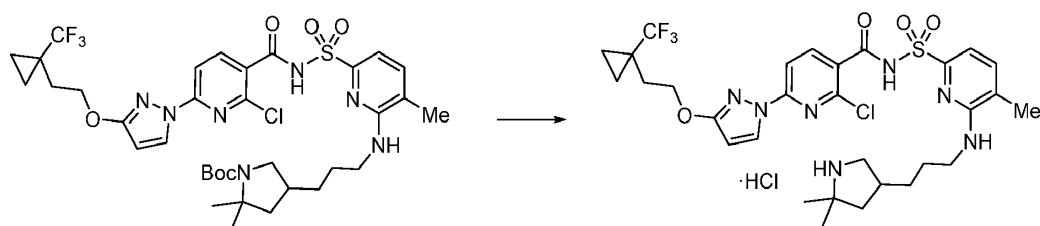
Într-o fiolă de 5 mL la microunde, 6-cloro-5-metil-piridin-2-sulfonamida (460 mg, 2,226 mmol), 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (380 mg, 1,482 mmol) și diizopropiletilamina (1,3 mL, 7,463 mmol) au fost dizolvate în *n*-BuOH (3 mL). Fiola a fost etanșată și agitată la 160°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat direct prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}): 1-99% gradient de acetonitril în apă/modificator acid clorhidric (15 min) pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (130 mg, 21%). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,36 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,36 min (Metodă LC B).

Etape 6: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil:



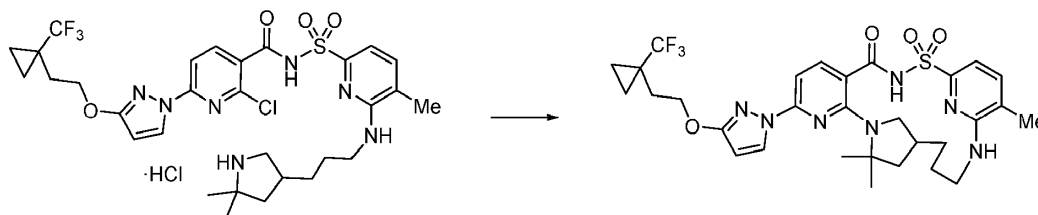
Într-o fiolă de 20 mL la microunde, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (345 mg, 0,9182 mmol) și carbonil diimidazolul (150 mg, 0,9251 mmol) au fost evacuate/reumplute cu azot (de 3 ori). S-a adăugat tetrahidrofuran uscat (4 mL) și amestecul a fost agitat timp de 90 min la 50°C. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (260 mg, 0,6095 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (228 μ L, 1,525 mmol) în tetrahidrofuran (4 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric apos, urmată de saramură. Extractele organice au fost uscate, evaporate și purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}): 1-99% gradient de acetonitril în apă/modificator acid clorhidric (15 min) pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (290 mg, 61%) ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,31 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,42 min (Metodă LC B).

Etape 7: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-5-metil-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat):



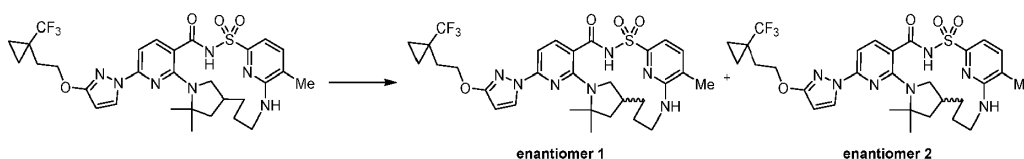
O soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-3-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (290 mg, 0,3698 mmol) în diclorometan (6 mL) a fost tratată cu acid clorhidric (4M în dioxan) (3 mL de 4 M, 12,00 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost evaporat la sec sub o presiune redusă pentru a da 2-cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-5-metil-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (265 mg, 99%). Produsul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 8: 12,12,20-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă:



Într-o fiolă de 5 mL la microunde, un amestec de 2-cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-5-metil-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (265 mg), carbonat de potasiu (260 mg, 1,881 mmol), fluorură de cesiu (87 mg, 0,5727 mmol) și MS de 4Å (300 mg) a fost evacuat/reumplut cu azot (de 3 ori). S-a adăugat dimetil sulfoxid (6 mL) și amestecul a fost agitat la 140°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈): 1-99% gradient de acetonitril în apă/modificator acid clorhidric (15 min) pentru a da 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (100 mg, 42%). ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,31 (M+1)⁺.

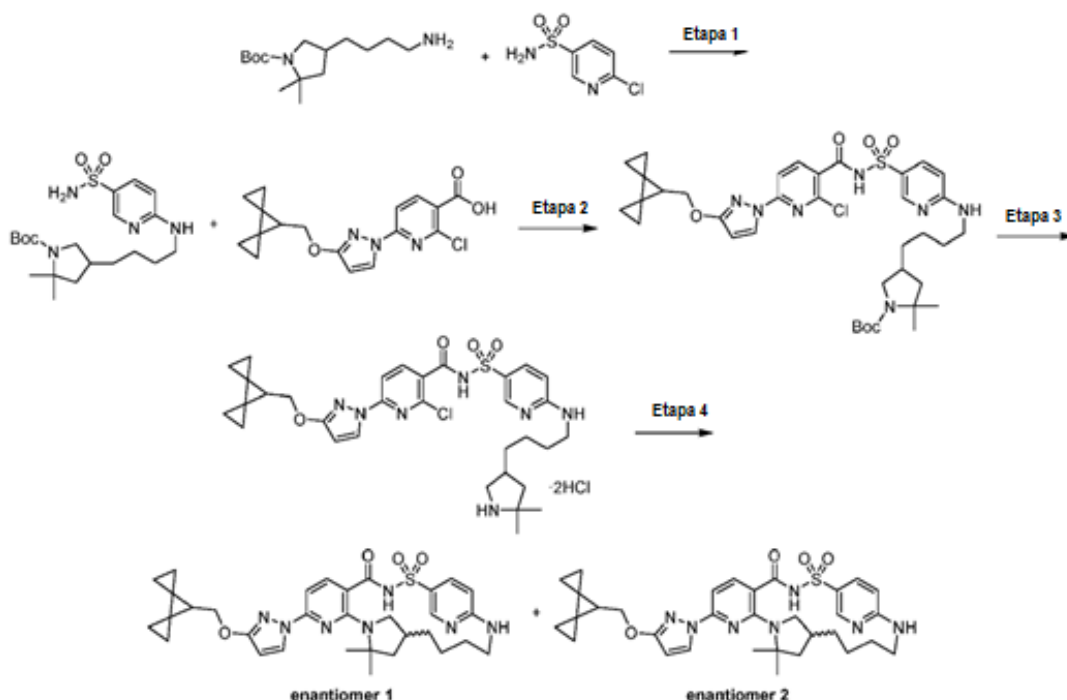
Etapă 9: 12,12,20-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 114) și 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 115)



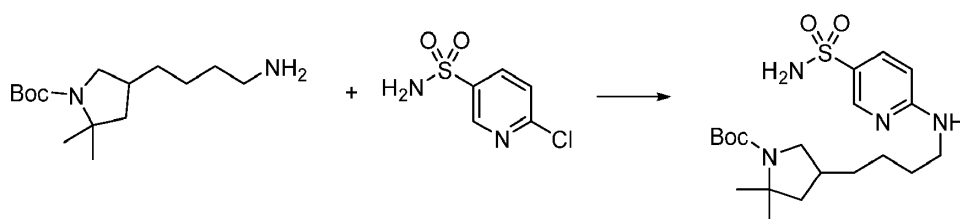
12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19, 21-hexan-2,2,4-trionă racemică (100 mg, 0,07052 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% metanol (20mM NH₃)/82% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în metanol/dimetil sulfoxid (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 114) (25,8 mg, 10%); ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 5,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H), 0,81 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 1H), 0,74 (t, J = 3,1 Hz, 2H), două grupări metil și o suprapunere C-

H cu apă reziduală; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,34 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,25 min. (Metodă LC A) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 115) (24,7 mg, 25%); ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,06 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,04 - 1,00 (m, 2H), 0,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 0,74 (t, J = 3,2 Hz, 2H). Două grupări Me și o suprapunere C-H cu apă reziduală; ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,31 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,85 min (Metodă LC A).

Exemplul 29: Preparare de 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 120) și 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 121)



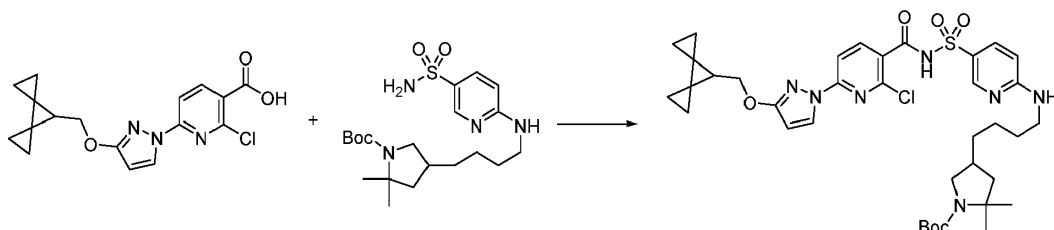
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 4-(4-aminobutil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,33 g, 4,918 mmol), 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (945 mg, 4,906 mmol), dimetil sulfoxid anhidru (15 mL) și carbonat de potasiu (695 mg, 5,029 mmol) (proaspăt măcinat într-un mojar) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 20 ore. După răcire, reacția a fost diluată cu acetat de etil (50 mL) și turnată în clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL). Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (20 mL) și extractele combinate au fost spălate cu

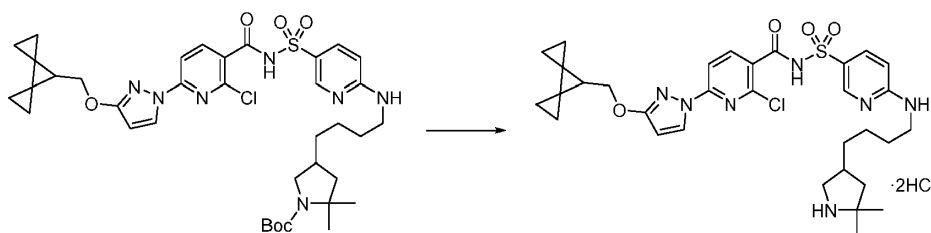
saramură (40 mL). După uscarea pe sulfat de sodiu și evaporare, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 80 g) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Evaporarea solvenților a dat 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,165 g, 56%) ca o spumă solidă alburie. ESI-MS *m/z* calc. 426,23007, găsit 427,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,4 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (355 mg, 1,027 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (5 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (183 mg, 1,129 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 3,5 ore. Într-o fiolă separată de 20 mL menținută sub atmosferă de azot, o soluție de 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (438 mg, 1,027 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2,5 mL) a fost preparată și adăugat *prin* seringă la soluția de ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,35 mL, 2,340 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. Solventul a fost evaporat și reziduul a fost tratat cu apă (50 mL), acetat de etil (50 mL) și acid clorhidric (1 mL de 6 M, 6,000 mmol). Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați. Produsul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 40 g) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. S-au colectat fracțiuni de produs pur și solvenții au fost evaporați pentru a da 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (467 mg, 60%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 753,30756, găsit 754,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

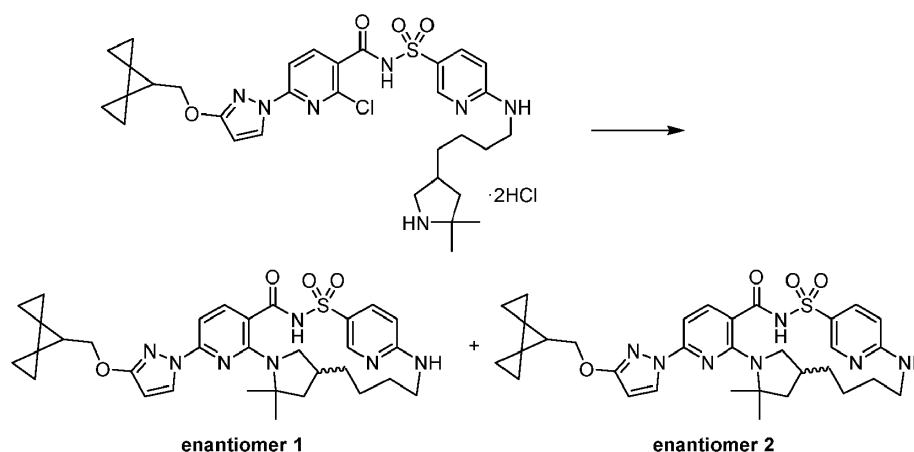
Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat).



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (467 mg, 0,6191 mmol), diclorometan (6 mL) și acid clorhidric (0,63 mL de 4 M, 2,520 mmol) (4M în dioxan). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. S-a adăugat o cantitate suplimentară de acid clorhidric (0,5 mL de 4 M, 2,000 mmol) și amestecul a fost agitat timp de o altă oră. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporați. Această operație a fost repetată până când s-a obținut un solid alb. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (sare diclorhidrat).

(420 mg, 93%) ca solid alb. Produsul a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 653,2551, găsit 654,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,58 min (Metodă LC B).

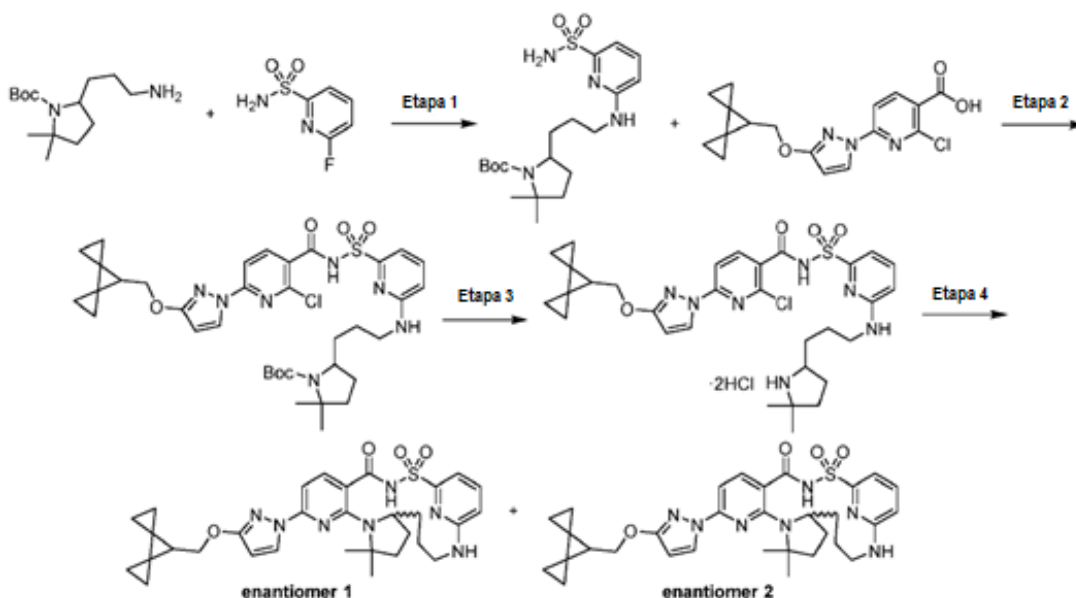
Etapă 4: 8-[3-({Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7, 9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 120) și 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11, 19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 121)



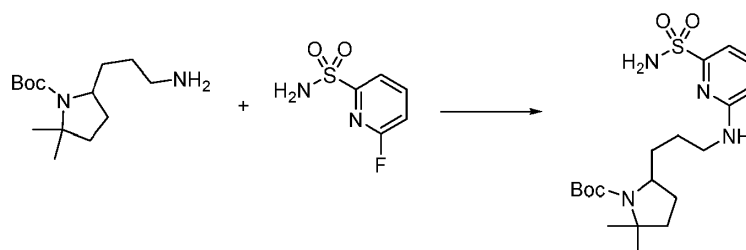
Un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (420 mg, 0,5776 mmol), NMP anhidru (5 mL), carbonat de potasiu (343 mg, 2,482 mmol) (fproaspăt măcinat într-un mojar) și fluorură de cesiu (89 mg, 0,5859 mmol). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 145°C sub azot timp de 13 ore apoi la 165°C timp de 8 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și a fost acidulat prin adăugarea înceată de acid clorhidric (600 μ L de 6 M, 3,600 mmol) (final pH = 4-5). Solidul rezultat a fost filtrat și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan/acetat de etil (volum total 50 mL) uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da o soluție care a fost purificată prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 24 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Evaporarea solvenților, triturarea în diclorometan/hexani și evaporarea din nou a solvenților, au dat produsul racemic (79 mg, 22%) ca solid alb. Acest material racemic a fost supus la cromatografie SFC chirală (ChiralPak AS-H (250 X 10 mm), coloană 5 μ M; fază mobilă 38% acetonitril/metanol (90:10, fără modificator), 62% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 24 mg/mL în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid (80:10:10; fără modificator); volum de injecție = 70 μ L, 100 bar). Primul enantiomer care eluează a fost 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9, 11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 120) (25 mg, 14%), un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,13 (larg s, 1H, modificabil cu D₂O), 8,50 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,70 (m, 2H), 7,34 (br s, 1H. exch.), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,08 (br s, 2H), 1,91 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,57-1,53 (m, 9H), 1,34 - 1,15 (m, 1H), 1,05 (br s, 2H), 0,95 - 0,83 (m, 4H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 617,27844, găsit 618,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care eluează a fost 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 121) (24 mg, 13%), un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,51 (larg s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, suprapus cu larg s, 2H), 7,33 (br s, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62 - 2,49 (m, suprapus cu semnalul solvent, probabil 4H), 2,08 (br s, 2H), 1,91 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,72 (br s, 1H), 1,54 (m, 9H), 1,24 (br s, 1H), 1,05 (br s, 2H), 0,92 - 0,82 (m, 4H), 0,75 - 0,64 (m, 2H),

0,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 617,27844, găsit 618,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC B).

Exemplul 30: Preparare de 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 124) și 8-[3-({Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 125)

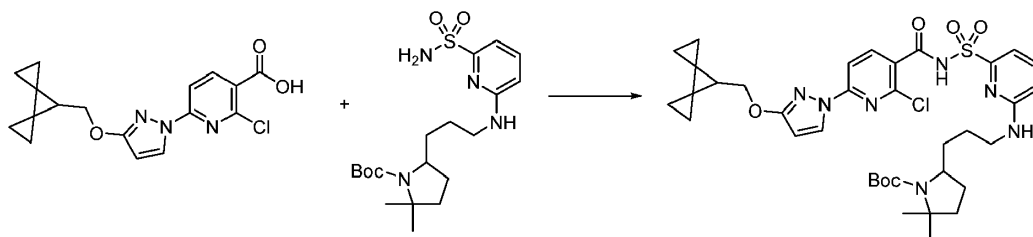


Etapa 1: 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



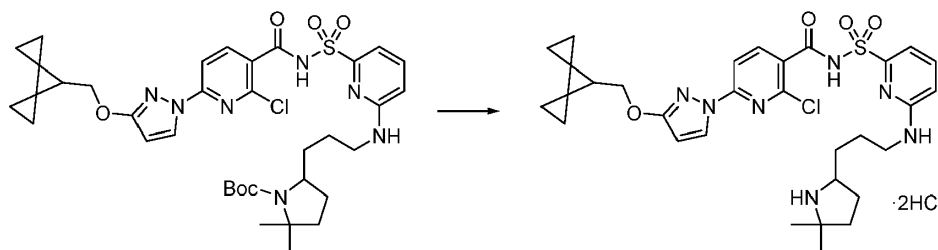
La o soluție de 5-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (500 mg, 1,950 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (5 mL) s-a adăugat 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (343, 1,950 mmol) urmată de carbonat de potasiu (808 mg, 5,850 mmol). Flaconul a fost acoperit cu un sept și încălzit la 70°C sub un balon de azot într-o baie cu ulei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 80 grame) utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil] pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (428 mg, 53%) ca un solid alb spumos. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 3,32 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,77 (d, $J = 30,5$ Hz, 1H), 1,62 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 1,48 (s, 10H), 1,27 (t, $J = 3,6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 412,21442, găsit 413,25 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



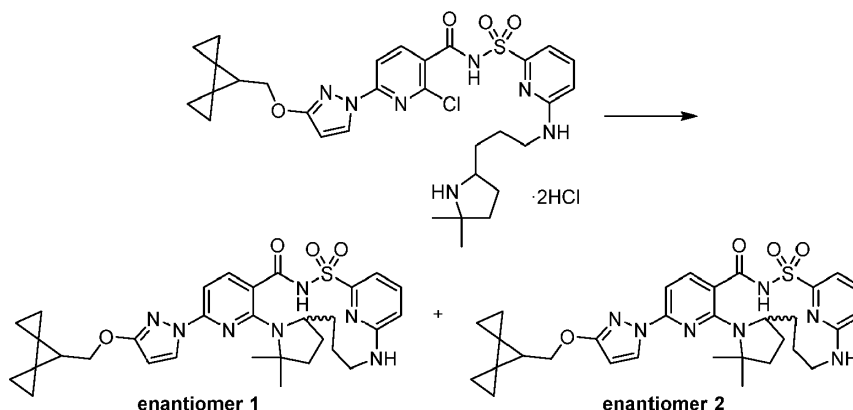
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(dispiro [2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (327 mg, 0,9457 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (5 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (168 mg, 1,036 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 2 ore (s-a completat activarea prin LCMS a alicotei în butil amina seacă). Într-o fiolă separată de 20 mL menținută sub atmosferă de azot, o soluție de 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (390 mg, 0,9453 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2,5 mL) a fost preparată și adăugată *prin* seringă la soluția de ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,32 mL, 2,140 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 13 ore. Solventul a fost evaporat și reziduul a fost tratat cu apă (50 mL), acetat de etil (50 mL) și acid clorhidric (1 mL de 6 M, 6,000 mmol). Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (25 mL). Organicile combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați. Produsul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 40 g) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții au fost evaporați pentru a da 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (435 mg, 62%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 739,2919, găsit 740,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,47 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat).



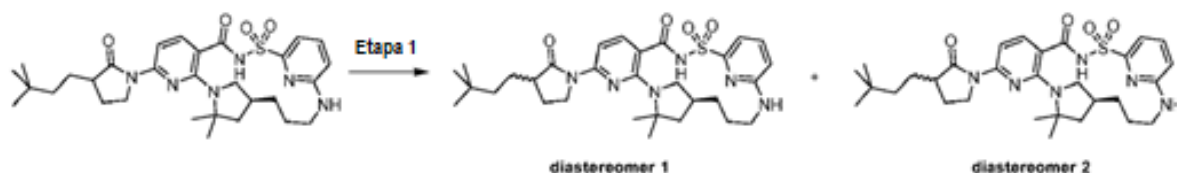
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (435 mg, 0,5876 mmol), diclorometan (6 mL) și acid clorhidric (0,6 mL de 4 M, 2,400 mmol) (4M în dioxan). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. S-a adăugat o cantitate suplimentară de acid clorhidric (500 μL de 4 M, 2,000 mmol) și amestecul a fost agitat timp de o altă oră. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporați. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (439 mg, 105%) ca solid alb. Produsul a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 639,23944, găsit 640,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,7 min (Metodă LC B).

Etapa 4: 8-[3-({Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 124) și 8-[3-({Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11, 19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 125)

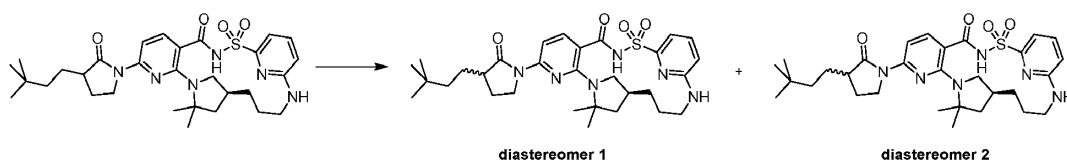


Un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilaminol-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (439 mg, 0,6156 mmol), NMP anhidru (5 mL), carbonat de potasiu (410 mg, 2,967 mmol) (proaspăt măcinat într-un mojar) și fluorură de cesiu (94,82 mg, 23,04 μ L, 0,6242 mmol). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 145°C sub azot timp de 46 ore apoi la 155°C timp de 14 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și a fost acidulat prin adăugarea înceată de acid clorhidric (500 μ L de 6 M, 3,000 mmol) (final pH = 4 - 5). Solidul rezultat a fost filtrat și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan (volum total 50 mL) uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat apoi purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 4 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Evaporarea solventilor, triturarea în diclorometan/hexani și evaporarea din nou a solventilor au dat produsul racemic așteptat ca un solid alburiu (154 mg, 41%). Materialul racemic a fost supus la cromatografie SFC chirală (coloană ChiralPak IG (250 X 21,2 mm), 5 μ m, fază mobilă 38% acetonitril:metanol (90:10 fără modificator), 62% dioxid de carbon, 70 mL/min, 30 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10 fără modificator), volum de injecție 500 μ L, 100 bar). După evaporarea solventilor, reziduul a fost triturat în diclorometan/hexani și solventii au fost îndepărtați. Primul enantiomer care eluează a fost 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 124) (62 mg, 33%) izolat ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,70 (larg s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (larg d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (br s, 2H), 3,11 (br s, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 3), 1,73 (br s, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 5H), 1,42 - 1,31 (m, 4H), 1,09 - 0,88 (m, 1H), 0,94 - 0,80 (m, 4H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,66 - 0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 603,26276, găsit 604,3 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,95 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care eluează a fost 8-[3-({dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}metoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 125) (54 mg, 28%) izolat ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,67 (larg s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (br s, 2H), 3,10 (br s, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 5H), 1,42 - 1,28 (m, 4H), 0,99 (br s, 1H), 0,94 - 0,77 (m, 4H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,64 - 0,54 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 603,26276, găsit 604,3 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC B).

Exemplul 31: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,101]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 126) și (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 127)



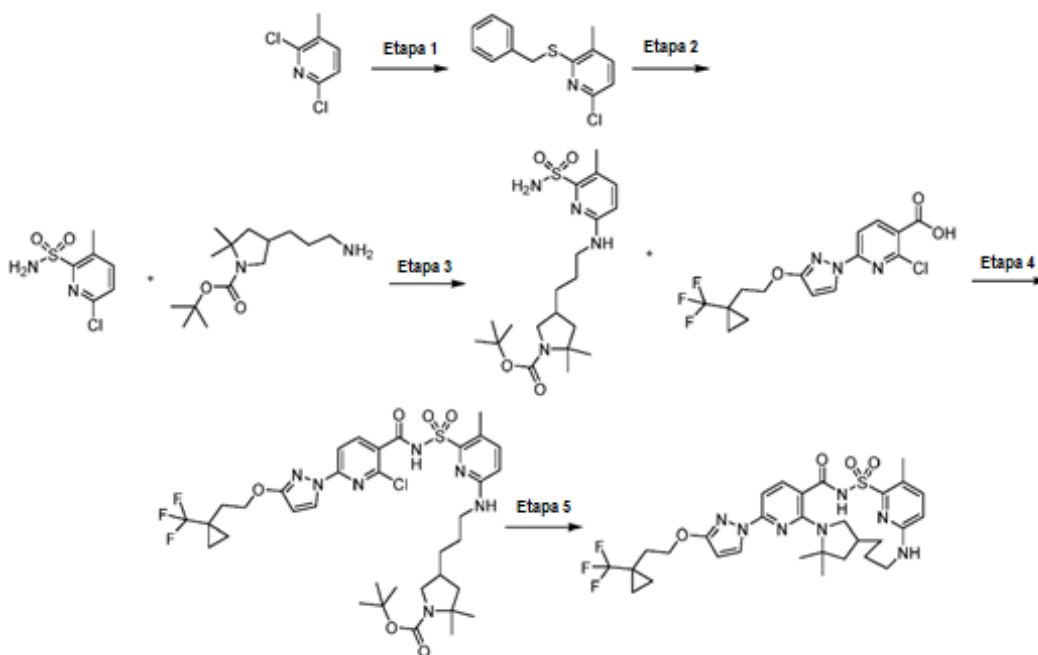
Etapă 1: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 126) și (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 127)



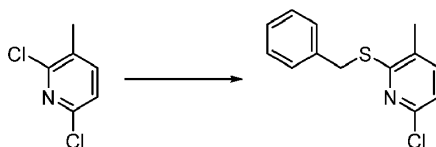
(14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă a fost supusă la separare SFC chirală (separare (ChiralCel OJ-H (250 X 10 mm), coloană 5 μ m; fază mobilă 25% acetonitril/metanol (90:10, fără modificator), 75% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 24 mg/mL în acetonitril/metanol (90:10); volum de injecție 70 μ L, 100 bar).

Pentru fracțiunile pure colectate, solvenții au fost evaporați și reziduul triturat în diclorometan/hexani. Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 126) (19 mg, 36%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (larg s, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,74 (q, J = 10,3, 9,7 Hz, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,94 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 17,4, 7,7 Hz, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,88 - 1,64 (m, 4H), 1,65 - 1,40 (m, 9H), 1,40 - 1,13 (m, 4H), 0,88 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 582,2988, găsit 583,4 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,13 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 127) (17 mg, 32%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (larg d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96-3,79 (m, 3H), 3,09 (br s, 1H), 2,93 (br d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,41 (m, 10H), 1,34 - 1,15 (m, 4H), 0,88 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 582,2988, găsit 583,4 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC B).

Exemplul 32: Preparare de 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 129)

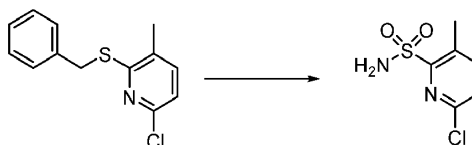


Etapa 1: 2-Benzilsulfanil-6-cloro-3-metil-piridină



2,6-Dicloro-3-metil-piridina (5,05 g, 31,17 mmol) și fenilmetantiolul (3,871 g, 3,659 mL, 31,17 mmol) au fost dizolvate în tetrahidrofuran (50,50 mL) și s-a adăugat *tert*-butoxid de sodiu (31,17 mL de 2 M, 62,34 mmol). Reacția a fost agitată timp de 16 ore și partiționată între apă și acetat de etil. Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Materialul brut a fost utilizat fără purificare suplimentară, 2-benzilsulfanil-6-cloro-3-metil-piridină (7,15 g, 92%). ESI-MS m/z calc. 249,0379, găsit 250,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,81 min (Metodă LC A).

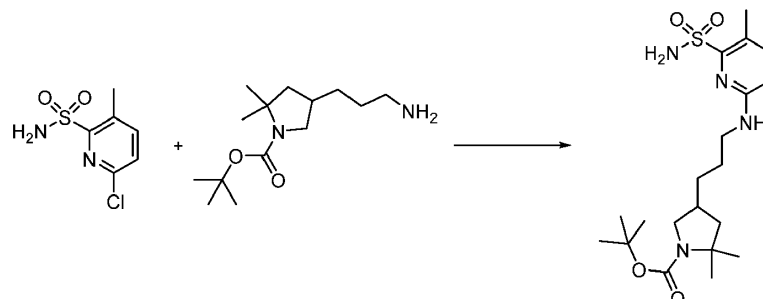
Etapa 2: 6-Cloro-3-metil-piridin-2-sulfonamidă



Un amestec bifazic de 2-benzilsulfanil-6-cloro-3-metil-piridină (7,15 g, 28,63 mmol) în diclorometan (42,90 mL), apă (14,30 mL), și acid clorhidric (2,863 mL de 1 M, 2,863 mmol) a fost răcit într-o baie cu gheață și apă sărată (s-a adăugat acid clorhidric pentru a evita o altfel de exotermă întârziată după adăugarea de Cl_2). Cl_2 (8,119 g, 114,5 mmol) a fost barbotat prin soluție (de 3 ori la intervale de 2 min) timp de o oră. Reacția a fost agitată la 0°C. După 1,5 ore, reacția a fost adăugată în picătură la o soluție răcită în baia cu gheață de NH_4OH (43,01 mL de 28% m/v, 343,6 mmol). Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și agitată timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost partiționat între acetat de etil (60 mL) și apă (20 mL). Organicele au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 × 60 mL). Organicele combinate au fost, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Solidul rezultat a fost triturat cu diclorometan (30 mL) și filtrat. Solidul a fost spălat cu diclorometan minimal pentru a da un solid alburiu, 6-cloro-3-metil-piridin-2-sulfonamidă (2,95 g, 50%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,94 (d, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

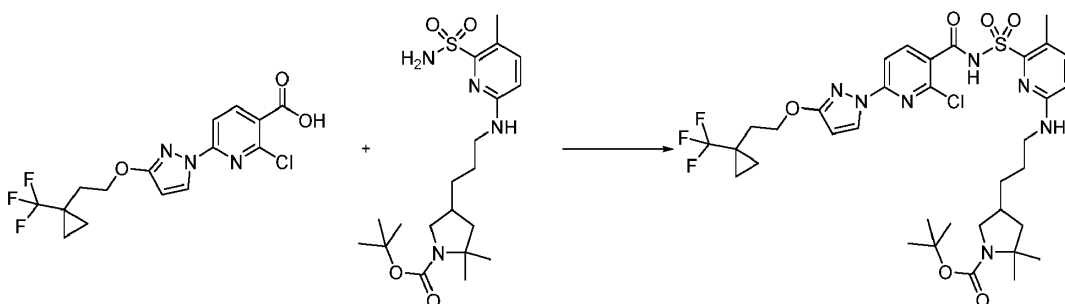
7,63 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 205,99167, găsit 207,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,3 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 2,2-dimetil-4-[3-[(5-metil-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



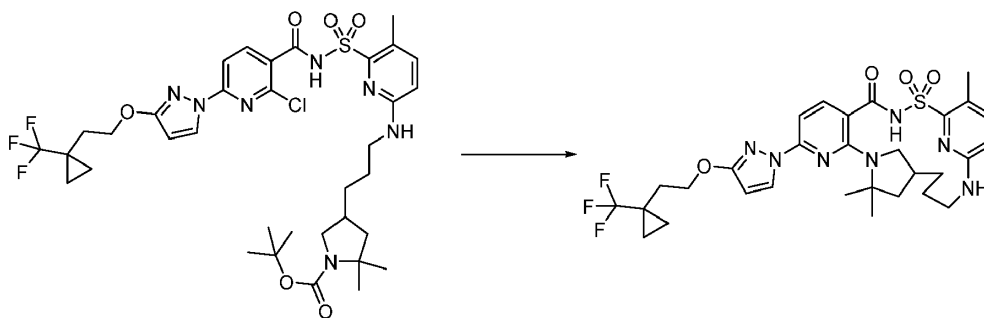
La o fiolă de reacție la microunde purtată cu azot s-au adăugat 6-cloro-3-metilpiridin-2-sulfonamidă (1,12 g, 5,420 mmol), 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1 g, 3,900 mmol), diizopropiletilamină (2,520 g, 3,396 mL, 19,50 mmol) și *n*-BuOH (11 mL). Fiola a fost etanșată și lăsată să se agite la 125°C timp de 20 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în diclorometan și spălat cu apă. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, evaporat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0% până la 85% acetat de etil în hexani) pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[(5-metil-6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (360 mg, 22%). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,29 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (317,1 mg, 0,8439 mmol) și carbonil diimidazolul (136,8 mg, 0,8439 mmol) au fost combinate în tetrahidrofur anhidru (8,5 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(5-metil-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (360 mg, 0,8439 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (128,5 mg, 126,2 μ L, 0,8439 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (326 mg, 49%). ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,42 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,89 min (Metodă LC A).

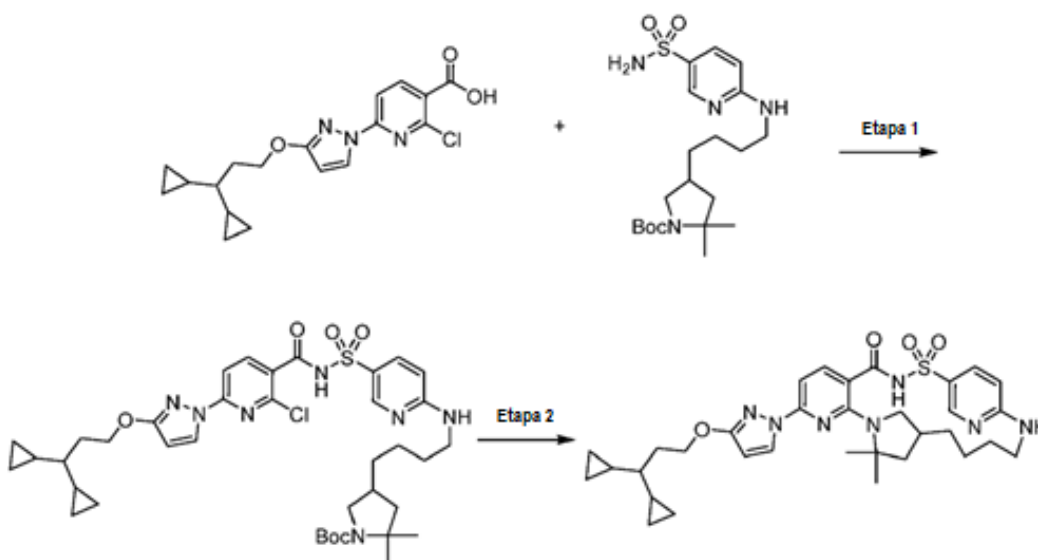
Etapă 5: 12,12,22-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 129)



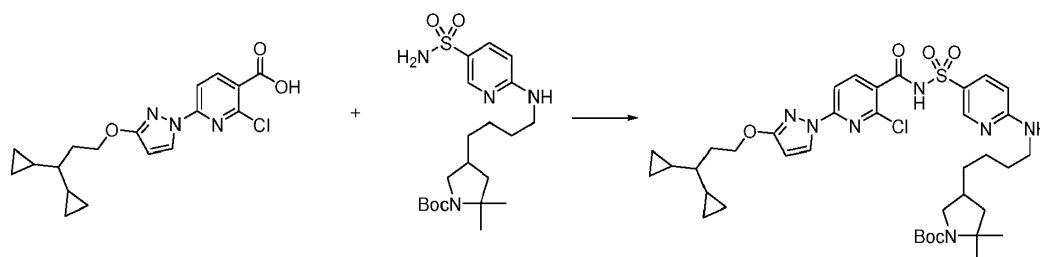
Partea A: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de terț-butil (186 mg, 0,2372 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (3 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan) (2,2 mL de 4 M, 8,800 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă și dus direct în etapa următoare.

Partea B: S-au combinat materialul din Partea A și carbonatul de potasiu (197 mg, 1,425 mmol), fluorura de cesiu (60 mg, 0,3950 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (3 mL) într-o fiolă, s-a purjat cu azot, a fost acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie cu HPLC preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ și un gradient 30-99 A1-B1 (acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric 30 min, X 2 injecții) pentru a da ca solid alb, 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 129) (53 mg, 34%). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,31 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 33: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 130)

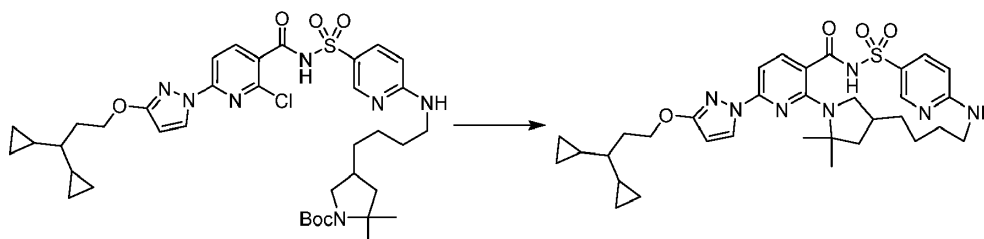


Etapa 1: 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de terț-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (356,3 mg, 0,9846 mmol) și carbonil diimidazolul (159,7 mg, 0,9846 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi s-au adăugat 2,2-dimetil-4-[4-[[5-sulfamoil-2-piridil]amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (350 mg, 0,8205 mmol) și 1,8-diazabiclo[5,4,0]undec-7-enă (187,4 mg, 184,1 μ L, 1,231 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu urmată de saramură. Straturile organice au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (423 mg, 67%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,48 (brs, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (dt, J = 40,0, 9,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,85 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,96 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,86 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 10H), 1,36 (d, J = 5,8 Hz, 7H), 1,27 (d, J = 18,6 Hz, 3H), 0,65 (tq, J = 8,3, 5,0, 4,1 Hz, 2H), 0,51 - 0,36 (m, 4H), 0,35 - 0,26 (m, 1H), 0,24 - 0,14 (m, 2H), 0,13 - 0,04 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 769,3388, găsit 770,45 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

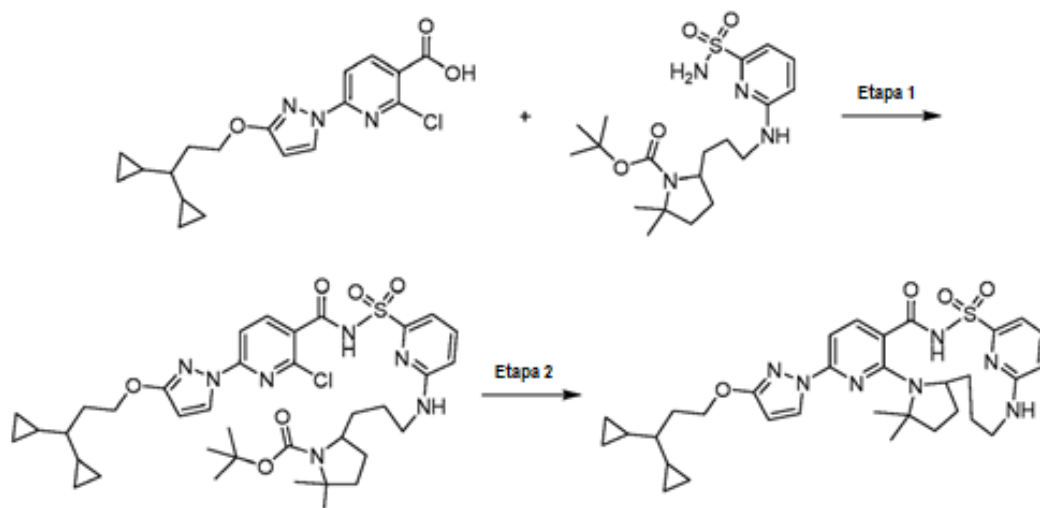
Etapa 2: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 130)



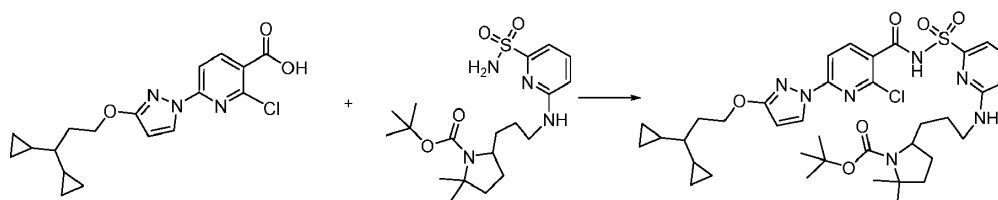
O soluție de 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (415 mg, 0,5387 mmol) în diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (614,2 mg, 412,2 μ L, 5,387 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi evaporati. Reziduu a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost evaporat dând un reziduu care a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL). S-u adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Apoi s-au adăugat fluorură de cesiu (245,5 mg, 1,616 mmol) și carbonat de potasiu (223,3 mg, 1,616 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 160°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-90% fază mobilă B timp de 15,0 min (Fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), Fază mobilă B = acetonitril pentru a da 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5,7,9,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 130) (52 mg, 15%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,06 (brs, 1H), 1,97 (q, J = 6,8

Hz, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 3H), 1,66 (brs, 1H), 1,63 (brs, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,20 (brs, 2H), 1,00 (brs, 2H), 0,66 (tq, J = 8,7, 5,0, 4,3 Hz, 2H), 0,50 - 0,38 (m, 4H), 0,32 (dd, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 0,23 - 0,17 (m, 2H), 0,11 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,30975, găsit 634,22 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,66 min (Metodă LC B).

Exemplul 34: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 131)

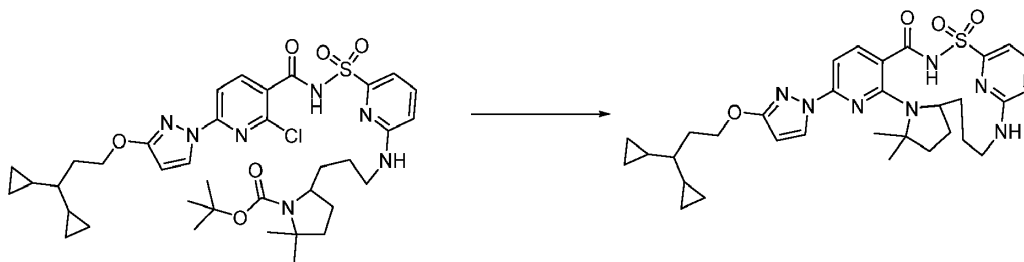


Etapa 1: 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de tert-butil



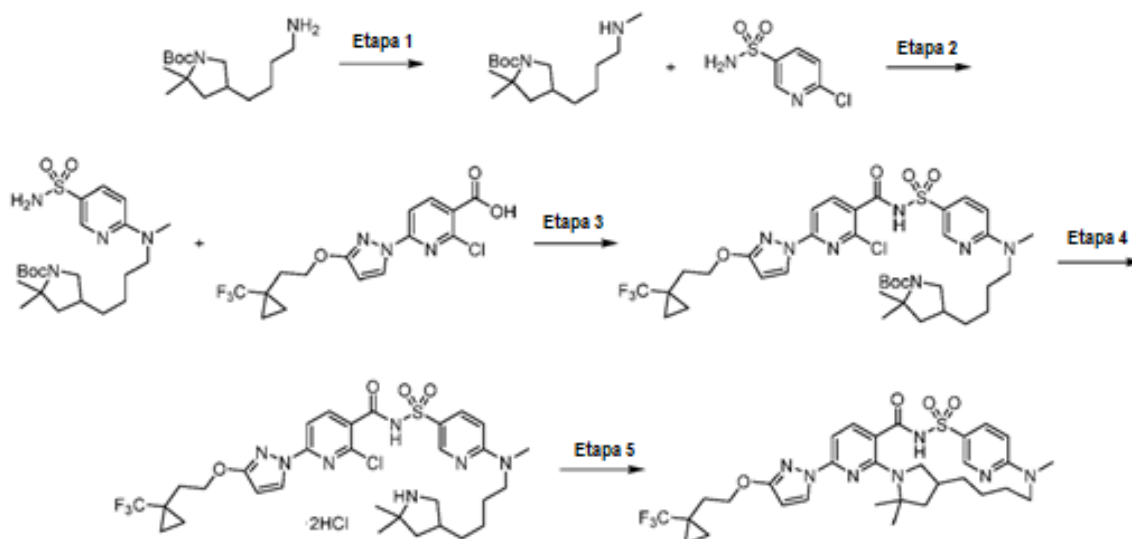
Acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (300 mg, 0,8291 mmol) și di(imidazol-1-il)metanona (117,9 mg, 0,7272 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,5 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 16 ore. Apoi, s-au adăugat 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de tert-butil (250,0 mg, 0,6060 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (138,4 mg, 136,0 μ L, 0,9090 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție saturată de clorură de amoniu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de tert-butil (356 mg, 78%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 755,3232, găsit 756,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8, 20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 131)

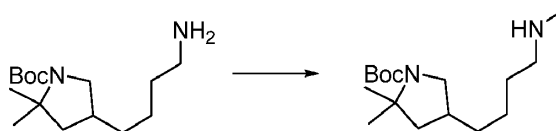


O soluție de 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (356 mg, 0,4707 mmol) în diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (536,7 mg, 360,2 μ L, 4,707 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost evaporat și uscat sub vid înaintat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (214,5 mg, 1,412 mmol) și carbonat de potasiu (195,1 mg, 1,412 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-90% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011, 15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 131) (115 mg, 39%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 - 8,06 (m, 1H), 7,66 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 6,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 72,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 42,4 Hz, 8H), 1,15 (s, 2H), 0,95 (s, 1H), 0,66 (qt, J = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 0,53 - 0,37 (m, 4H), 0,32 (tt, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 0,23 - 0,16 (m, 2H), 0,09 (dtd, J = 9,0, 4,9, 3,4 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,29407, găsit 620,17 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC B).

Exemplul 35: Preparare de 12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2, 11,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 132)

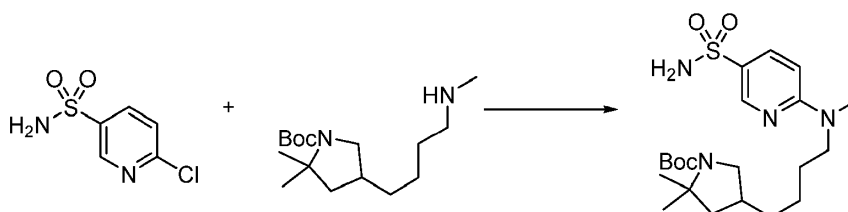


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(metilamino)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



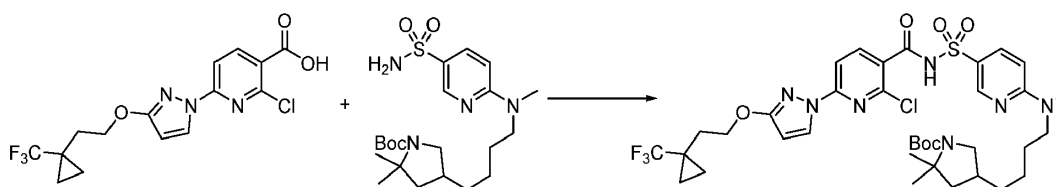
La un balon cu fund rotund de 50 mL încărcat cu 4-(4-aminobutyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (850 mg, 3,143 mmol) în diclorometan (15 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (400 μ L, 4,239 mmol) urmată de trietilamină (1000 μ L, 7,175 mmol). Vasul a fost acoperit și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp de 45 min. Reacția a fost stinsă cu carbonat de sodiu apos saturat (~10 mL) și extrasă cu diclorometan (3 X -15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu carbonat de sodiu apos saturat (2 X -10 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând un ulei clar care a fost încărcat într-un balon de 100 mL cu fund rotund și s-a adăugat *N,N*-dimetilformamidă (15 mL) urmată de hidrură de sodiu (200 mg de 60% g/g, 5,000 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei. S-a adăugat iodometan (800 μ L, 12,85 mmol), vasul a fost acoperit și amestecul de reacție agitat la 50°C timp de 48 ore. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost stinsă cu apă ($\times$ 15 mL). Amestecul brut a fost extras cu diclorometan (3 X 25 mL) și extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid*. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (gradient 0%-30% acetat de etil în hexani) dând un ulei galben care a fost încărcat într-un balon de 100 mL cu fund rotund și s-au adăugat metanol (30 mL) și hidroxid de potasiu (1,5 g, 26,74 mmol). Flaconul a fost echipat cu un condensator de reflux și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 96 ore. După răcire la temperatura camerei, solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (~70 mL) și apă (~30 mL). Straturile au fost separate și stratul apos extras cu acetat de etil (3 X 20 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 25 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând 2,2-dimetil-4-[4-(metilamino)butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil brut (873 mg, 98%) ca un ulei galben/portocaliu, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 284,24637, găsit 285,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,19 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 2,2-dimetil-4-[4-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



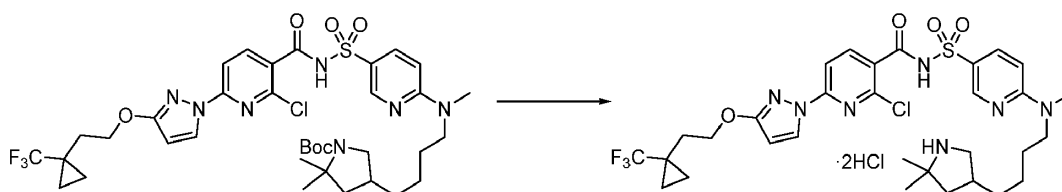
La o fiolă de 20 mL încărcată cu 2,2-dimetil-4-[4-(metilamino)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (350 mg, 1,230 mmol) s-au adăugat 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (249 mg, 1,293 mmol), carbonat de potasiu (250 mg, 1,809 mmol) și dimetil sulfoxid (4 mL). Spațiul de deasupra a fost purjat cu azot, fiola a fost acoperită și amestecul de reacție a fost agitat la 120°C timp de 18 ore. După 18 ore, reacția a fost răcită la temperatura camerei și diluată cu acetat de etil (~40 mL). Amestecul brut a fost spălat cu apă (10 mL) și saramură (5 mL) și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid*. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (gradient 0%-100% acetat de etil în hexani) pentru a da 2,2-dimetil-4-[4-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (143 mg, 26%) ca un solid alburui. ESI-MS *m/z* calc. 440,24573, găsit 441,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,6 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



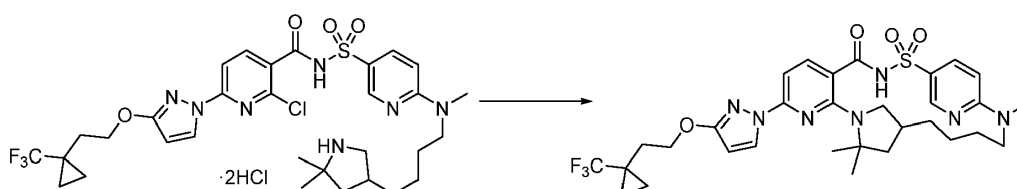
La o fiolă de 20 mL încărcată cu acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (136 mg, 0,3620 mmol) s-au adăugat carbonil diimidazol (59 mg, 0,3639 mmol) și tetrahidrofuran (2 mL). Fiola a fost acoperită și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (143 mg, 0,3246 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmat de 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (75 μ L, 0,5015 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost apoi stinsă cu apă (~4 mL) și 1 M acid citric apos (~4 mL) și amestecul brut a fost extras cu acetat de etil (3 $\times$ 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost purificat *prin* cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (gradient 0%-100% acetat de etil în hexani) pentru a da 4-[4-[5-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (167 mg, 64%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 797,2949, găsit 798,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,35 min (Metodă LC B).

Etape 4: 2-Cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil-metil-amino]-3-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



La o fiolă de 20 mL încărcată cu 4-[4-[5-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (167 mg, 0,2092 mmol) s-au adăugat CH₂Cl₂ (5 mL) și acid clorhidric (1 mL of 4,0 M, 4,000 mmol) în dioxan. Fiola a fost etanșată și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* rezultând 2-cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil-metil-amino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (sare diclorhidrat) (147 mg, 91%) ca solid galben pal care a fost utilizată fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 697,2425, găsit 698,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,69 min (Metodă LC B).

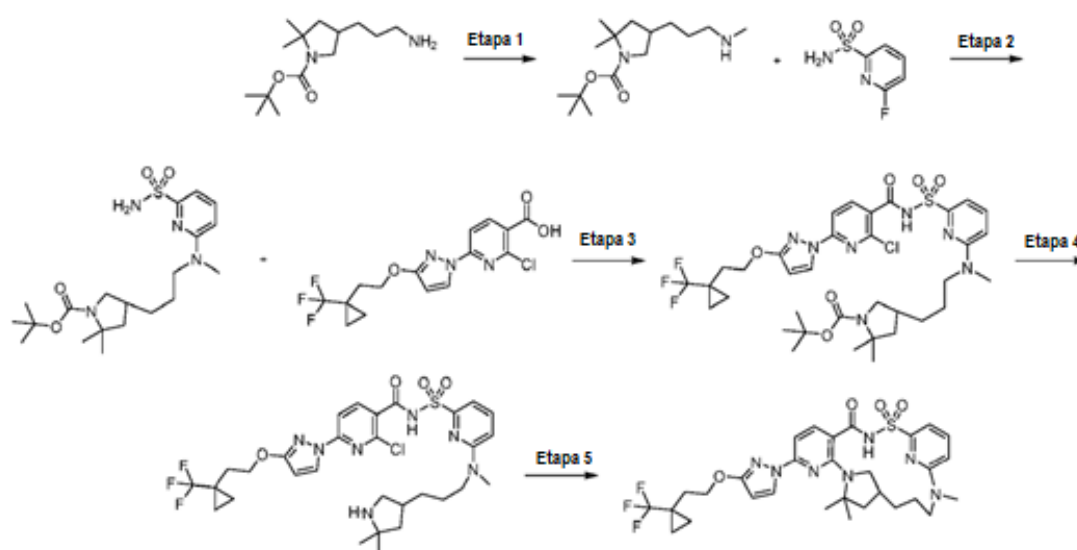
Etape 5: 12,12,19-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23), 5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 132)



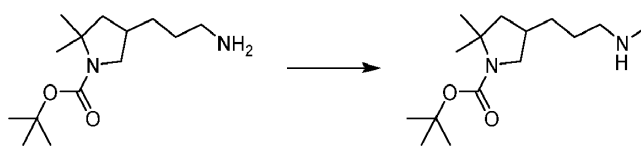
La o fiolă de 20 mL încărcată cu 2-cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil-metil-amino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (147 mg, 0,2105 mmol) s-a adăugat carbonat de potasiu (152 mg, 1,100 mmol), CsF (96 mg, 0,6320 mmol) și dimetil sulfoxid (5 mL). Spațiul de deasupra a fost purjat cu azot, fiola a fost etanșată, și amestecul de reacție agitat la 150°C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, solidele au

fost separate prin filtrare cu eluent de acetat de etil, amestecul brut a fost diluat cu acetat de etil (~35 mL), spălat cu 1,0 M acid citric apos (2 × 5 mL), saramură (5 mL), stratul organic uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid*. Cromatografia pe coloană (siliciu, gradient de la 0% până la 5% metanol în diclorometan) a dat 12,12,19-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (sare diclorhidrat) (Compusul 132) (64 mg, 39%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,52 (s, 8H), 1,39 (d, J = 51,3 Hz, 2H), 1,27 - 1,05 (m, 2H), 1,04 - 0,75 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 661,2658, găsit 662,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,84 min (Metodă LC B).

Exemplul 36: Preparare de 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 133)



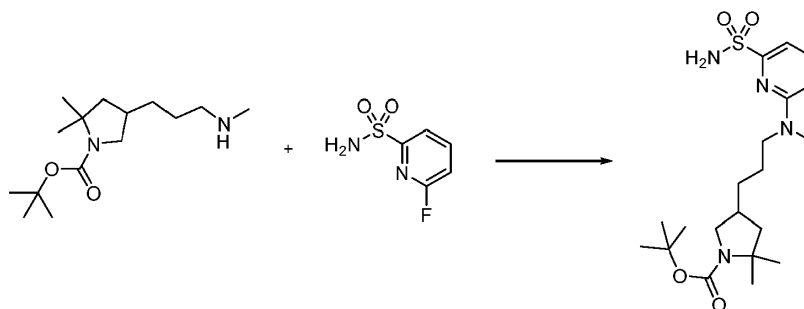
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un flacon de 50 ml încărcat cu 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (869 mg, 3,389 mmol) în diclorometan (15 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (527,3 mg, 487,3 μL, 5,165 mmol), urmată de Et₃N (884,8 mg, 1,219 mL, 8,744 mmol). Vasul a fost acoperit și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp de 45 min apoi stins cu carbonat de sodiu apos saturat (~ 10 mL) și extras cu diclorometan (3 × ~ 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu carbonat de sodiu apos saturat (2 × ~ 10 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând acetatul brut care a fost combinat cu N,N-dimetilformamidă (15 mL), urmată de adăugarea de NaH (225 mg de 60% g/g, 5,626 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. S-a adăugat iodometan (1000 μL, 16,06 mmol), vasul a fost acoperit și amestecul de reacție agitat la 50°C timp de 48 ore. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost stinsă cu apă (~15 mL) și amestecul brut a fost extras cu diclorometan (3 × 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid*. Cromatografia pe coloană (gel de siliciu, 0% până la 30% acetat de etil în hexani) a dat acetatul intermediar metilat la care s-a adăugat metanol (30 mL) și KOH (1,5 g, 26,74 mmol). Flaconul a fost echipat cu un condensator de reflux, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C

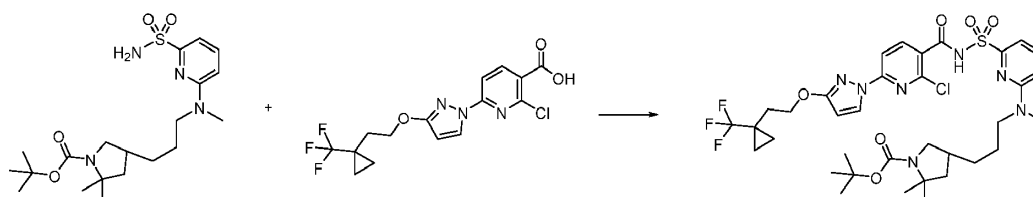
timp de 96 ore. După răcire la temperatura camerei, solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (~70mL) și apă (~30 mL). Straturile au fost separate și stratul apos extras cu acetat de etil (3 × 20 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 25 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (889 mg, 97%) ca un ulei galben/portocaliu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 270,23074, găsit 271,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,1 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (154 mg, 0,5695 mmol) în dimetil sulfoxid (2 mL) s-a adăugat 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (103 mg, 0,5847 mmol) urmată de diizopropiletilamină (500 μ L, 2,871 mmol). Flaconul a fost acoperit cu un sept și încălzit la 90°C sub balon de azot într-o baie cu ulei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (coloană de 80 grame) utilizând un sistem de gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (141 mg, 58%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,65 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 7,8, 7,4 Hz, 3H), 3,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,88 (td, J = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (dt, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,36 (dd, J = 15,0, 10,6 Hz, 14H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,47 min (Metodă LC A).

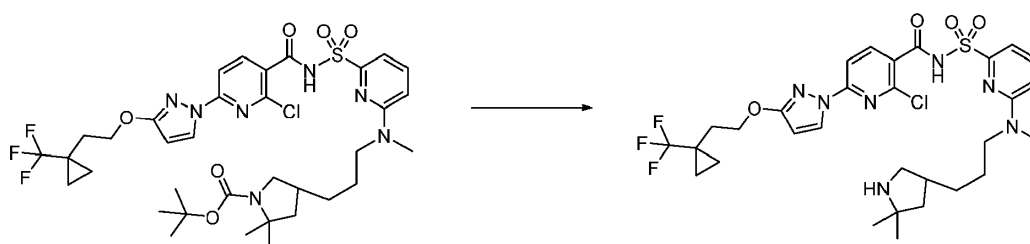
Etapă 3: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-o fiolă de scintilație de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (264 mg, 0,7026 mmol) și carbonil diimidazolul (114 mg, 0,7031 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,2 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (130 mg, 0,3048 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (92,80 mg, 91,16 μ L, 0,6096 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil (25 mL) și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată (25 mL) urmată de saramură (25 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Materialul brut a fost apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan. Produsul (încă contaminat cu 7% SM) a fost dizolvat în acetat de etil (50

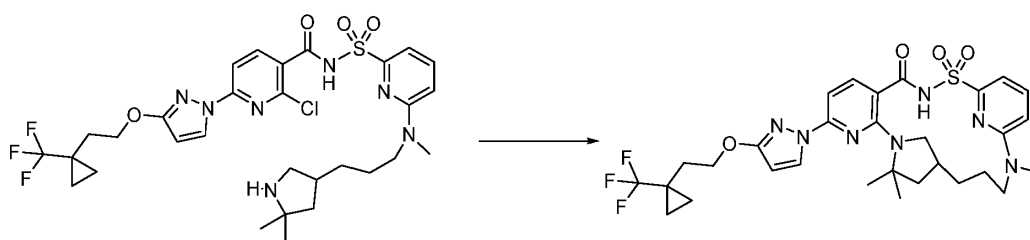
mL) și spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (2 X 50 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (141 mg, 55%, 93% puritate) ca solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,40 (q, $J = 4,2, 3,6$ Hz, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,22 - 6,14 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,49 (dd, $J = 32,6, 9,1$ Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,10 (q, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,00 (s, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 1H), 1,50 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,43 - 1,31 (m, 9H), 1,27 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,05 - 0,82 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,42 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,52 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La o soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (141 mg, 0,168 mmol, puritate 93%) în diclorometan (2 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,390 g, 939,2 μL , 12,19 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore și amestecul a fost apoi concentrat la sec. Brutul a fost tratat cu bicarbonat de sodiu saturat și apoi extras cu diclorometan. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (100 mg, 48%). ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,32 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,72 min (Metodă LC B).

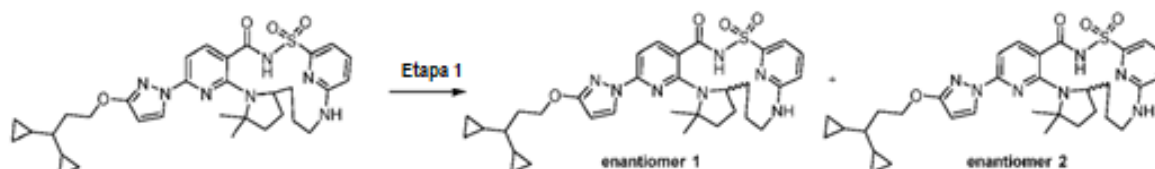
Etapă 5: 12,12,18-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 133)



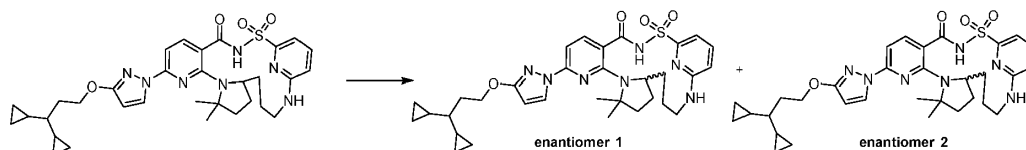
Un amestec de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (83 mg, 0,1213 mmol), carbonat de potasiu (100 mg, 0,7236 mmol), fluorură de cesiu (22 mg, 0,1448 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å în dimetil sulfoxid (4 mL) a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 4 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe siliciu cu un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 133) (32,9 mg, 42%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,22 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 12,5, 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,52

(s, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,70 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,08 (m, J = 7,1 Hz, 3H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,49 (m, J = 13,1 Hz, 5H), 1,34 (m, 1H), 1,15 - 0,77 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 37: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,151]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 136) și 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 137)



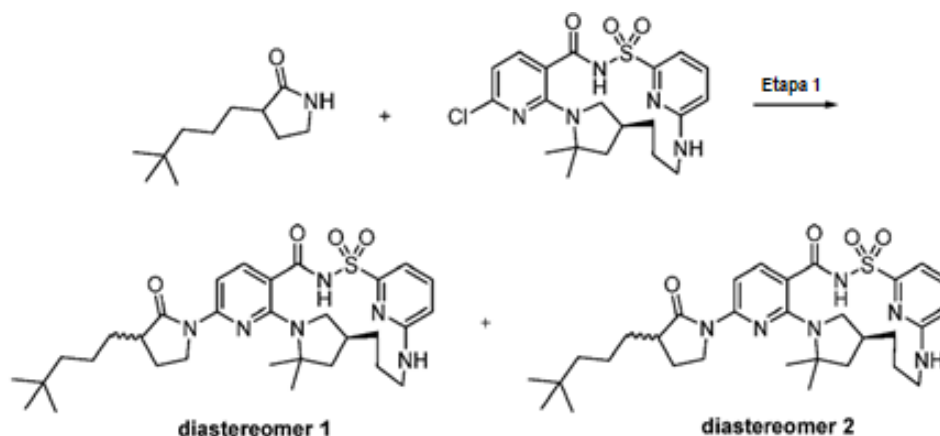
Etapa 1: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 136) și 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 137)



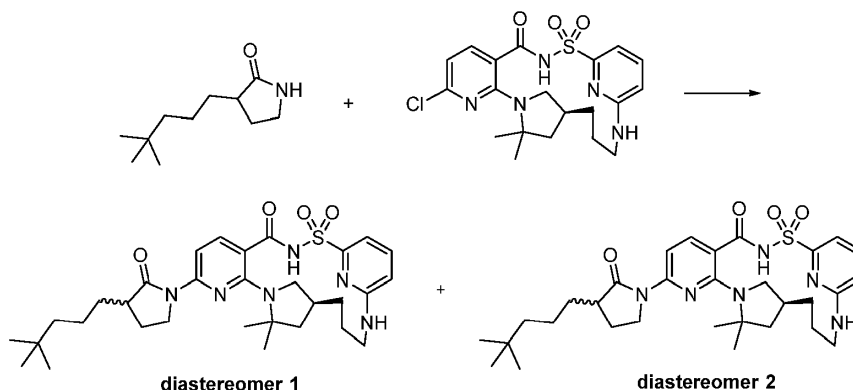
8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă racemică (115 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană Fenomenex LUX-4 (250 X 21,2mm), dimensiunea particulei de 5 μm cu 60% metanol, 40% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 500 μL de -30 mg/mL în metanol:acetonitril:dimetil sulfoxid (40:40:20)) dând ca prim enantiomer care eluează 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 136) (34,1 mg, 29%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 14,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 33,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 6,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 64,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 1H), 2,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,57 (br s, 4H), 1,36 - 1,02 (m, 3H), 1,01 - 0,82 (m, 2H), 0,66 (ddt, J = 13,4, 8,8, 4,2 Hz, 2H), 0,52 - 0,38 (m, 4H), 0,37 - 0,29 (m, 1H), 0,23 - 0,16 (m, 2H), 0,10 (dt, J = 9,4, 4,5 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 619,29407, găsit 620,17 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5(10),6,8,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 137) (24,5 mg, 17%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 14,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 32,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 6,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 70,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,03 (d, J = 51,3 Hz, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,56 (s, 4H), 1,27 (d, J = 15,3 Hz, 5H), 1,02 - 0,85 (m, 2H), 0,66 (ddt, J = 13,4, 8,6, 4,2 Hz, 2H), 0,51 - 0,38 (m, 4H), 0,36 - 0,27 (m, 1H), 0,25 - 0,15 (m, 2H), 0,15 - 0,05 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 619,29407, găsit 620,17 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC B).

Exemplul 38: Preparare de (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,101] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-

trionă (diastereomer 1) (Compusul 145) și (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 146)



Etapa 1: (14S)-8-[3-(4,4-Dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 145) și (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 146)

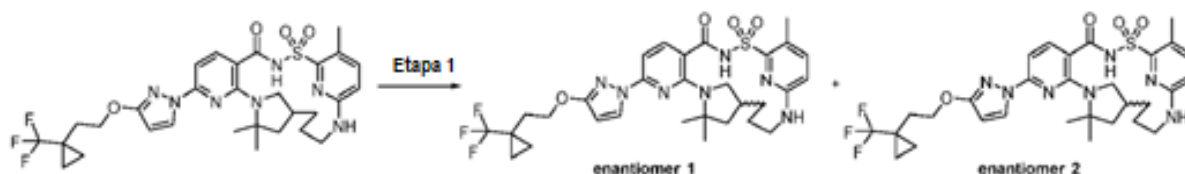


O fiola de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (148 mg, 0,3181 mmol), 3-(4,4-dimetilpentil)pirolidin-2-onă (86 mg, 0,4692 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1005 mmol), Xantphos (58 mg, 0,1002 mmol), carbonat de cesiu (623 mg, 1,912 mmol) și dioxan anhidru (3 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 21 ore. După răcire la temperatura camerei, solidele au fost separate prin filtrare și spălate cu acetat de etil și filtratele rezultate concentrate *in vid*. Amestecul de reacție brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (gradient 0%-5% metanol în diclorometan) pentru a da 54 mg de produs ca un amestec de diastereomeri, un solid alburiu. Amestecul de diastereomeri a fost purificat prin SFC chirală utilizând o ChiralCel OJ-H (coloană de 250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% acetonitril/metanol (90:10; fără modificador)/82% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 10,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în metanol:dimetil sulfoxid (90:10)) dând ca prim diastereomer care eluează,

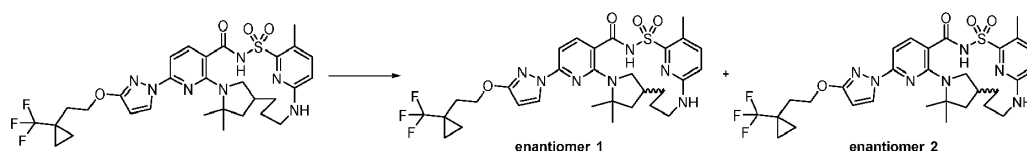
(14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 145) (19 mg, 10%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (larg d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,91 (larg d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 9,3, 8,7 Hz, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,94 (br d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,56 (m, 2H), 2,30 - 2,17

(m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,64 - 1,41 (m, 9H), 1,41 - 1,27 (m, 4H), 1,25 - 1,13 (m, 2H), 0,87 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 596,31445, găsit 597,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,32 min (Metodă LC B), și ca al doilea diastereomer care eluează, (14*S*)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 146) (15 mg, 8%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 27,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,82 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,93 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,25 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 4H), 1,57 (s, 4H), 1,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 - 1,08 (m, 7H), 0,86 (s, 9H); ESI-MS *m/z* calc. 596,31445, găsit 597,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,33 min (Metodă LC B).

Exemplul 39: Preparare de 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 148) și 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 149)

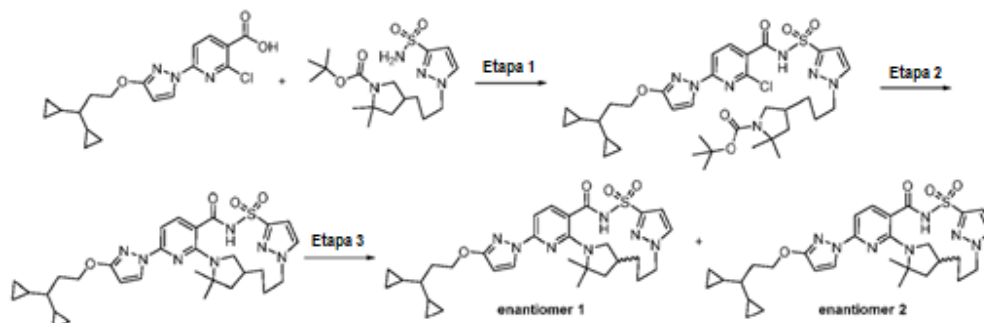


Etapă 1: 12,12,22-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 148) și 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 149)

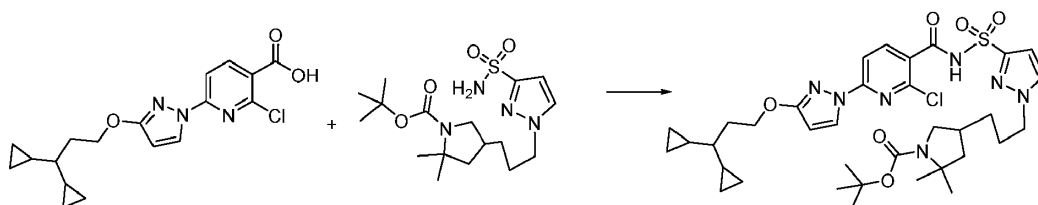


12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă racemică (85 mg, 0,1299 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 X 2,1mm), 3μm; 35°C fază mobilă: 30% acetonitril:metanol (90:10), 70% dioxid de carbon. Primul enantiomer care a eluat a fost 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 148) (34 mg, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,34 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,24 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 12,12,22-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 149) (35 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,79 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,93 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,87 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 35,9 Hz, 8H), 1,44 - 1,29 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,34 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Exemplul 40: Preparare de 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 153) și 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 154)

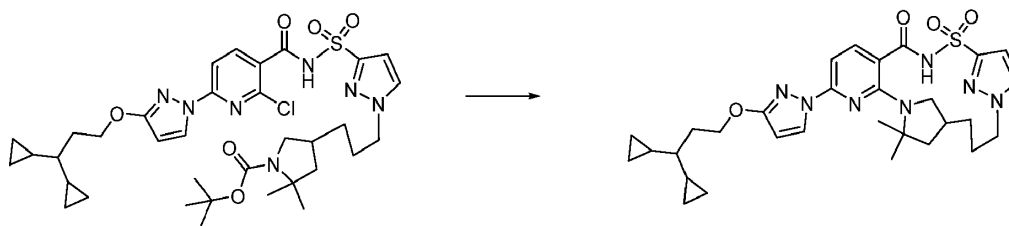


Etapa 1: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



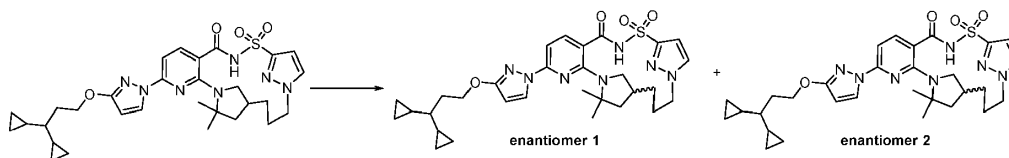
Acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (521 mg, 1,440 mmol) și carbonil diimidazolul (237 mg, 1,462 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5,0 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (460 mg, 1,190 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (280 μ L, 1,872 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție saturată de clorură de amoniu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (270 mg, 31%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,61 (d, J = 95,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 1H), 2,84 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,63 (s, 5H), 1,43 (d, J = 4,7 Hz, 9H), 1,37 - 1,23 (m, 6H), 0,72 - 0,61 (m, 2H), 0,50 - 0,38 (m, 4H), 0,33 (tt, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 0,20 (dtd, J = 8,2, 4,9, 3,5 Hz, 2H), 0,10 (ddd, J = 9,3, 4,8, 3,5 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 729,30756, găsit 730,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă



O soluție de 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (270 mg, 0,3697 mmol) în diclorometan (1,862 mL) și acid trifluoroacetic (300 μ L, 3,920 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi îndepărtați *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost evaporat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5,586 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (171 mg, 1,126 mmol) și carbonat de potasiu (158 mg, 1,143 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (Fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), Fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (50 mg, 23%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 593,27844, găsit 594,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC B).

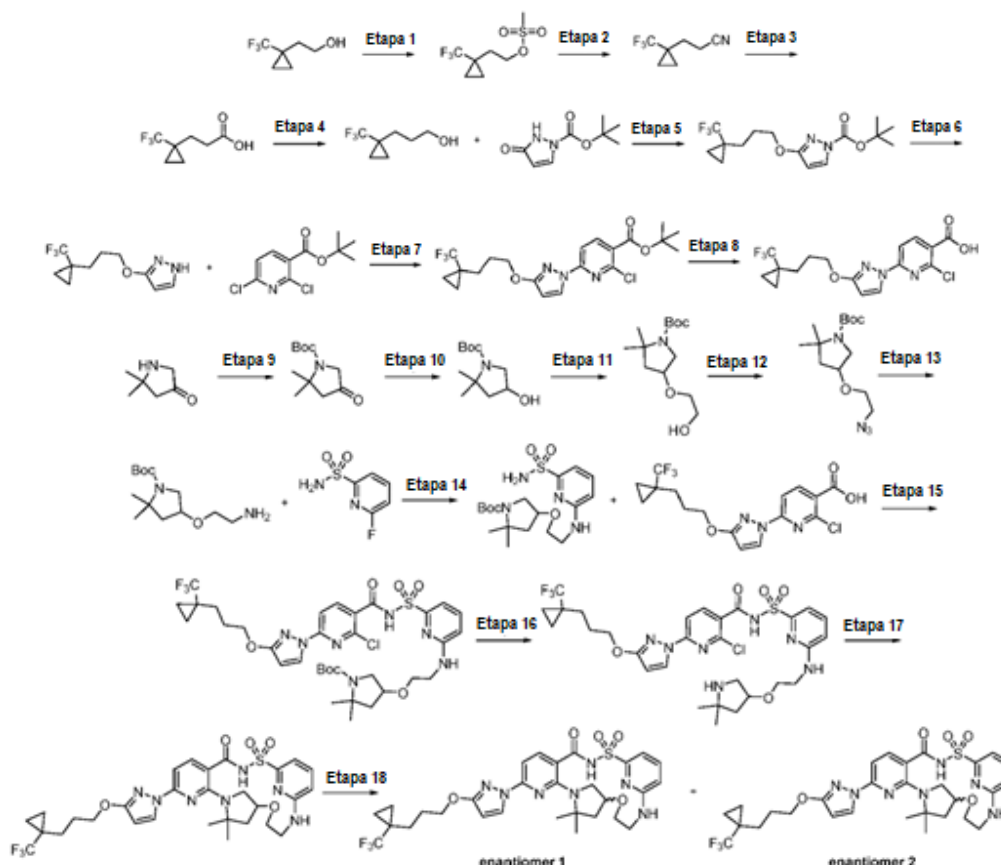
Etapa 3: 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 153) și 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 154)



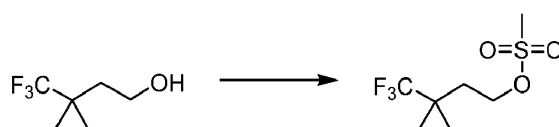
4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (50 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană ChiralPak AS-H (250 X 10 mm), dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 28% acetonitril/metanol (90:10)/72% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de ~24mg/mL soluție în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid(82:8:10)) dând ca prim enantiomer care eluează 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 153) (20 mg, 18%); ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,33 (dt, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 2,74 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,12 (ttd, J = 14,6, 10,0, 8,8, 4,7 Hz, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,87 - 0,71 (m, 0H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,53 - 0,39 (m, 4H), 0,37 - 0,30 (m, 1H), 0,24 - 0,15 (m, 2H), 0,15 - 0,07 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 593,27844, găsit 594,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,39 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 154) (23,6 mg, 47%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,00 - 3,83 (m, 1H), 2,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 2H), 1,97 (q, J = 6,9 Hz, 3H), 1,74 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,54

(s, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 0,86 - 0,72 (m, 1H), 0,71 - 0,61 (m, 2H), 0,45 (dddd, J = 15,6, 8,1, 4,9, 3,7 Hz, 4H), 0,38 - 0,30 (m, 1H), 0,25 - 0,18 (m, 2H), 0,12 (ddtd, J = 11,4, 5,2, 3,7, 3,1, 1,9 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 593,27844, găsit 594,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,39 min (Metodă LC B).

Exemplul 41: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil) ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 159) și 12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 160)



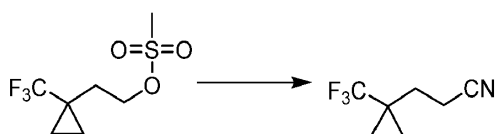
Etapa 1: Metansulfonat de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil



Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o sondă de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (125 g, 811,0 mmol) și 2-metiltetrahidrofuran (625 mL) care au furnizat o soluție clară incoloră. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu trietilamină (124,3 mL, 891,8 mmol) adăugată pură într-o porție. Baia de răcire a fost apoi încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura vasului a scăzut până la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de clorură de metansulfonil (62,77 mL, 811,0 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran (125 mL, 2 mL/g) care a fost ulterior adăugată în picătură timp de 90 min, ceea ce a condus la o suspensie albă și o exotermă la 1°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei și s-a continuat agitarea la temperatura camerei

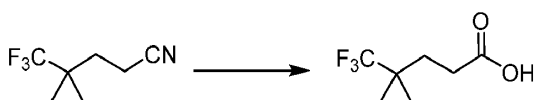
timp de 1 oră, moment în care amestecul a fost turnat în gheață cu apă rece (250 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare. Organicele au fost îndepărtate și spălate cu 20% g soluție de bicarbonat de potasiu (250 mL), uscate pe sulfat de sodiu (200 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza metansulfonat de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil (185 g, 98%) ca ulei clar galben pal. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,36 (ddt, $J = 7,1, 6,4, 0,7$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H).

Etapă 2: 3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propannitril



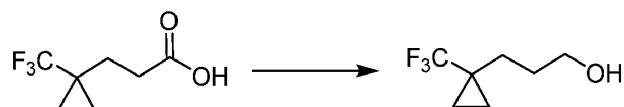
Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu metansulfonat de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil (50 g, 215,3 mmol) și dimetil sulfoxid (250 mL) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost încărcat cu cianură de sodiu (13,19 g, 269,1 mmol), adăugată ca solid într-o porție. Amestecul a fost încălzit la o temperatură a vasului de 70°C și condițiile au fost menținute timp de 24 ore. După încălzire, întreaga cianura de sodiu s-a dizolvat și amestecul de reacție s-a transformat într-o suspensie chihlimbariu deschis. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost turnat în apă (500 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu metil eter de *terț*-butil (500 mL). Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu metil eter de *terț*-butil (3 X 250 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 250 mL), uscate pe sulfat de sodiu (200 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (30 g, 85%) ca ulei clar chihlimbariu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,93 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H).

Etapă 3: Acid 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic



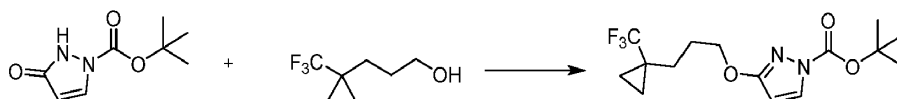
Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost ulterior încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (25 g, 153,2 mmol) și alcool etilic (375 mL) care au furnizat o soluție clara chihlimbarie. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu hidroxid de sodiu (102,1 mL de 6 M, 612,6 mmol), adăugat într-o porție. Soluția clară chihlimbarie rezultată a fost încălzită la o temperatură a vasului de 70°C și condițiile au fost menținute timp de 24 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta alcoolul etilic. Reziduul apos a fost diluat cu apă (150 mL) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu metil eter de *terț*-butil (50 mL). Porțiunea apoasă a fost îndepărtată și pH-ul a fost ajustat la pH ~ 1 cu o soluție 6 M de acid clorhidric. Soluția apoasă rezultată a fost transferată la o pâlnie separatoare și partiționată cu metil eter de *terț*-butil (250 mL). Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu metil eter de *terț*-butil (2 X 150 mL). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza acidul 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (26 g, 93%) ca un ulei clar chihlimbariu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,63 - 2,50 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,03 - 0,95 (m, 2H), 0,66 - 0,58 (m, $J = 1,7$ Hz, 2H).

Etapă 4: 3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu granule de hidrură de litiu aluminiu (6,775 g, 178,5 mmol). Vasul a fost apoi încărcat sub o atmosferă de azot cu tetrahidrofuran (250 mL). S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 20°C. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 0,5 ore pentru a permite dizolvarea granulelor. Temperatura vasului suspensiei gri rezultate a fost înregistrată la 24°C. Baia de răcire a fost apoi încărcată cu gheață zdrobită/apă și temperatura vasului a scăzut până la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de acid 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (25 g, 137,3 mmol) în tetrahidrofuran (75 mL, 3 mL/g) și soluția clara galben pal a fost adăugată în picătură timp de 1 oră. După ce adăugarea a fost completă, temperatura vasului suspensiei gri-maronii rezultate a fost înregistrată la 5°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei și s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 24 ore. Suspensia a fost răcită la 0°C cu o baie de răcire cu gheață zdrobită/apă și apoi stinsă prin adăugarea foarte lentă în picătură de apă (6,775 mL), urmată de 15% g soluție de hidroxid de sodiu (6,775 mL) și apoi în final cu apă (20,32 mL). Temperatura vasului suspensiei albe rezultate a fost înregistrată la 5°C. Suspensia a continuat să fie agitată la ~5°C timp de 30 min și apoi a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 20 mm. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu tetrahidrofuran (2 X 150 mL) și apoi uscată sub vid timp de 15 min. Filtratul a fost uscat pe sulfat de sodiu (250 g) și apoi filtrat printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar chihlimburiu pal ca produs dorit, 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (21,2 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 4H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,59 (dp, J = 4,7, 1,7 Hz, 2H).

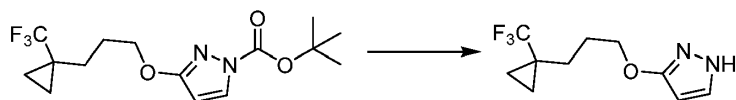
Etapa 5: 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (175 g, 950,1 mmol) și tetrahidrofuran (2100 mL) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Vasul a fost apoi încărcat cu 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (175,7 g, 1,045 mol), adăugat pur într-o porție urmat de trifenilfosfină (274,1 g, 1,045 mol) adăugat ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu azodicarboxilat de diizopropil (205,7 mL, 1,045 mol) adăugat pur în picătură timp de 2 ore, ceea ce a condus la o exotermă graduală la 40°C și la o soluție clară chihlimburiu deschis. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la o temperatură a vasului de 50°C și condițiile au fost menținute timp de 2 ore. Amestecul de reacție clar chihlimburiu a fost concentrat sub presiune redusă și uleiul clar chihlimburiu închis rezultat a fost suspendat în toluen (1400 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, timp în care oxidul de trifenilfosfină solidă a precipitat. Suspensia groasă a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu toluen (2 X 500 mL). Filtratul clar chihlimburiu a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar chihlimburiu pal (320 g). Materialul a fost purificat prin coloană cu cromatografie rapidă pe gel de siliciu (încărcare solidă pe celite) eluând cu un gradient de 100% hexan până la 20% acetat de etil în hexan. Frațiunile dorite au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (280 g, 88%) ca ulei clar galben pal. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,2

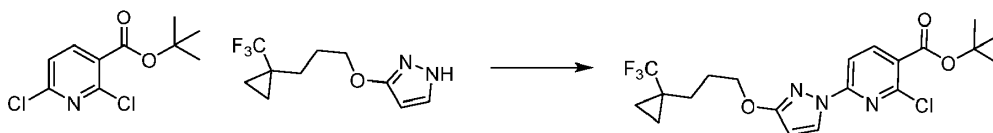
Hz, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 0,98 - 0,84 (m, 2H), 0,74 (dt, J = 3,3, 1,9 Hz, 2H).

Etapă 6: 3-[3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol



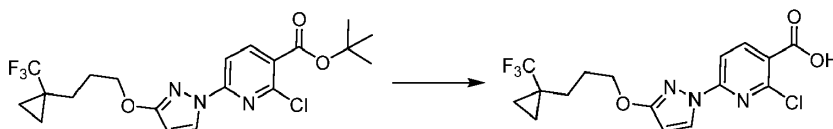
Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (280 g, 837,5 mmol), diclorometan (840 mL) și alcool metilic (840 mL) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu acid clorhidric în 1,4-dioxan (628 mL de 4 M, 2,512 mol) care a fost ulterior adăugat în picătură timp de 2 ore, ceea ce a condus la o exotermă graduală la 30°C. Soluția clară galben pal rezultată a fost încălzită la o temperatură a vasului de 45°C și condițiile au fost menținute timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rămas a fost dizolvat în metil eter de *terț*-butil (2,24 L) și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu hidroxid de sodiu răcit cu gheață (1,256 L de 2 M, 2,512 mol). Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu metil de *terț*-butil eter (2 X 500 mL). Organicele combinate au fost spălate cu soluție saturată de clorură de sodiu (2 X 500 mL), uscate pe sulfat de sodiu (500 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar galben pal a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol (190 g, 97%) ca ulei clar galben deschis. ESI-MS m/z calc. 234,09799, găsit 235,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,37 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



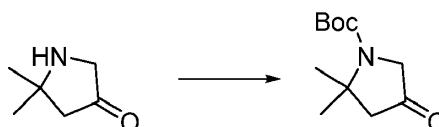
Un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca conținut secundar, o sondă de temperatură J-Kem, un condensator de reflux răcit cu apă, o pâlnie de adăugare și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol (188,8 g, 806,1 mmol) și N,N-dimetilformamidă (2,40 L) care au furnizat o soluție clară galben pal. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 17°C. Vasul a fost apoi încărcat cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (200 g, 806,1 mmol) adăugat ca solid într-o porție. Soluția clară galben pal rezultată a fost apoi tratată cu carbonat de potasiu (144,8 g, 1,048 mol) adăugat ca solid într-o porție urmat de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (13,56 g, 120,9 mmol), adăugat ca solid într-o porție. Suspensia galben pal rezultată a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 10°C cu o baie de răcire cu gheață zdrobită/apă. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu apă (2,40 L) care a fost adăugată în picătură timp de 2 ore și a condus la o suspensie groasă și la o exotermă la 15°C. Suspensia rezultată a continuat să fie agitată la 15°C timp de 30 min și apoi a fost filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu apă (3 X 500 mL) și apoi uscată sub vid în pâlnia Buchner timp de 2 ore. Materialul a fost apoi lăsat să se usuce la aer peste noapte pentru a furniza 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (305 g, 85%) ca solid alb granular. Materialul a fost utilizat în următoarea etapă de sinteză fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 445,138, găsit 446,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,54 min (Metodă LC B).

Etapă 8: Acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



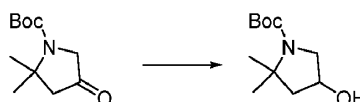
Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o manta de încălzire, o sondă/controlor de temperatură J-Kem, o pâlnie de adăugare, un condensator de reflux răcit cu apă și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (50 g, 112,1 mmol) și 2-propanol (250 mL) care au furnizat o suspensie albicioasă. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu acid clorhidric (93,42 mL de 6 M, 560,5 mmol) care a fost adăugat în picătură în 30 min și a condus la o exotermă la 30°C. Suspensia rezultată a fost apoi încălzită la reflux (temperatura vasului ~ 82°C). După încălzire, suspensia s-a transformat într-o soluție clară galben pal (temperatură vasului ~ 75°C în acest punct). După agitare la reflux timp de ~ 30 min, a început să precipite un solid. Suspensia a continuat să fie agitată la reflux timp de 30 min suplimentare, punct în care s-a adăugat apă (150 mL) în picătură timp de 45 min. Căldura a fost apoi îndepărtată și suspensia a continuat să fie agitată și a fost lăsată să se răcească încet la temperatura camerei. Materialul a fost colectat prin filtrare în vid într-o pâlnie Buchner din sticlă fritată și turta de filtru a fost spălată prin deplasare cu 1:1 apă/2-propanol (250 mL) urmat de apă (2 X 250 mL) și apoi uscată sub vid în pâlnia Buchner timp de 30 min. Materialul a fost uscat mai departe într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 24 ore pentru a furniza acidul 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (41,5 g, 95%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,59 (s, 1H), 8,50 - 8,28 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,86 (dq, J = 10,8, 6,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 0,98 - 0,87 (m, 2H), 0,76 (dt, J = 4,9, 1,7 Hz, 2H).

Etapa 9: 2,2-dimetil-4-oxo-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Dicarbonatul de di-*terț*-butil (22,9 g, 24,11 mL, 104,9 mmol) a fost adăugat la o soluție de 5,5-dimetilpirolidin-3-onă (clorhidrat) (13,08 g, 87,42 mmol), trietilamină (17,71 g, 24,4 mL, 175,0 mmol) și DMAP (1,1 g, 9,004 mmol) în diclorometan (325 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost spălat cu 1 N acid clorhidric (300 mL) și stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 X 250 mL). Straturile organice combinate, au fost spălate cu 5% bicarbonat de sodiu (250 mL) și saramură (150 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 2,2-dimetil-4-oxo-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (18,5 g, 99%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,33-1,66 (m, 15H), 2,51 (s, 2H), 3,85 (br. s., 2H). ESI-MS m/z calc. 213,27, găsit 158,2 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$; Timp de retenție: 1,91 min (Metodă LC I).

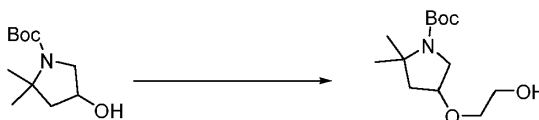
Etapa 10: 4-hidroxi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



2,2-dimetil-4-oxo-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (150 mg, 0,7033 mmol) a fost dizolvat în metanol uscat (2,5 mL) și răcit într-o baie cu gheață. S-a adăugat NaBH_4 (30 mg, 0,7930 mmol) cu grijă și amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (25 mL), și 1M acid clorhidric apos (0,5 mL). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 X 25 mL) și straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (10 mL) uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* dând 4-hidroxi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (150 mg, 99%) care a fost

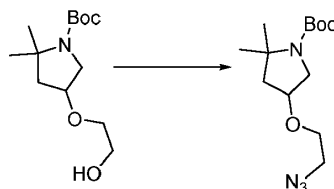
utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 215,15215, găsit 216,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,48 min (Metodă LC A).

Etapă 11: 4-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil:



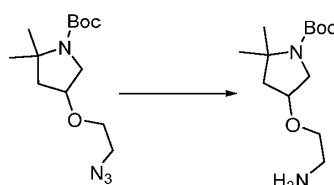
Într-un flacon de 250 mL, 4-hidroxi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (3 g, 13,93 mmol) a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (15 mL) la 0°C și s-a adăugat cu grijă hidruură de sodiu (1,8 g de 60% g/g într-un ulei mineral, 45,00 mmol). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 15 min și apoi s-a adăugat în picătură 2-bromoetoxi-*tert*-butildimetil-silan (9 mL, 41,95 mmol) la 0°C și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost apoi răcit la 0°C, stins cu apă și extras cu eter. Extractul organic a fost spălat cu apă, uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat *in vacuo*. Uleiul portocaliu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0-30% acetat de etil în hexani pentru a da intermediarul protejat *tert*-butil(dimetil)silil care a fost dizolvat în tetrahidrofuran (20 mL), tratat cu o soluție de tetrahidrofuran de TBAF (28 mL de 1 M, 28,00 mmol) și agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost dizolvat în diclorometan, spălat cu apă, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat *in vacuo*. Materialul brut obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0 - 20% metanol în diclorometan pentru a da 4-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,6 g, randament 44%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,34 (m, 6H), 2,05 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,30 (m, 15H). ESI-MS m/z calc. 259,17834, găsit 260,17 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,55 min (Metodă LC A).

Etapă 12: 4-(2-azidoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



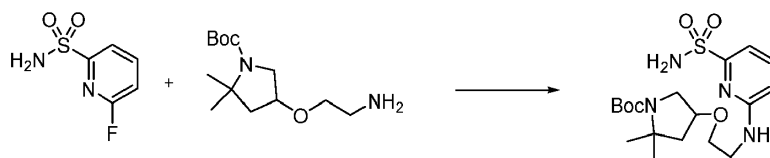
La o soluție de 4-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,6 g, 6,169 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat trietilamină (5,2 mL, 37,31 mmol) urmată de clorură de metansulfonil (1,4 mL, 18,09 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă cu gheață și diclorometan și straturile rezultate au fost separate și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a da mesilatul brut care a fost combinat cu azidă de sodiu (1,2 g, 18,46 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu apă și extrasă cu eter. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, evaporat *in vacuo* și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0 - 50% acetat de etil în hexani pentru a da 4-(2-azidoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,33 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,96 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,31 (m, 6H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 15H).

Etapă 13: 4-(2-aminoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil:



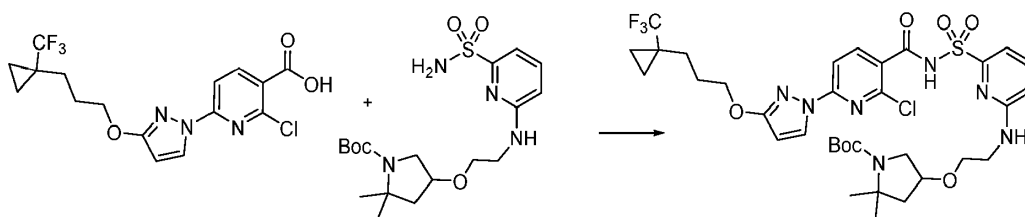
La o soluție de 4-(2-azidoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,33 g, 4,677 mmol) în metanol (20 mL) s-a adăugat paladiu pe carbon (500 mg de 10% g/g, 0,4698 mmol). Amestecul a fost saturat cu hidrogen gazos și a fost agitat la temperatura camerei în timp ce se stropea hidrogen prin amestecul de reacție timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și evaporat *in vid* pentru a da 4-(2-aminoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,188 g, 98%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,69 - 3,35 (m, 4H), 2,94 - 2,71 (m, 2H), 2,07 - 1,83 (m, 2H), 1,47 (q, J = 9,4, 8,4 Hz, 15H).

Etapa 14: 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



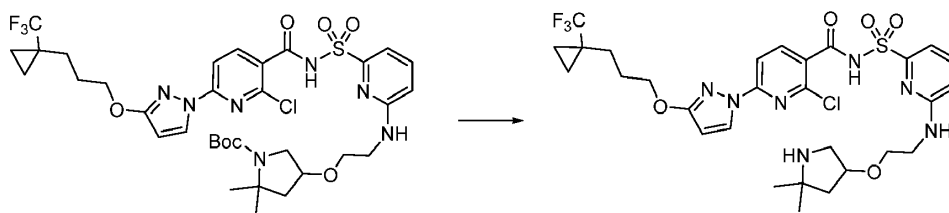
Într-o fiolă etanșată de 20 mL la microunde, a fost agitată o soluție de 4-(2-aminoetoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,188 mg, 4,598 mmol), 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (810 mg, 4,598 mmol) și diizopropiletilamină (4 mL, 22,96 mmol) în *n*-BuOH (10 mL) la 150°C timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în diclorometan și spălat cu apă. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, evaporat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0 - 40% acetat de etil în hexani pentru a da 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,500 g, 66%). ESI-MS m/z calc. 414,1937, găsit 415,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,61 min (Metodă LC A).

Etapa 15: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



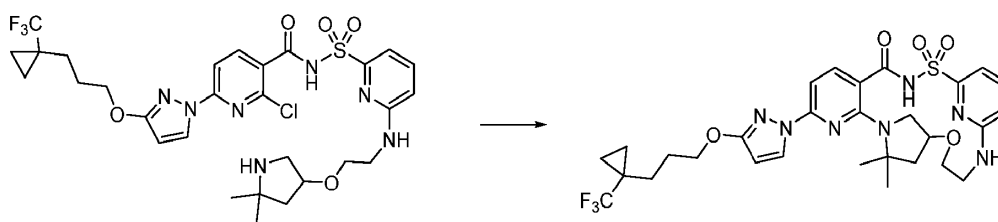
Un flacon de 50 mL încărcat cu carbonil diimidazol (208 mg, 1,283 mmol) și acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (500 mg, 1,283 mmol) a fost evacuat și reumplut cu azot (3X). S-a adăugat tetrahidrofuran (8 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (483 mg, 1,165 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (450 mg, 2,956 mmol) în tetrahidrofuran (6 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte la 50°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de la 0 - 50% acetat de etil în hexani pentru a da unele fracțiuni pure. Frațiunile amestecate au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}): 1-99% gradient de acetonitril în apă / modificator acid clorhidric. Frațiunile pure din ambele purificări au fost combinate pentru a da 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (483 mg, 53%). ESI-MS m/z calc. 785,25854, găsit 786,33 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,88 min (Metodă LC A).

Etapa 16: 2-Cloro-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



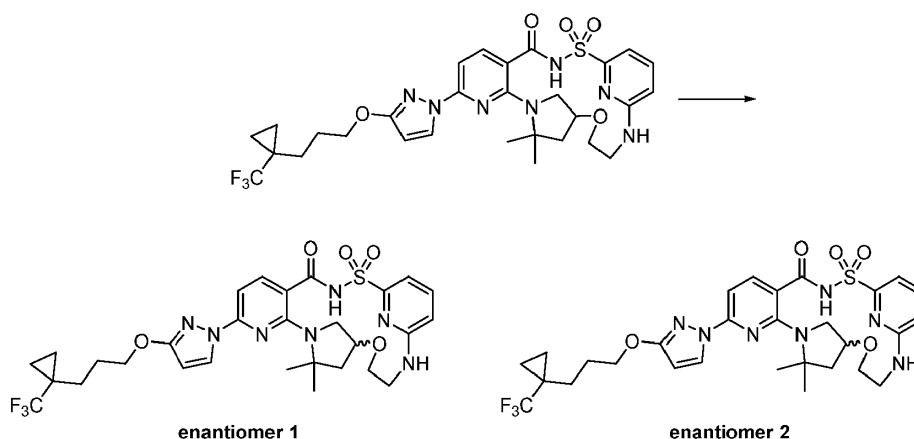
O soluție de 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (483 mg, 0,61 mmol) în dioxan (5 mL) a fost tratată cu acid clorhidric în dioxan (6 mL of 6 M, 36,00 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* și reziduul a fost stins cu bicarbonat de sodiu apos. Precipitatul alb format a fost separat prin filtrare și spălat cu acetat de etil. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil, extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate la un produs solid suplimentar care a fost combinat cu solidul precipitat mai devreme și uscate *in vid* pentru a da 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (350 mg, 83%). ESI-MS *m/z* calc. 685,2061, găsit 686,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,64 min (Metodă LC A).

Etapă 17: 12,12-Dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



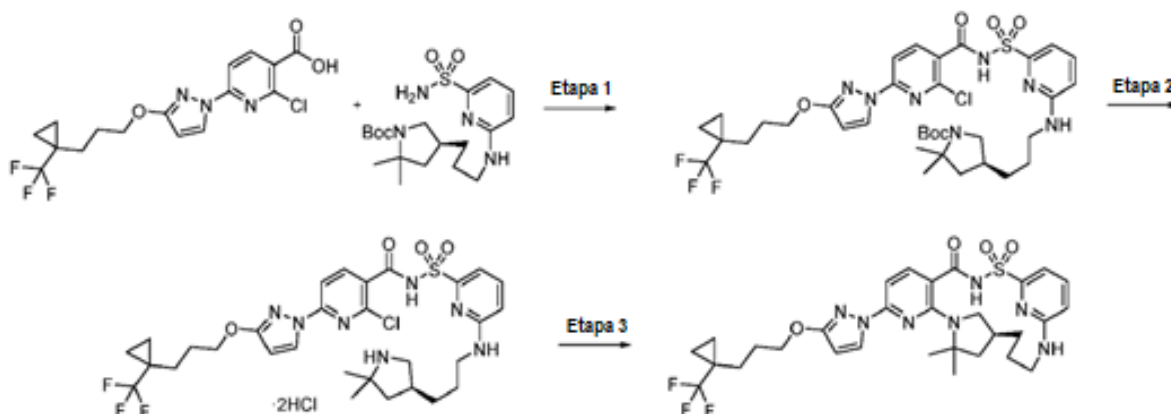
Într-o fiolă de 5 mL la microunde, au fost combinate fluorura de cesiu (162 mg, 1,066 mmol), carbonatul de potasiu (367 mg, 2,655 mmol) și sitele moleculare de 4 Å (300 mg) și fiola a fost evacuată/reumplută cu azot. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (360 mg, 0,5247 mmol) în dimetil sulfoxid (5 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈): gradient de la 1-99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric (15 min) pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (118,2 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,82 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,95 (dq, *J* = 11,0, 6,3 Hz, 3H), 1,75 (dd, *J* = 10,0, 6,2 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,99 - 0,95 (m, 2H), 0,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 649,22943, găsit 650,29 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC B).

Etapă 18: 12,12-Dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza -1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 159) și 12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 160)

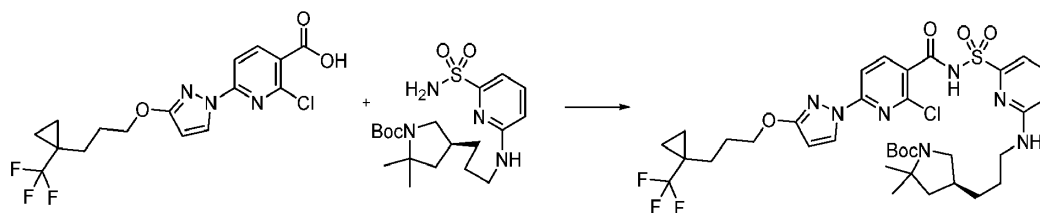


12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7, 9,19,21-hexan-2,2,4-triona racemică (116 mg, 0,18 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 28% acetonitril/metanol (90:10)/72% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 500 μ L de 32 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-13-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 159) (48,3 mg, 28%); ESI-MS m/z calc. 649,22943, găsit 650,32 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC B) și ca al doile enantiomer care eluează 12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 160) (56,0 mg, 48%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,17 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,27 - 2,75 (m, 3H), 2,07 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 5H), 1,57 (d, J = 9,3 Hz, 6H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,75 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 649,22943, găsit 650,43 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC B).

Exemplul 42: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(3-13-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 161)

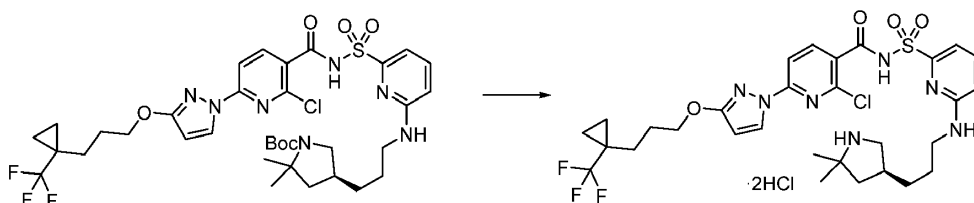


Etapa 1: (4S)-4-[3-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



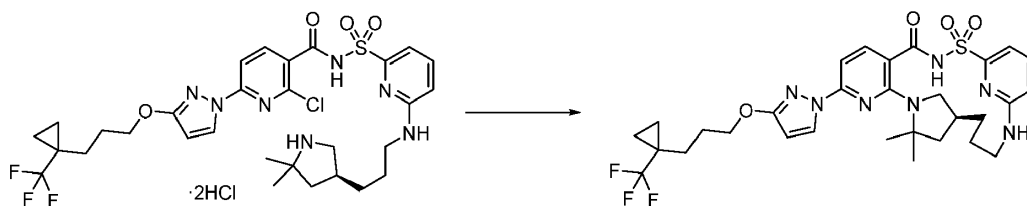
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (10 g, 25,66 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (4,7 g, 27,71 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 90 min. La acest amestec s-a adăugat apoi (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (12,0 g, 29,09 mmol) în tetrahidrofuran (50 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (11,5 mL, 76,90 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu apă (250 mL) și amestecul acidulat încet cu acid clorhidric apos (23 mL de 6 M, 138,0 mmol). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (500 mL) și faza organică separată. Faza organică a fost spălată cu 300 mL de saramură, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată *in vid*. Produsul brut a fost împărțit în 3 porții egale cu acetonitril și cromatografiat pe o Coloană C₁₈ cu fază inversă 415 eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă rezultând produsul, (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (13,63 g, 68%) ca solid ceros. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 18,4, 9,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,74 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,69 (m, 5H), 1,51 (dt, J = 15,6, 7,1 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 15H), 1,18 (s, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,80 - 0,71 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 2-Cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



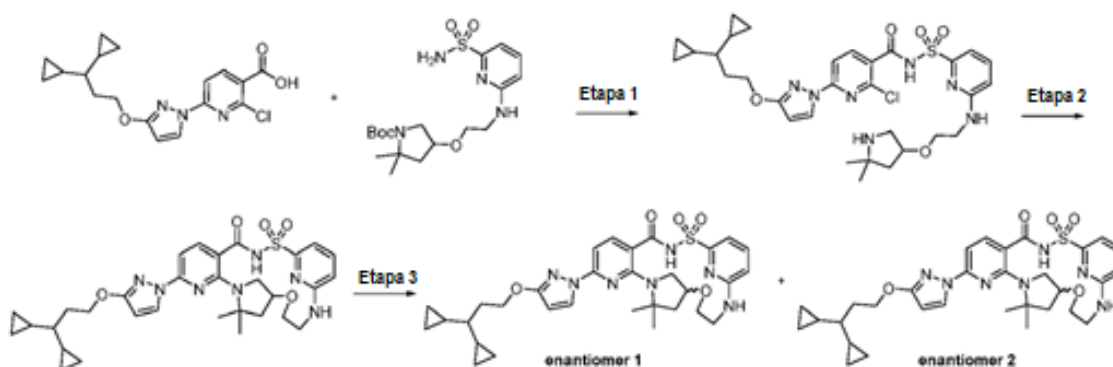
La o soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (13,5 g, 17,21 mmol) în diclorometan (100 mL) și toluen (50 mL) s-a adăugat acid clorhidric în dioxan (20 mL de 4 M, 80,00 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost evaporat în continuare la 200 mL de toluen dând 2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (12,7 g, 97%) care a fost utilizată fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,80 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (dh, J = 27,2, 6,6, 6,1 Hz, 3H), 2,82 (tq, J = 11,8, 7,2, 5,9 Hz, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,61 - 1,31 (m, 8H), 1,25 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,81 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,47 min (Metodă LC D).

Etapă 3: (14S)-12,12-Dimetil-8-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,11,14,05,10]tetracoza -1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 161)

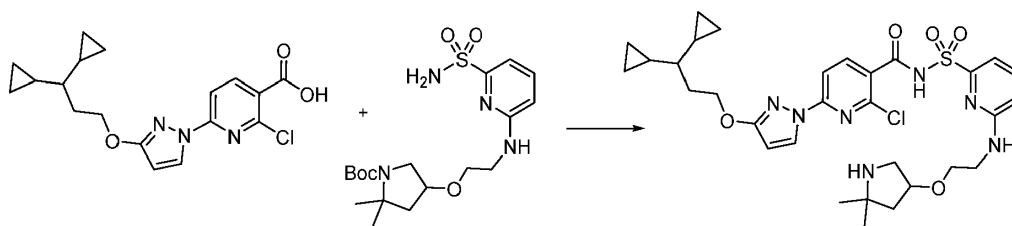


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (12,7 g, 16,77 mmol) în NMP (200 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (11,47 g, 82,99 mmol) urmat de fluorură de cesiu (2,75 g, 18,10 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la temperatura camerei și adăugat în apă răcită (600 mL). Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric apos (26 mL de 6 M, 156,0 mmol) rezultând o suspensie spumoasă colorată în crem. Suspensia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare utilizând un mediu cu pâlnie Buchner fritată. Turta de filtru umedă a fost diluată cu acetonitril și cromatografiata pe o coloană C₁₈ cu fază inversă eluând cu un sistem de gradient de 50% - 100% acetonitril în apă dând o spumă albicioasă care a fost uscată mai departe *in vacuo* la 45°C timp de 3 zile dând (14*S*)-12,12-dimetil-8-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 161) (6,0 g, 55%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,84 (q, *J* = 7,8, 6,3 Hz, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,76 (q, *J* = 3,0, 1,7 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 9,64 min (Metodă LC F).

Exemplul 43: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 162) și 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 163)

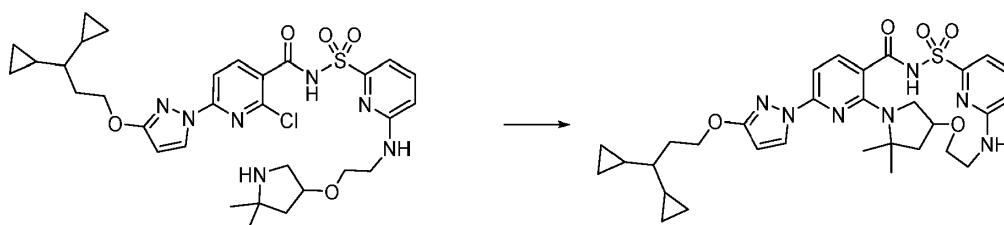


Etapa 1: 2-Cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă



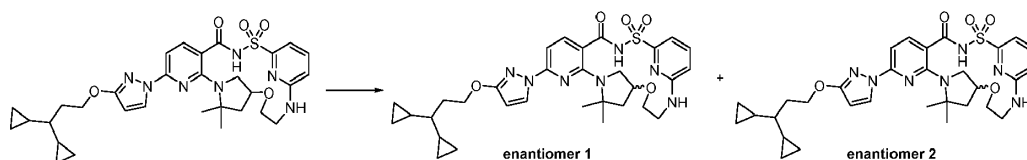
Într-un flacon de 50 mL, acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (400 mg, 1,106 mmol) și carbonil diimidazolul (270 mg, 1,665 mmol) au fost evacuate și reumplute cu azot (3X). S-a adăugat tetrahidrofuran uscat (10 mL) și reacția a fost agitată timp de 90 min la 50°C. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoi-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (158 mg, 0,3812 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (430 mg, 2,825 mmol) în tetrahidrofuran (4 mL). Reacția a fost încălzită la 50°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de la 0 - 50% acetat de etil în hexani pentru a da un intermediar care a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și a fost tratat cu acid trifluoroacetic (1,000 μ L, 12,98 mmol) și agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost stins cu bicarbonat de sodiu apos și acetat de etil. S-a format un precipitat solid al. Amestecul bifazic a fost filtrat și solidul produs a fost spălat cu acetat de etil. Extractul organic a fost separat de porțiunea apoasă și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat *in vid*. Materialul solid din filtru și reziduul evaporat au fost combinate și uscate *in vid* pentru a da 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (310 mg, 43%). ESI-MS m/z calc. 657,25, găsit 658,32 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,68 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 156)



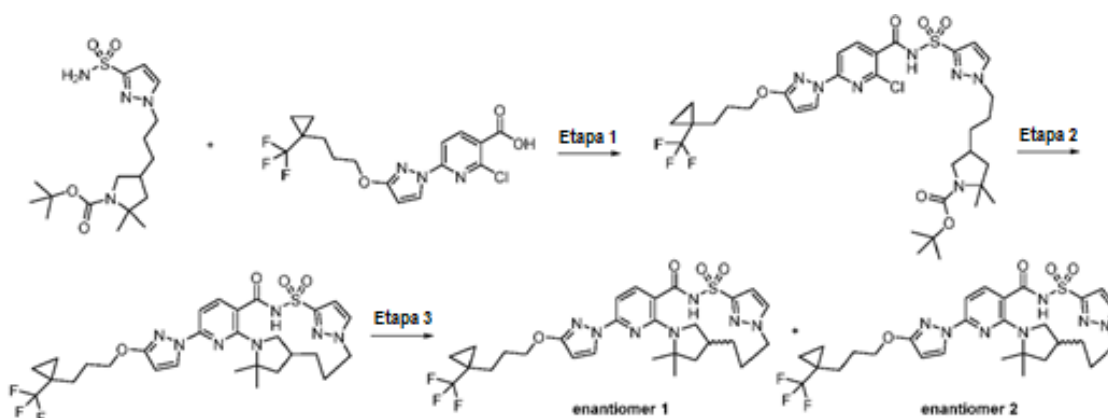
Au fost combinate 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)oxietilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamida (320 mg, 0,4862 mmol), carbonatul de potasiu (340 mg, 2,460 mmol), fluorura de cesiu (150 mg, 0,9875 mmol) și sitele moleculare de 3 Å (300 mg) și etanșate și purjate cu azot. S-a adăugat dimetil sulfoxid (4 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈): gradient de la 1-99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric pentru a da 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 156) (92,5 mg, 30%). ESI-MS m/z calc. 621,2733, găsit 622,31 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 162) și 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 163)

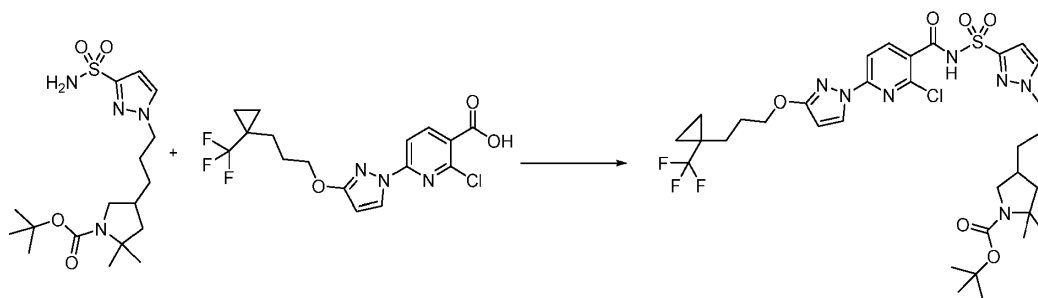


8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-triona racemică (Compusul 156) (90 mg, 0,145 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 40% acetonitril/metanol (90:10)/60% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24 mg/mL soluție în acetonitril /metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 162) (28,4 mg, 19%); ESI-MS m/z calc. 621,2733, găsit 622,38 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 163) (enantiomer 2) (35,4 mg, 39%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 16,4, 5,9 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,19 - 4,00 (m, 2H), 3,88 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 1,89 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 10,0 Hz, 6H), 0,68 (qt, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 0,39 (q, J = 5,9 Hz, 4H), 0,34 - 0,24 (m, 1H), 0,20 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 2H), 0,03 (dt, J = 8,0, 4,0 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 621,2733, găsit 622,42 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Exemplul 44: Preparare de 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 165) și 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 166)

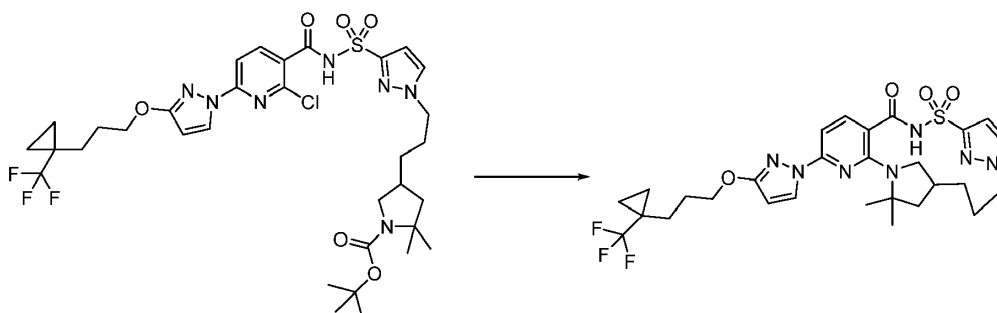


Etapa 1: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (275 mg, 0,7056 mmol) și carbonil diimidazolul (130 mg, 0,8017 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (5 mL) și agitate timp de 60 min la 50°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoiipirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (206 mg, 0,5330 mmol) și 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (200 μ L, 1,337 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da un solid alburiu, 4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoiipirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (226 mg, 56%). ESI-MS m/z calc. 757,2636, găsit 758,32 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,88 min (Metodă LC A).

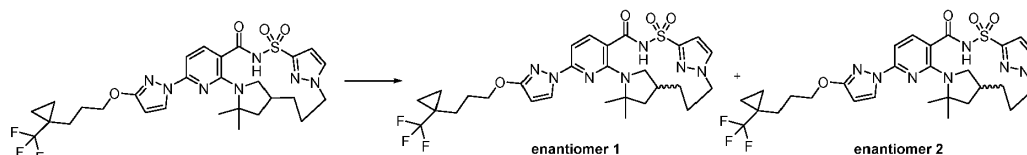
Etapă 2: 20,20-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 155)



4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoiipirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (226 mg, 0,2981 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric în dioxan (2 mL of 4 M, 8,000 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă și reziduul a fost combinat cu carbonat de potasiu (250 mg, 1,809 mmol), fluorură de cesiu (73 mg, 0,4806 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (6 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă (Coloană C₁₈, 30% până la 99% acetonitril (fără modificador) în apă (5 mM acid clorhidric) în 30 min) pentru a da un solid alb caracterizat ca 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 155) (96 mg, 51%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,80 (m, 2H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,05 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,99 - 1,66 (m, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 2H), 0,75 (s, 2H), 0,64 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,24 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

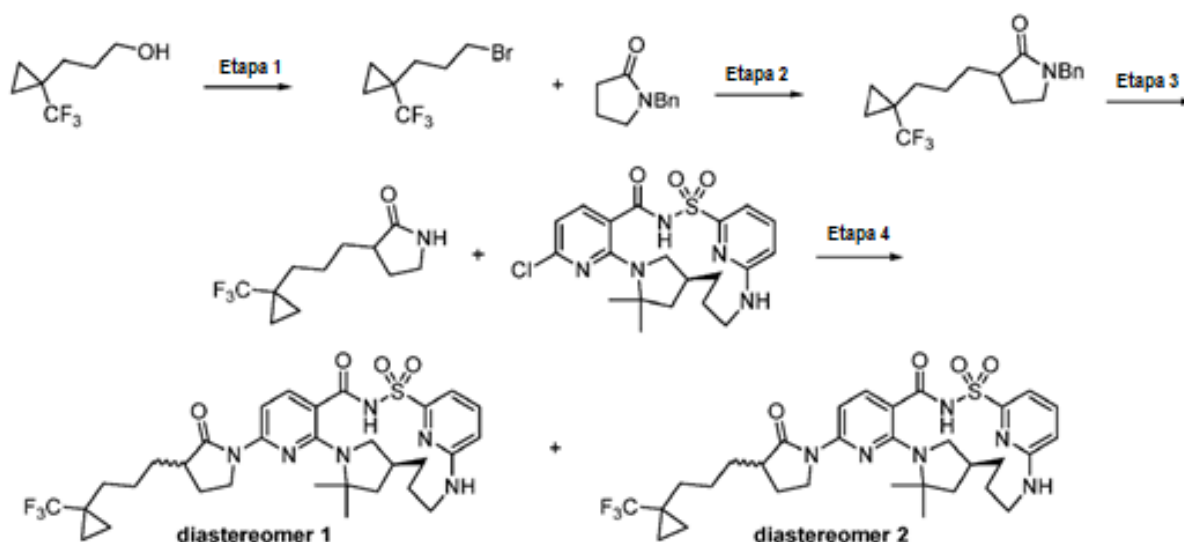
Etapă 3: 20,20-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 165) și 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-

pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 166)

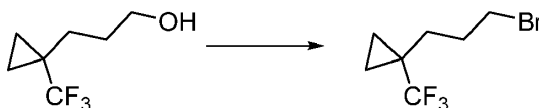


20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (Compusul 155) (88 mg, 0,1401 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 X 2,1mm), 3 μ m; 35°C, Fază mobilă: 28% acetonitril:metanol (90:10), 72% dioxid de carbon cu un debit de 0,5 mL/min. Primul enantiomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 165) (36 mg, 82%). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,24 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 166) (34 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,80 (m, 2H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,05 (m, 4H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 - 1,66 (m, 7H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 2H), 0,75 (s, 2H), 0,64 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,35 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B).

Exemplul 45: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 174) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 175)

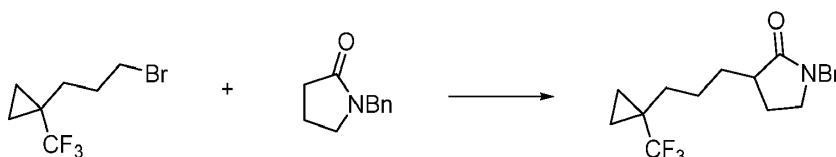


Etapa 1: 1-(3-Bromopropil)-1-(trifluorometil)ciclopropan



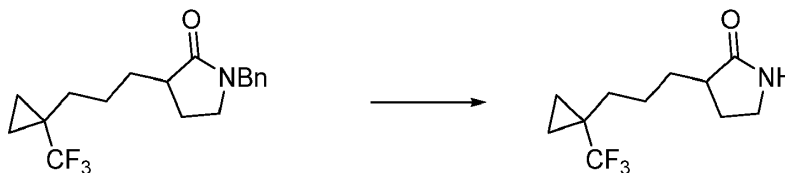
La o soluție agitată de trifenilfosfină (655 mg, 2,497 mmol) în diclorometan anhidru (10 mL) sub atmosferă de azot la -15°C s-a adăugat în picătură o soluție de brom molecular (130 μL , 2,524 mmol) în diclorometan (2 mL) timp de 8 min și la terminarea adăugării (soluție galben pal) amestecul a fost agitat 15 min suplimentare la -15°C . Amestecul a fost apoi răcit la -30°C și s-a adăugat în picătură o soluție de 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (500 mg, 2,379 mmol) și piridină (202 μL , 2,498 mmol) în diclorometan (3 mL) timp de 5 min și la terminarea adăugării amestecul a fost încălzit la -5°C și agitată timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în pentan (250 mL) conducând la o masă de precipitat alb. Această suspensie a fost filtrată pe Celite și filtratul a fost redus sub evaporare rotativă (250 mbar și baie cu apă la 30°C) pentru a da un solid alb. La acest solid s-a adăugat pentan și amestecul a fost sonicat scurt și filtrat. Concentrarea acestui filtrat a dat un solid alb care a fost din nou sonicat scurt cu pentan și filtrat dând 1-(3-bromopropil)-1-(trifluorometil)ciclopropan brut (500 mg, 64%) ca ulei clar. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ , 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,61-0,58 (m, 2H). RMN a prezentat puritate $\sim 70\%$. Produsul a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară.

Etapa 2: 1-Benzil-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă



Un flacon de 100 mL cu trei gături a fost uscat cu un pistol termic sub vid și umplut cu azot. Flaconul a fost încărcat cu 1-benzilpirolidin-2-onă (0,21 mL, 1,312 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (2 mL). După răcire la -78°C , s-a adăugat în picătură o soluție de *n*-butilitiu (0,59 mL de 2,5 M, 1,475 mmol) (2,5 M în hexani), inducând formarea unei soluții roz. După agitare la -78°C timp de 20 min (soluția a devenit galben pal), s-a adăugat în picătură o soluție de 1-(3-bromopropil)-1-(trifluorometil)ciclopropan (500 mg, 1,515 mmol) în tetrahidrofuran (0,5 mL) (culoarea s-a transformat în galben închis). Amestecul a fost agitat în baia de răcire care a fost lăsată să se încălzească încet până la temperatura camerei. După 14 ore, amestecul a fost stins cu adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL). Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 X 30 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani dând 1-benzil-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă (227 mg, 53%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,37 - 7,16 (m, 5H), 4,49 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 2H), 2,45 (qd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,32 (m, 6H), 0,99 - 0,88 (m, 2H), 0,61 - 0,51 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 325,16534, găsit 326,3 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 3-[3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă

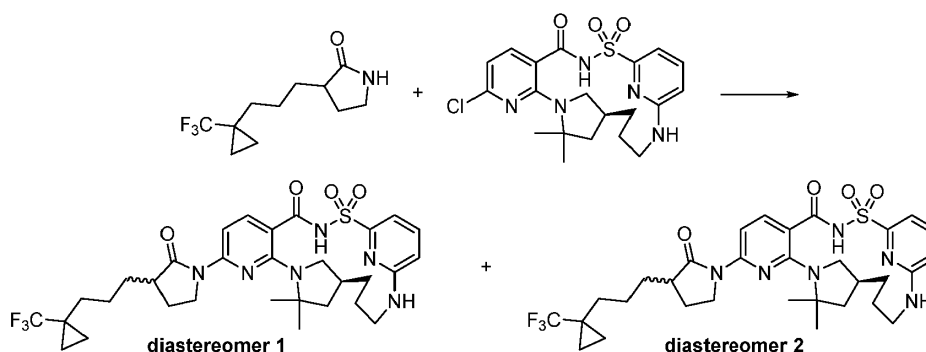


Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 1-benzil-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă (227 mg, 0,6977 mmol), propilamină (3 mL) și 1,2-etandiamină (0,3 mL, 4,488 mmol). Amestecul a fost răcit la -20°C (temperatura externă a băii de răcire) și s-a adăugat litu (47 mg, 6,771 mmol) (sărma, clătită scurt cu hexani, apoi tăiată proaspă în piese mici). O culoare albastră

s-a dezvoltat în jurul micilor piese de litu și apoi a dispărut repede într-o manieră ciclică. După 20 min la -20°C , culoarea albastră a devenit permanentă. Reacția a fost stinsă prin adăugarea la -10°C de metanol (400 μL) și apă (10 mL). Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 X 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați pentru a da un material brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0%-15% în 30 min) în diclorometan dând 192 mg de material brut. Acest material a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și faza organică a fost spălată cu 0,1 N acid clorhidric (2 X 20 mL) și 1N acid clorhidric (2 X 20 mL). Faza organică a fost apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și solvenții au fost evaporați pentru a da 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă (108 mg, 66%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,76 (larg s, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 4H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 0,97 - 0,90 (m, 2H), 0,61 - 0,47 (m, 2H).

ESI-MS m/z calc. 235,1184, găsit 236,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC B).

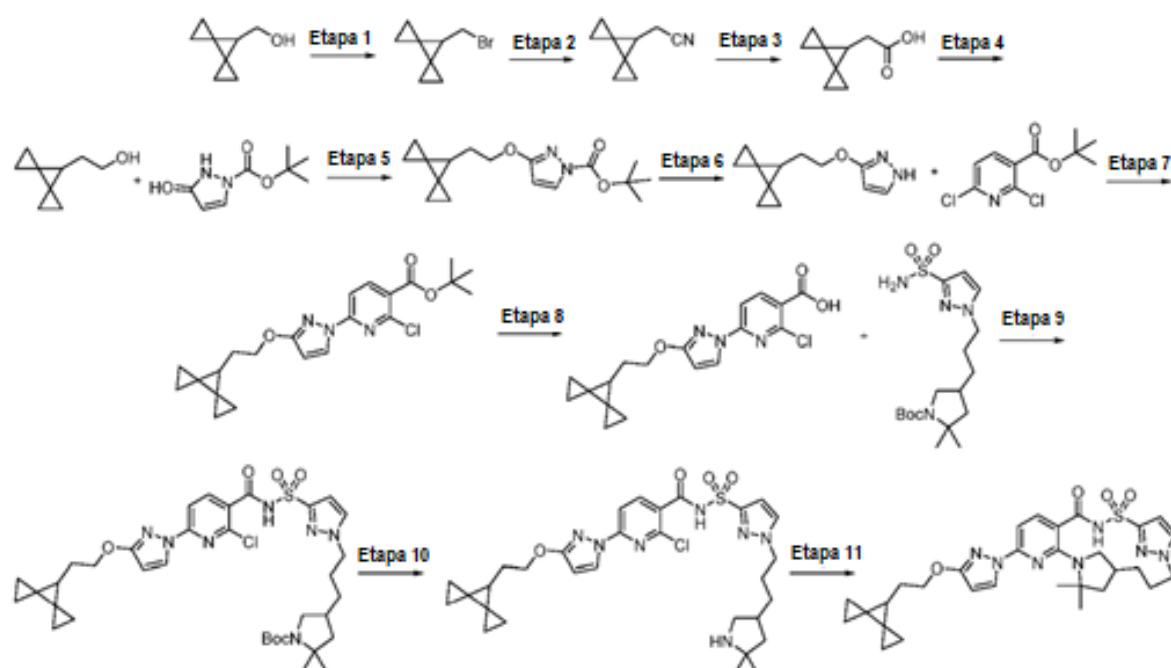
Etapă 4: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil] pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 174) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil] pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 175)



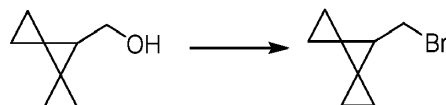
O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (100 mg, 0,2222 mmol), 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă (54 mg, 0,2295 mmol), Pd2(dba)₃ (33 mg, 0,03604 mmol), Xantphos (21 mg, 0,03629 mmol), carbonat de cesiu (430 mg, 1,320 mmol) și dioxan anhidru (1,5 mL). Amestecul a fost stropit cu azot tip de aproximativ 5 min (s-a transformat într-un gel), acoperit și agitat la 120°C timp de 14 ore. Solventul organic a fost evaporat prin suflare de azot în fiolă. Reacția a fost apoi diluată cu dimetil sulfoxid (3 mL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1% până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificator (4 X 950 μL injecții, 400 μL). Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporați. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Filtrarea urmată de evaporarea solventului filtrat a dat 74 mg de solid. Produsul a fost apoi purificat suplimentar prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan pentru a da un amestec de diastereomeri care a fost supus la separare SFC chirală (ChiralCel OJ-H (250 X 10 mm), coloana de 5 μM ; fază mobilă 22% acetonitril/metanol (90:10, fără modificator), 78% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 24 mg/mL în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid (85:9:6); volum de injecție 70 μL , 100 bar). Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 174) (12,4 mg, 17%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (larg d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,91 (br q, J = 12,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,11 (bt s, 1H), 2,94 (br d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,22 (m, 15H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 2H). ESI-

MS m/z calc. 648,27057, găsit 649,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-13-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 175) (12,2 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (br d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 2H), 3,82 (q, J = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 3,09 (larg s, 1H), 2,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,24 (q, J = 8,7, 7,9 Hz, 1H), 2,17 - 1,96 (br m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 4H), 1,64 - 1,41 (m, 12H), 1,41 - 1,15 (m, 3H), 0,92 - 0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 648,27057, găsit 649,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC B).

Exemplul 46: Preparare de 4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 176)



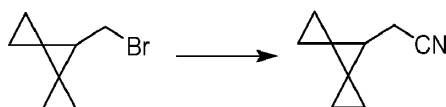
Etapa 1: 7-(Bromometil)dispiro[2,0,2,1]heptan



Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu trifenilfosfină (102,7 mL, 443,2 mmol) și diclorometan (1 L) care au furnizat o soluție clară incoloră. S-a început agitarea și baia de răcire a fost încărcată cu acetonă. S-a adăugat gheață uscată în porții la baia de răcire până când s-a obținut o temperatură a vasului de -15°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de brom (22,82 mL, 443,0 mmol) în diclorometan (220 mL, 10 mL/g) care a fost adăugată ulterior în picătură timp de 1 oră. S-a adăugat gheață uscată în porții la baia de răcire în timpul adăugării pentru a menține temperatura vasului la -15°C. După ce adăugarea bromului a fost finalizată, suspensia galben pal a continuat să fie agitată la -15°C timp de 15 min, punct în care suspensia a fost răcită la -30°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il metanol (50 g, 402,6 mmol), piridină (35,82 mL, 442,9 mmol) și diclorometan (250 mL, 5 mL/g). Soluția clară galben pal a fost apoi adăugată în picătură timp de 1,5 ore menținând temperatura vasului la -30°C. Amestecul de reacție clar, galben deschis rezultat a fost lăsat să se

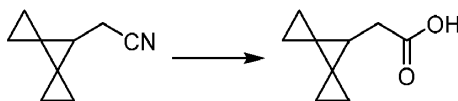
Încălzească gradual la o temperatură a vasului de -5°C și apoi a continuat să fie agitat la -5°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în hexan (2000 mL), ceea ce a condus la formarea unui precipitat. Suspensia a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min și apoi filtrată printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 20 mm. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă (baie cu apă la temperatura de 20°C) pentru a furniza un ulei galben cu un precipitat prezent. Uleiul a fost diluat cu o anumită cantitate de hexani, lăsat să stea la temperatura camerei timp de 15 min și apoi filtrat printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată cu un strat de celite de 20 mm. Filtratul clar a fost concentrat sub presiune redusă (baie cu apă la temperatura de 20°C) pentru a furniza 7-(bromometil)dispiro[2,0,2,1]heptan (70 g, 93%) ca ulei galben clar. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,06 - 0,84 (m, 4H), 0,71 (ddd, $J = 9,1, 5,1, 4,0$ Hz, 2H), 0,54 (dddd, $J = 8,6, 4,8, 3,8, 1,0$ Hz, 2H).

Etapa 2: 2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetonitril



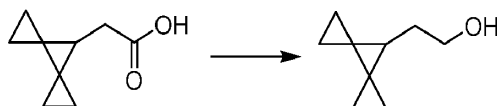
Un balon cu fund rotund de 1000 mL, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire utilizată ca conținut secundar, o sondă de temperatură J-Kem și o admisie/evacuare de azot. Vasul a fost încărcat sub o atmosferă de azot cu 7-(bromometil)dispiro[2,0,2,1]heptan (35 g, 187,1 mmol) și dimetil sulfoxid (245 mL) care au furnizat o soluție clară chihlimbarie. S-a început agitarea și temperatura vasului a fost înregistrată la 19°C . Vasul a fost apoi încărcat cu cianură de sodiu (11,46 g, 233,8 mmol) adăugată ca solid într-o porție, ceea ce a condus la o soluție închisă și la o exotermă graduală la 49°C timp de 15 min. După câteva min, temperatura vasului a început să scadă și amestecul a continuat să fie agitat la temperatura camerei peste noapte (aproximativ 15 ore). Amestecul închis de reacție a fost stins cu soluție saturată de carbonat de sodiu (500 mL) răcită cu gheață și apoi transferat la o pâlnie separatoare și partiționat cu dietil eter (500 mL). Organicele au fost îndepărtate și reziduul apos a fost extras cu dietil eter (2 X 250 mL). Organicele combinate au fost spălate cu apă (500 mL), uscate pe sulfat de sodiu (200 g) și apoi filtrate printr-o pâlnie Buchner de sticlă fritată. Filtratul clar chihlimbariu a fost concentrat sub presiune redusă (baie cu apă la temperatura de 20°C) pentru a furniza 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetonitril (21 g, 84%) ca un ulei clar chihlimbariu închis. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 2,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,69 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,02 - 0,88 (m, 4H), 0,79 - 0,70 (m, 2H), 0,66 - 0,55 (m, 2H).

Etapa 3: Acid 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetic



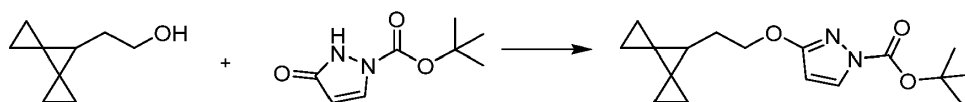
La o soluție de 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetonitril (2,1 g, 14,19 mmol) în EtOH (32 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (5,12 g, 128,0 mmol) urmat de apă (13 mL) și soluția rezultată a fost agitată și încălzită la 70°C peste noapte. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și extras cu dietil eter. Faza apoasă a fost ajustată la $\text{pH} = 1$ prin adăugarea de 6 N acid clorhidric (conducând la un precipitat tulbure) și extrasă cu dietil eter (3X). Fazele organice au fost uscate (sulfat de magneziu), filtrate și concentrate dând acidul 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetic (2,19 g, randament 99%, puritate 98%) ca un solid oranj care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 2,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,67 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,91 (ddd, $J = 9,0, 5,2, 3,9$ Hz, 2H), 0,81 (dddd, $J = 8,9, 5,2, 3,9, 0,5$ Hz, 2H), 0,69 (ddd, $J = 8,9, 5,2, 3,9$ Hz, 2H), 0,56 - 0,44 (m, 2H).

Etapa 4: 2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletanol



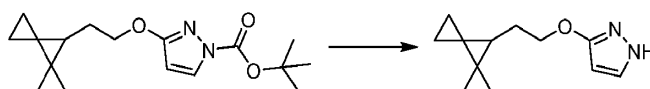
La hidrura de litiu aluminiu (827,4 mg, 902,3 μ L, 21,80 mmol) dizolvată în tetrahidrofuran (33,71 mL) răcit într-o baie de apă/gheață s-a adăugat acid 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilacetic (2,552 g, 16,77 mmol) în tetrahidrofuran (7,470 mL) în picătură timp de 15 min menținând temperatura reacției < 20°C. Amestecul a fost lăsat să se agite un total de 18 ore, fiind încălzit gradual până la temperatura ambiantă. Amestecul a fost răcit cu o baie de apă/gheață și stins secvențial prin adăugarea lentă de apă (838,4 mg, 838,4 μ L, 46,54 mmol), urmată de hidroxid de sodiu (1,006 mL de 5 M, 5,031 mmol), apoi apă (2,493 g, 2,493 mL, 138,4 mmol) rezultând o suspensie albă, granulară care a fost filtrat pe celite. S-a spălat solidul filtrat cu dietil eter. Filtratul a fost concentrat *in vid* la ~ 300 mbar și baie cu apă la 30°C. S-a diluat reziduul cu dietil eter, s-a uscat (sulfat de magneziu), a fost filtrat și concentrat *in vid* la ~ 300 mbar și baie cu apă la 30°C, urmat de ~ 30 secunde sub vid pentru a da 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletanolul (2,318 g, 100%) care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,64 (s, 2H), 1,68 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,82 (d, J = 14,0 Hz, 4H), 0,65 (s, 2H), 0,50 (d, J = 3,6 Hz, 2H).

Etapă 5: 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



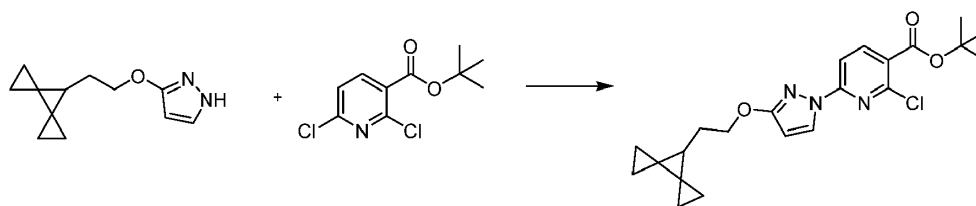
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (2,942 g, 15,97 mmol) și 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletanol (2,318 g, 16,77 mmol) în tetrahidrofuran (36,78 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (4,399 g, 16,77 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (3,391 g, 3,302 mL, 16,77 mmol) în picătură timp de 10 min (s-a observat o exotermă slabă). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min apoi la 50°C timp de 30 min. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vid*. La reziduul brut s-a adăugat toluen (23,54 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte ca precipitat cristalizat gradual. A fost suspendat cu Celite apoi precipitatul a fost separat prin filtrare și spălat cu toluen (8,705 mL) și din nou cu toluen (8,705 mL). Filtratul a fost concentrat *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (3,449 g, 71%). ESI-MS m/z calc. 304,17868, găsit 305,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,82 min (Metodă LC A).

Etapă 6: 3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol



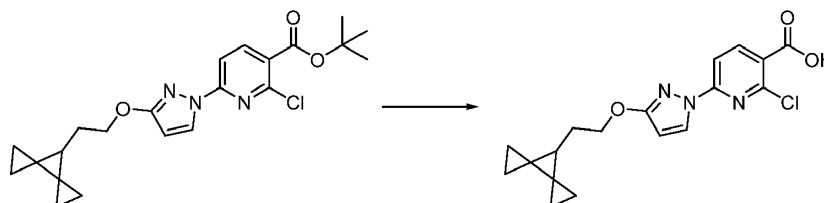
3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (5,304 g, 17,43 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (53,04 mL) cu acid trifluoroacetic (29,81 g, 20,14 mL, 261,4 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 120 min. Reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu și straturile au fost separate. Porțiunea apoasă a fost extrasă de două ori suplimentar cu acetat de etil, apoi organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da un ulei, 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol (3,56 g, 100%). ESI-MS m/z calc. 204,12627, găsit 205,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,59 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



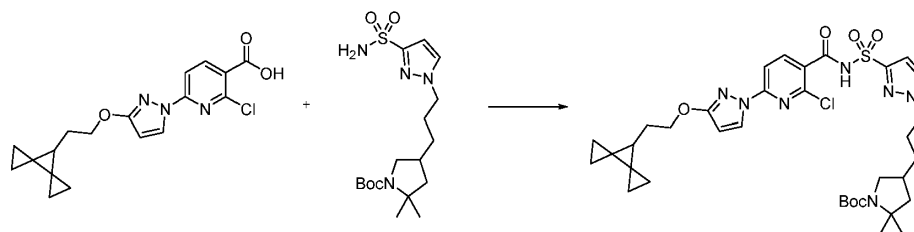
2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (4,322 g, 17,42 mmol), 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazolul (3,559 g, 17,42 mmol) și carbonatul de potasiu (2,891 g, 20,92 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (71,18 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octan (391,1 mg, 3,487 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (136,9 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost filtrat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și evaporat pentru a da 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (5,69 g, 79%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,49 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 0,65 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 0,52 (d, J = 1,1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 415,16626, găsit 360,0 (M -tBu) $^+$; Timp de retenție: 2,09 min (Metodă LC B).

Etapa 8: Acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (5,85 g, 14,07 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (58,5 mL) cu acid trifluoroacetic (16,26 mL, 211,1 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost evaporată și la solidul rezultat s-a adăugat eter și apoi s-a îndepărtat eterul sub presiune redusă. Această evaporare din eter a fost repetată de două ori mai mult conducând la un solid alb, acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (5,06 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 1H), 0,85 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 0,71 - 0,62 (m, 2H), 0,52 (d, J = 1,1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 359,10367, găsit 360,2 (M +1) $^+$; Timp de retenție: 2,16 min (Metodă LC B).

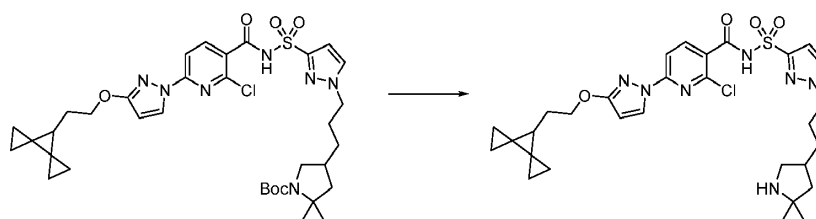
Etapa 9: 4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (400 mg, 1,112 mmol) și carbonil diimidazolul (273,5 mg, 1,687 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoi]pirazol-1-il]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (429,5 mg, 1,111 mmol) urmat de 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (430,8 mg, 2,830 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră apoi încălzită la 50°C și agitată peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost

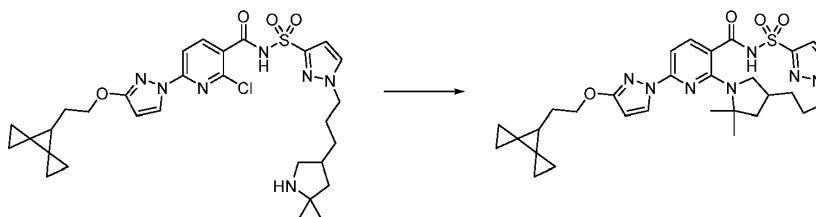
separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate pe cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (350 mg, 43%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,49 (m, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,81 (q, J = 6,6 Hz, 5H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,40 - 1,21 (m, 18H), 0,83 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 0,66 - 0,60 (m, 2H), 0,52 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 727,2919, găsit 728,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapa 10: 2-Cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (350 mg, 0,4806 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,527 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (2,192 g, 1,481 mL, 19,22 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil conținând o cantitate mică de metanol pentru solubilitate și s-au separat straturile. S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de o pompă cu vid înaintat dând 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (301,9 mg, 100%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,88 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 5H), 1,35 - 1,24 (m, 4H), 0,84 (t, J = 1,9 Hz, 4H), 0,63 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 0,51 (d, J = 1,1 Hz, 2H).

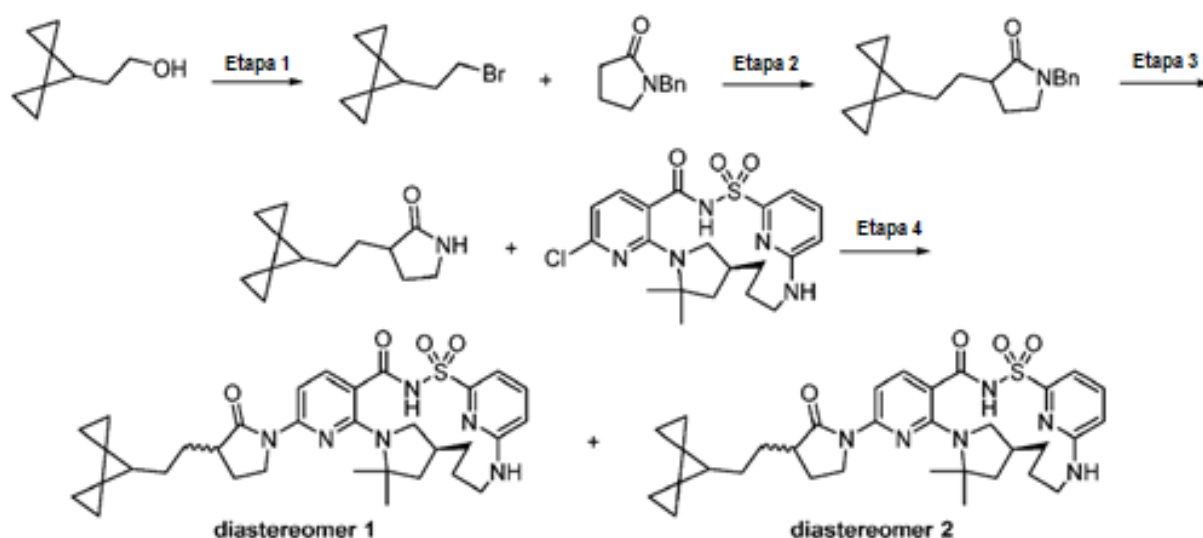
Etapa 11: 4-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12 -pentan-8,10,10-trionă (Compusul 176)



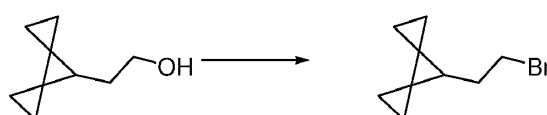
S-au combinat 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (310 mg, 0,4935 mmol), carbonatul de potasiu (341,1 mg, 2,468 mmol), fluorura de cesiu (112,8 mg, 0,7426 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (9,3 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei apoi amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate și apoi purificate pe cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca solid alb, 4-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-

pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4, 6,11(22),12-pentan-8,10,10-triona (Compusul 176) (117 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,15 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,76 (dd, $J = 11,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 5H), 0,85 (q, $J = 2,0$ Hz, 4H), 0,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 0,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 591,26276, găsit 592,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B).

Exemplul 47: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 177) și (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 178)

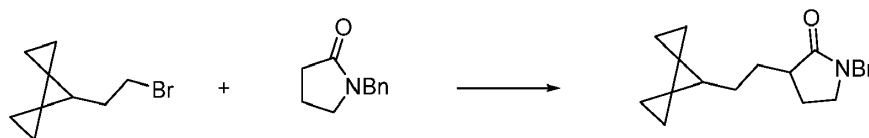


Etapa 1: 7-(2-Bromoetil)dispiro[2,0,2,1]heptan



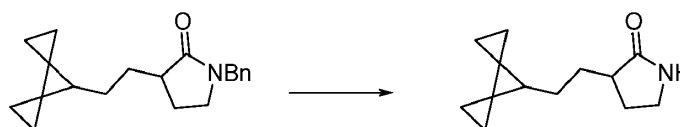
La o soluție agitată de trifenilfosfină (1,07 g, 4,080 mmol) în diclorometan anhidru (15 mL) sub atmosferă de azot la -15° s-a adăugat în picătură o soluție de brom molecular (0,22 mL, 4,271 mmol) în diclorometan (3 mL) timp de 10 min și la terminarea adăugării (soluție portocalie pal) amestecul a fost agitat 15 min suplimentare la -15°C . Amestecul a fost apoi răcit la -30°C și s-a adăugat în picătură o soluție de 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletanol (537 mg, 3,885 mmol) și piridină (330 μL , 4,080 mmol) în diclorometan (4 mL) timp de 5 min și la terminarea adăugării amestecul a fost încălzit la -5°C și agitată timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în pentan (350 mL) conducând la o masă de precipitat galben. Această suspensie a fost filtrată și filtratul a fost redus sub evaporare rotativă (250 mbar și baie cu apă la 30°C) pentru a da un solid alb. La acest solid s-a adăugat pentan și amestecul a fost sonicat scurt și filtrat. Concentrarea acestui filtrat a dat 7-(2-bromoetil)dispiro[2,0,2,1]heptan (634 mg, 81%) ca ulei galben pal care a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 0,91 - 0,78 (m, 4H), 0,66 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 3,6$ Hz, 2H), 0,50 (dddd, $J = 9,0, 4,9, 3,7, 0,9$ Hz, 2H).

Etapa 2: 1-Benzil-3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletil)pirolidin-2-onă



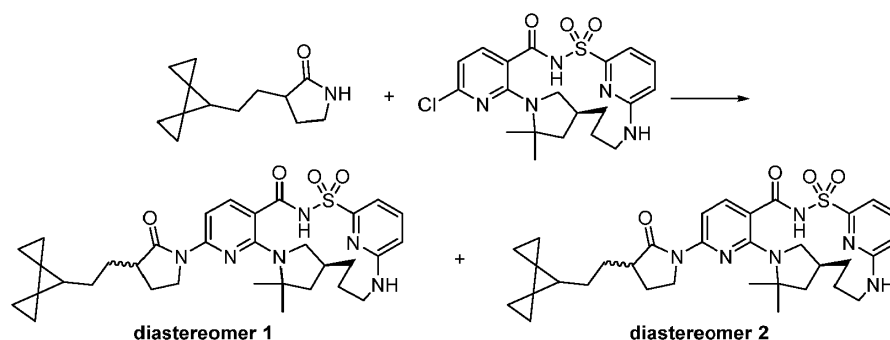
Un flacon de 100 mL cu trei gâturi a fost uscat cu un pistol termic sub vid și umplut cu azot. Flaconul a fost încărcat cu 1-benzilpirolidin-2-onă (0,46 mL, 2,875 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (5 mL). După răcire la -78°C , s-a adăugat o soluție de *n*-butillitiu (1,3 mL of 2,5 M, 3,250 mmol) (2,5 M în hexani) în picătură inducând formarea unei soluții portocalii. După agitare la -78°C timp de 20 min, s-a adăugat în picătură o soluție de 7-(2-bromoetil)dispiro[2,0,2,1]heptan (611 mg, 3,038 mmol) în tetrahidrofuran (1 mL). Amestecul a fost agitat în baia de răcire care a fost lăsată să se încălzească încet până la temperatura camerei. După 17 ore, amestecul a fost stins cu adăugarea de clorura de amoniu apoasă saturată (50 mL). Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 X 30 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Evaporarea solvenților a dat 1-benzil-3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletil)pirolidin-2-onă (352 mg, 41%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,38 - 7,17 (m, 5H), 4,45 (q, J = 14,7 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,42 (qd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (dq, J = 12,7, 8,4 Hz, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 2H), 0,88 - 0,71 (m, 4H), 0,68 - 0,55 (m, 2H), 0,51 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 295,1936, găsit 296,3 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletil)pirolidin-2-onă



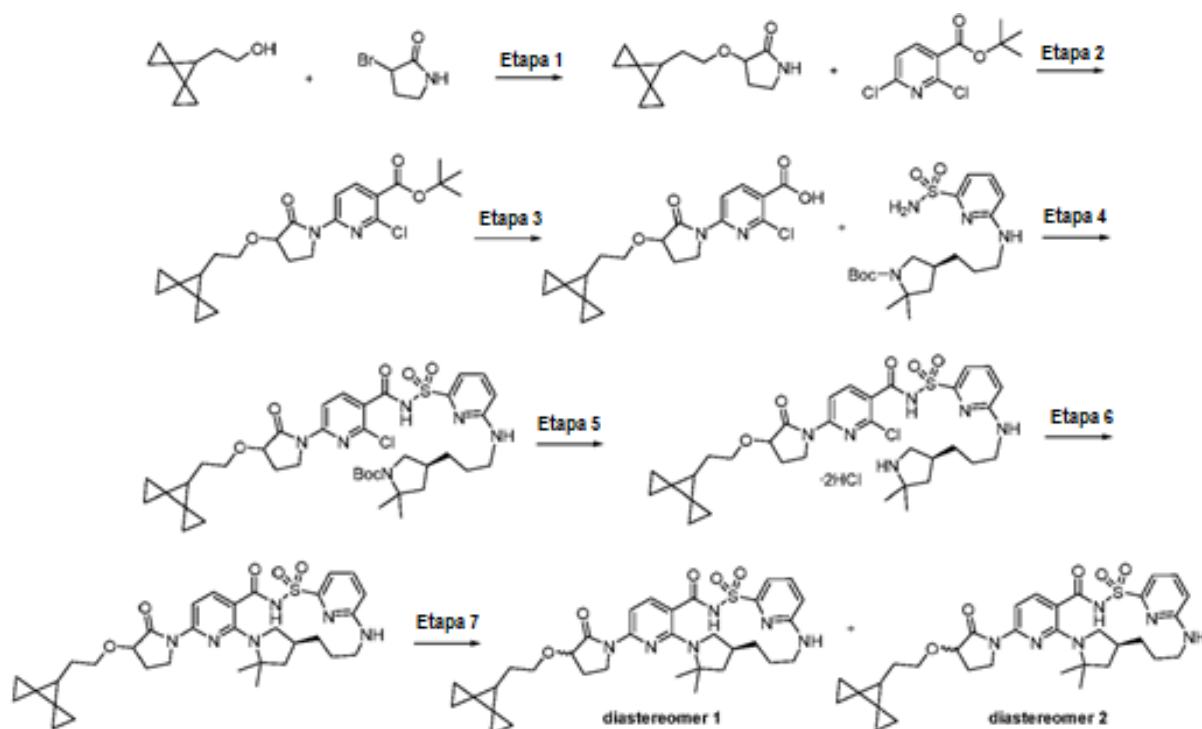
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 1-benzil-3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletil)pirolidin-2-onă (350 mg, 1,185 mmol), propilamină (4 mL) și 1,2-etandiamină (510 μL , 7,629 mmol). Amestecul a fost răcit la -20°C (temperatura externă a băii de răcire) și s-a adăugat litu (72 mg, 10,37 mmol) (sârmă, clătită scurt cu hexani, apoi tăiată proaspăt în piese mici). O culoare albastră s-a dezvoltat în jurul micilor piese de litu și apoi a dispărut repede. După 2 ore la -20°C , culoarea albastră a devenit permanentă. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de metanol (400 μL) la -20°C și apă (40 mL). După încălzire până la temperatura camerei, solidul alb în suspensie a fost filtrat, spălat cu apă și uscat scurt în aer (200 mg). Materialul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0 până la 15% în 30 min) în diclorometan dând 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletil)pirolidin-2-onă (173 mg, 71%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 5,69 (larg s, 1H), 3,41 - 3,24 (m, 2H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 1,88 (dddd, J = 13,4, 9,1, 7,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 4H), 0,67 - 0,59 (m, 2H), 0,51 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 205,14667, găsit 206,2 ($M+1$) $^{+}$; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC B).

Etapă 4: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 177) și (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 178)

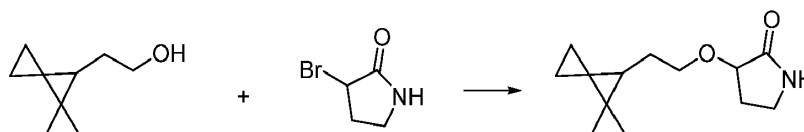


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (100 mg, 0,2222 mmol), 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-ilet)pirolidin-2-onă (47 mg, 0,2289 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,03495 mmol), Xantphos (19 mg, 0,03284 mmol), carbonat de cesiu (365 mg, 1,120 mmol) și dioxan anhidru (1,5 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de aproximativ 5 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 16 ore. Solventul organic a fost evaporat prin suflare de azot în fiolă. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (3 mL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1 până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificator. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporați. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Evaporarea solvenților a dat un reziduu care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Produsul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (2 mL) și purificat suplimentar prin HPLC Prep utilizând un gradient de 50 până la 99% timp de 15 min de acetonitril în apă (acid clorhidric ca modificator). Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporați. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Evaporarea solvenților a dat un amestec diastereomeric care a fost supus la separare SFC (ChiralCel OJ-H (250 X 10 mm), coloană de 5 μ m; fază mobilă 24% acetonitril/metanol (90:10, fără modificator), 76% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 24 mg/mL în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid (72:8:20); volum de injecție 70 μ L, 100 bar). Frațiunile pure de produs au fost combinate și solvenții au fost evaporați și reziduu triturat în diclorometan/hexani. Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,24,13]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 177) (6,3 mg, 9%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (larg s, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,91 (br dd, J = 25,4, 13,2 Hz, 1H), 3,74 (q, J = 9,0, 8,4 Hz, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,94 (br d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,22 (q, J = 9,0, 8,2 Hz, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,92 - 1,63 (m, 4H), 1,64 - 1,18 (m, 14H), 0,89 - 0,70 (m, 4H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,53 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 618,2988, găsit 619,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etil)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 178) (5,2 mg, 7%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (larg s, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,82 (q, J = 9,9, 8,9 Hz, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,93 (br d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,55 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 4H), 1,61 - 1,29 (m, 14H), 0,86 - 0,73 (m, 4H), 0,67 - 0,58 (m, 2H), 0,51 - 0,40 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 618,2988, găsit 619,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B).

Exemplul 48: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 179) și (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 180)

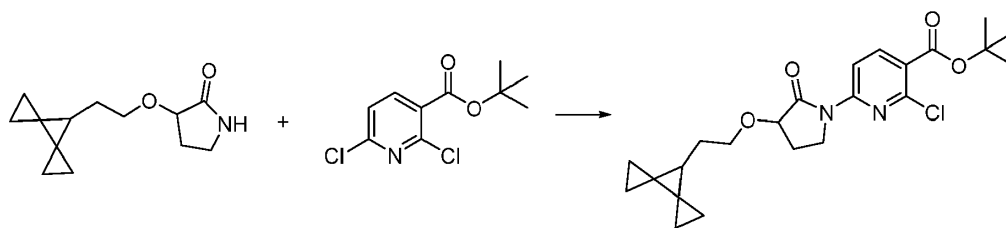


Etapa 1: 3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirolidin-2-onă



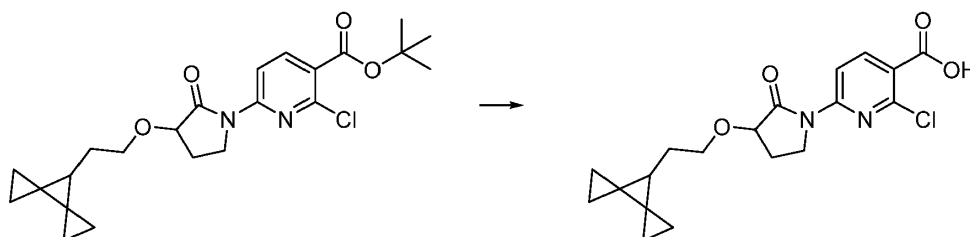
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletanol (502 mg de 65% g/g, 2,361 mmol) (conține 35% g/g de tetrahidrofuran rezidual), 3-bromopirolidin-2-onă (390 mg, 2,378 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (12 mL). Amestecul a fost răcit la -50°C apoi s-a adăugat [bis(trimetilsilil)amino]potasiu (10 mL de 0,5 M în toluen, 5,000 mmol) în picătură și amestecul a fost agitat la -50°C timp de 15-20 min, apoi într-o baie cu gheață la 0°C timp de 3 ore. Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei (amestec de reacție rozaliu). După 14 ore, amestecul a fost răcit la 0°C apoi s-a adăugat acid acetic glacial (210 μL , 3,693 mmol) la reacție dând o suspensie portocalie. S-au adăugat saramură (75 mL) și acetat de etil (75 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 X 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și solvenții evaporati. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0-15% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a furniza 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirolidin-2-ona dorită (399 mg, 76%) ca rășină portocalie pal care s-a solidificat încet. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,74 (larg s, 1H), 3,84 (dd, $J = 7,7, 7,1$ Hz, 1H), 3,71 (dt, $J = 9,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,44 (dt, $J = 9,3, 6,8$ Hz, 1H), 3,22 - 3,01 (m, 2H), 2,27 (dtd, $J = 12,8, 7,4, 3,7$ Hz, 1H), 1,78 (ddt, $J = 12,8, 8,4, 7,1$ Hz, 1H), 1,57 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 0,87 - 0,70 (m, 4H), 0,67 - 0,55 (m, 2H), 0,54 - 0,36 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 221,14159, găsit 222,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,35 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il] piridin-3-carboxilat de terț-butil



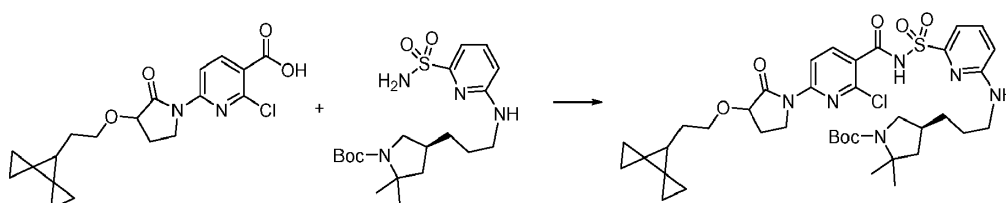
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (424 mg, 1,709 mmol) și 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirolidin-2-onă (376 mg, 1,699 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (4 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (724 mg, 5,239 mmol) (325 mesh) urmat de 1,4-diazabicciclo [2,2,2]octan (62 mg, 0,5527 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă sub azot. După 16 ore, reacția a fost stinsă cu adăugarea de apă (50 mL) și apoi extrasă cu acetat de etil (3 X 40 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și volatilele au fost evaporate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 50% în 30 min) în hexani. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții evaporati pentru a da 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (555 mg, 75%) ca rășină incoloră. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 8,8, 7,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,86 - 3,64 (m, 2H), 3,56 (dt, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,89 (dq, J = 12,5, 8,8 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,88 - 0,71 (m, 4H), 0,69 - 0,57 (m, 2H), 0,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 432,18158, găsit 433,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC B).

Etapă 3: Acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il] piridin-3-carboxilic



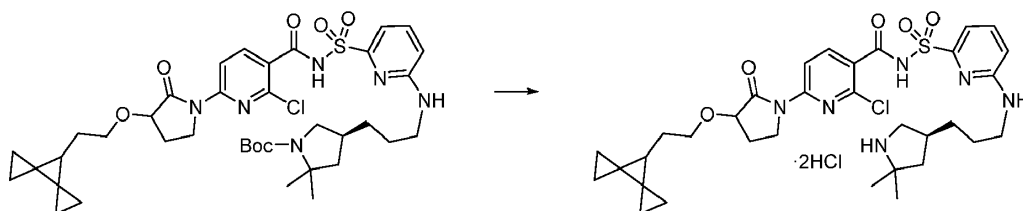
Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (533 mg, 1,231 mmol), diclorometan (5 mL) și acid trifluoroacetic (1,4 mL, 18,17 mmol) (culoare modificată repede în maro). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Reacția a fost diluată cu diclorometan și hexani și volatilele au fost evaporate sub presiune redusă. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și volatilele au fost evaporate (ciclu repetat de 3 ori) pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic (479 mg, randament 103%, puritate 93%) ca solid gri pal. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J = 11,2, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,63 (m, 2H), 3,56 (dt, J = 9,3, 6,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 1,89 (dq, J = 12,2, 8,6 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 0,93 - 0,69 (m, 4H), 0,69 - 0,56 (m, 2H), 0,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 376,119, găsit 377,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,83 min (Metodă LC B).

Etapă 4: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de tert-butyl



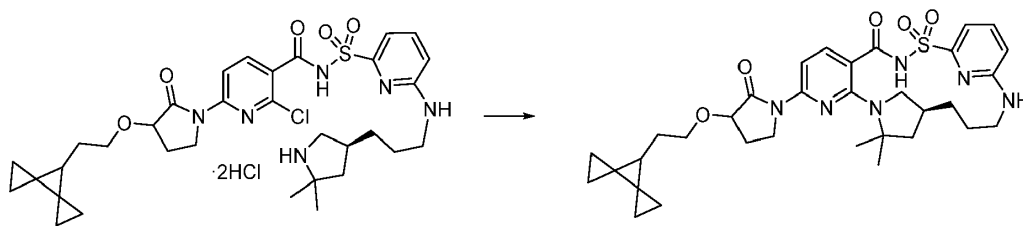
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic (475 mg, 1,261 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (8 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (225 mg, 1,388 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 2 ore. O altă cantitate de 150 mg de carbonil diimidazol a fost adăugată și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Într-un flacon separat de 20 mL, a fost preparată o soluție de (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (520 mg, 1,260 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (4 mL) sub o atmosferă de azot și ea a fost adăugată ulterior *prin* seringă în soluția ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,95 mL, 6,353 mmol) printr-o seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot peste noapte. După 18 ore, solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (30 mL) și apă (30 mL). S-a adăugat încet acid clorhidric apos (1,4 mL de 6 M, 8,400 mmol) (pH final = 5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă din nou cu acetat de etil (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După filtrarea și evaporarea solvenților, reziduul (1,34 g) a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani dând încă produs impur. Acest material a fost purificat suplimentar prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxopirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (449 mg, 46%) ca solid alb spumos. ESI-MS *m/z* calc. 770,3229, găsit 771,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC B).

Etapa 5: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



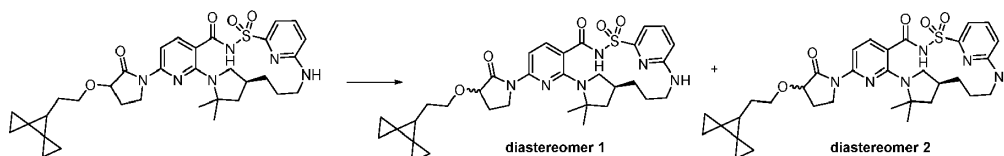
Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (440 mg, 0,5704 mmol), diclorometan (5 mL) și acid clorhidric (800 μ L de 4 M în dioxan, 3,200 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de aproape 3 ore. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporați. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (sare diclorhidrat) (453 mg, 107%) ca solid alb. Produsul a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,75 (larg s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,97 (td, *J* = 8,8, 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,56 (dt, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,49 - 2,25 (m, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,62 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,44 - 1,33 (m, 6H), 1,28 - 1,26 (m, 3H), 0,82 - 0,76 (m, 4H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,53 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 670,27045, găsit 671,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,65 min (Metodă LC B).

Etapa 6: (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



Un balon cu fund rotund de 50 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonyl]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (446 mg, 0,5993 mmol), NMP anhidru (25 mL), carbonat de potasiu anhidru (615 mg, 4,450 mmol) (325 mesh). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 150°C sub azot timp de 14 ore, apoi la 155°C timp de 3 ore, apoi la 160°C timp de 3,5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost turnat în apă rece (200 mL) și acidulat prin adăugare de acid clorhidric apos (1,5 mL de 6 M, 9,000 mmol) (spumare slabă). Solidul rezultat a fost filtrat și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și soluția tulbure rezultată a fost decantată pentru a separa apa rămasă și uscată pe sulfat de sodiu. După concentrare, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Evaporarea solvenților, urmată de triturarea în diclorometan/hexani și evaporarea solvenților au dat (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (198 mg, 52%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 634,29376, găsit 635,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,17 min (Metodă LC B).

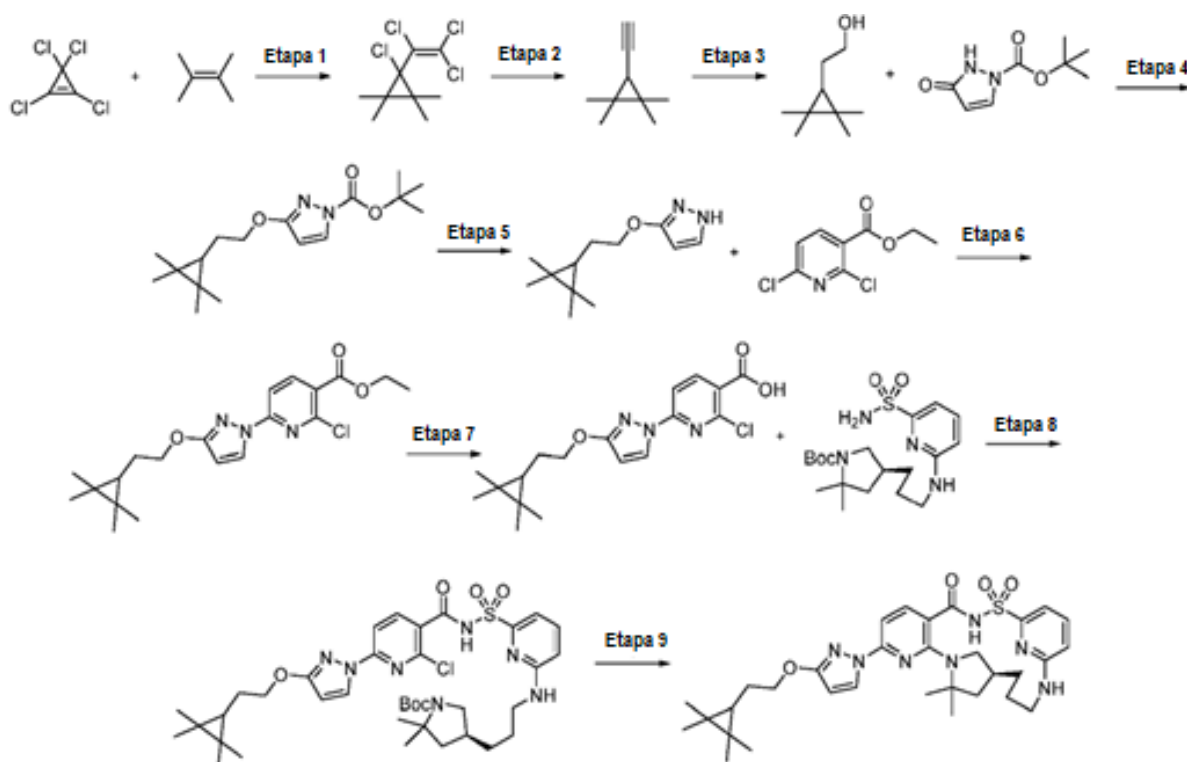
Etapă 7: (14*S*)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 179) și (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 180)



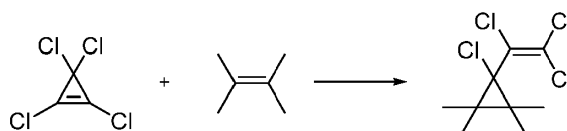
(14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (200 mg, 0,3088 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană ChiralPak OJ-H (250 X 10 mm) (dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 20% acetonitril/metanol (90:10)/80% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min [volum de injecție = 70 μ L de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid (85:9:6)] dând ca prim diastereomer care a eluat, (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 179) (86 mg, 43%, >98% ee) ca solid alb, ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, *J* = 10,9, 8,6, 3,2 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,79 (dt, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 3,70 (dt, *J* = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 3,55 (dt, *J* = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,40 (dtd, *J* = 12,3, 7,2, 2,9 Hz, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,82 (dd, *J* = 12,1, 5,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,62 (q, *J* = 6,7 Hz, 4H) (de fapt doi tripleți, 2 X 2H), 1,57 (s, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 0,84 - 0,77 (m, 4H), 0,67 - 0,57 (m, 2H), 0,50 - 0,41 (m, 2H); ESI-MS *m/z* calc. 634,29376, găsit 635,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC B); și ca al doilea diastereomer care a eluat, (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,

05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 180) (76 mg, 38%, >98% ee) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,61 (doi tripleți, 2 X 2H), 1,57 (s, 3H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 2H), 0,83 - 0,76 (m, 4H), 0,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 0,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H); ESI-MS m/z calc. 634,29376, găsit 635,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC B).

Exemplul 49: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 185)

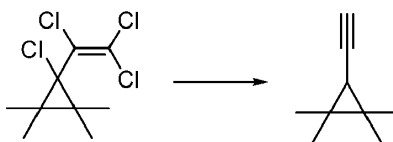


Etapa 1: 1-Cloro-2,2,3,3-tetrametil-1-(1,2,2-triclorovinil)ciclopropan



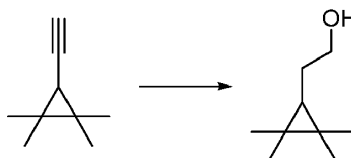
La o fiolă la microunde s-a adăugat 2,3-dimetilbut-2-enă (20,5 mL, 172,5 mmol) și 1,2,3,3-tetraclorociclopropenă (29,1 g, 163,6 mmol). Vasul de reacție a fost etanșat și încălzit la 155°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și transferată la un flacon. Reacția brută a fost supusă la o distilare balon în balon sub vid la 195°C pentru a furniza 1-cloro-2,2,3,3-tetrametil-1-(1,2,2-triclorovinil)ciclopropan (37,49 g, 87%) ca un lichid portocaliu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Etapa 2: 3-Etinil-1,1,2,2-tetrametil-ciclopropan



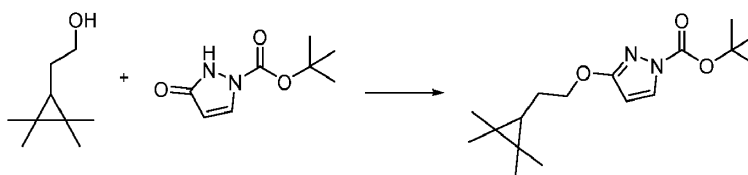
La un balon de 500 mL cu fund rotund s-au adăugat 1-cloro-2,2,3,3-tetrametil-1-(1,2,2-triclorovinil)ciclopropan (17,4 g, 66,41 mmol) și dietil eter (300 mL). Reacția a fost răcită la -78°C și reacția a fost agitată timp de 15 min. O soluție de *n*-butilitiu (118 mL de 2,5 M, 295,0 mmol) a fost adăugată în picătură în 30 min și a fost lăsat amestecul să se încălzească la temperatura camerei timp de 2 ore și a fost agitat suplimentar la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost răcită la -10°C și s-a adăugat în picătură apă (35 mL, 1,943 mol) și amestecul a fost lăsat să se agite și să se încălzească la temperatura camerei în 30 min. Reacția a fost extrasă cu eter, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* distilare la 80°C sub vid pentru a furniza 3-etinil-1,1,2,2-tetrametil-ciclopropan (6,059 g, 75%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 1,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 12H), 0,86 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

Etapa 3: 2-(2,2,3,3-Tetrametilciclopropil)etanol



La un balon uscat cu fund rotund s-au adăugat 3-etinil-1,1,2,2-tetrametil-ciclopropan (4,1 g, 33,55 mmol) și tetrahidrofuran (25 mL). Reacția a fost răcită într-o baie la -30°C timp de 5 min. S-a adăugat în picătură o soluție de bor în tetrahidrofuran (33,6 mL de 1 M, 33,60 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei în 30 min. Reacția a fost răcită la -10°C și s-a adăugat cu grijă hidroxid de sodiu (28,5 mL de 6 M, 171,0 mmol) urmat de peroxid de hidrogen (38 mL de 30% m/v, 335,1 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite timp de 30 min în timp ce a fost încălzită la temperatura camerei. Reacția a fost extrasă cu eter, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată pentru a furniza intermediarul aldehydă brută. La aldehyda brută s-a adăugat metanol (40 mL). Reacția a fost răcită la 0°C și s-a adăugat în porții borohidru de sodiu (2,54 g, 67,14 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite timp de 1 oră în timp ce a fost încălzită la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu o soluție de clorură de amoniu saturată și saramură și extrasă cu eter. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etanolul (1,800 g, 38%) ca un ulei. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,54 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,06 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 142,13577, găsit 143,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,49 min (Metodă LC B).

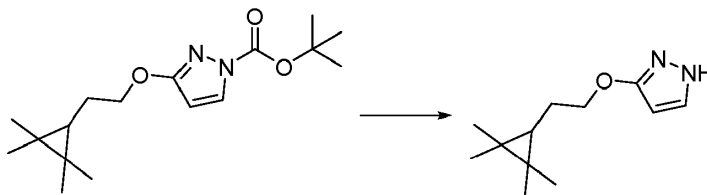
Etapa 4: 3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil]pirazole-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (884 mg, 4,799 mmol) și 2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etanol (650 mg, 4,570 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (1,26 g, 4,804 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (970 mg, 4,797 mmol) în picătură timp de 2 min la temperatura camerei (s-a observat exotermă). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vid* și s-a adăugat toluen (30 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte. Nu a fost observat nici un precipitat și amestecul a fost evaporat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% până la 50% acetat de etil în hexani) pentru a da 3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil]pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (700 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J =$

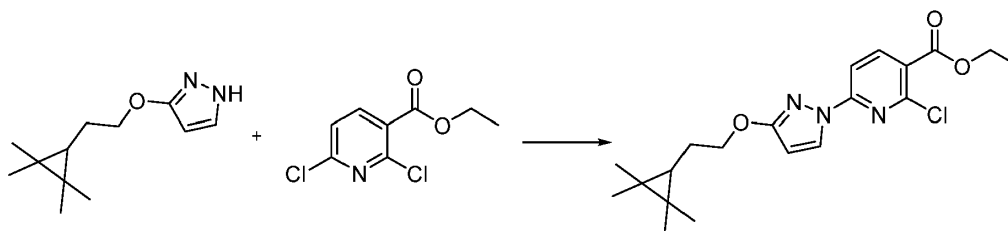
7,2 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,61 (s, 10H), 1,05 (s, 6H), 0,95 (s, 6H), 0,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 308,21, găsit 309,24 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,89 min (Metodă LC A).

Etapa 5: 3-[2-(2,2,3,3-Tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol



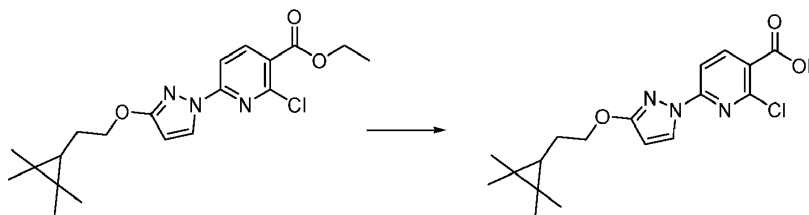
La o soluție de 3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (700 mg, 2,270 mmol) în metanol (7,0 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (2,35 mL de 2 M, 4,700 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Majoritatea metanolului a fost îndepărtată *in vid* și reziduul a fost diluat cu apă (14 mL) și acid clorhidric apos (4,5 mL de 1 M, 4,500 mmol). Amestecul a fost extras cu acetat de etil și faza organică spălată cu saramură, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* rezultând un ulei galben pal, 3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol (471 mg, 100%) care a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 208,15756, găsit 209,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,77 min (Metodă LC E).

Etapa 6: 2-Cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil



2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de etil (494 mg, 2,245 mmol), 3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil]-1H-pirazolul (471 mg, 2,261 mmol) și carbonatul de potasiu (373 mg, 2,699 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (10 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (50,5 mg, 0,4502 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (16 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de sodiu. Amestecul a fost filtrat și evaporat pentru a furniza ca un solid alburui, 2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de etil (800 mg, 91%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 391,16626, găsit 392,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC E).

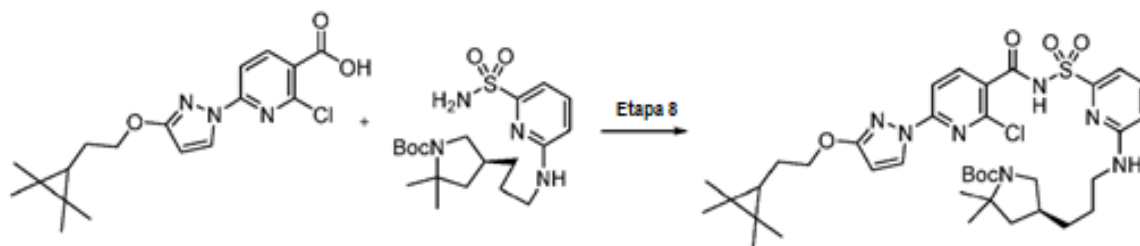
Etapa 7: Acid 2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de etil (800 mg, 2,041 mmol) în tetrahidrofuran (4,000 mL) și etanolul (1,600 mL) au fost tratate cu hidroxid de sodiu (2,0

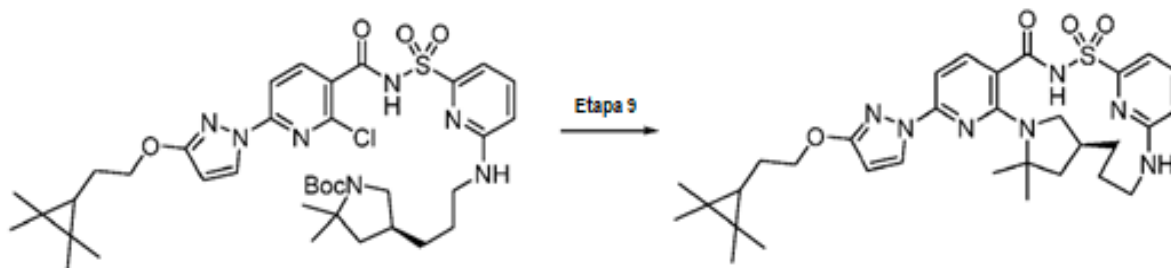
mL de 2 M, 4,000 mmol) și soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Majoritatea solventului a fost îndepărtată sub presiune redusă și soluția a fost acidulată prin adăugarea lentă de acid citric (8,0 mL de 10% m/v, 4,164 mmol) sub gheață rece. Suspensia groasă formată (~ pH = 3) a fost agitată în baia cu gheață timp de 1 oră, filtrată și spălat cu exces de apă. Solidul colectat a fost complet dizolvat în diclorometan, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat la sec utilizând toluen ca un azeotrop și uscat mai departe sub vid timp de 21 ore pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (710 mg, 96%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,56 (s, 1H), 8,52 - 8,29 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 6H), 0,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 363,13498, găsit 364,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,35 min (Metodă LC G).

Etapă 8: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (255 mg, 0,7009 mmol) și carbonil diimidazolul (125 mg, 0,7709 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (5,738 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. S-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (350 mg, 0,8484 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enăanhidră (275 μL , 1,839 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate sub presiune redusă apoi purificate *prin* cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (261 mg, 49%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 757,3388, găsit 758,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,43 min (Metodă LC G).

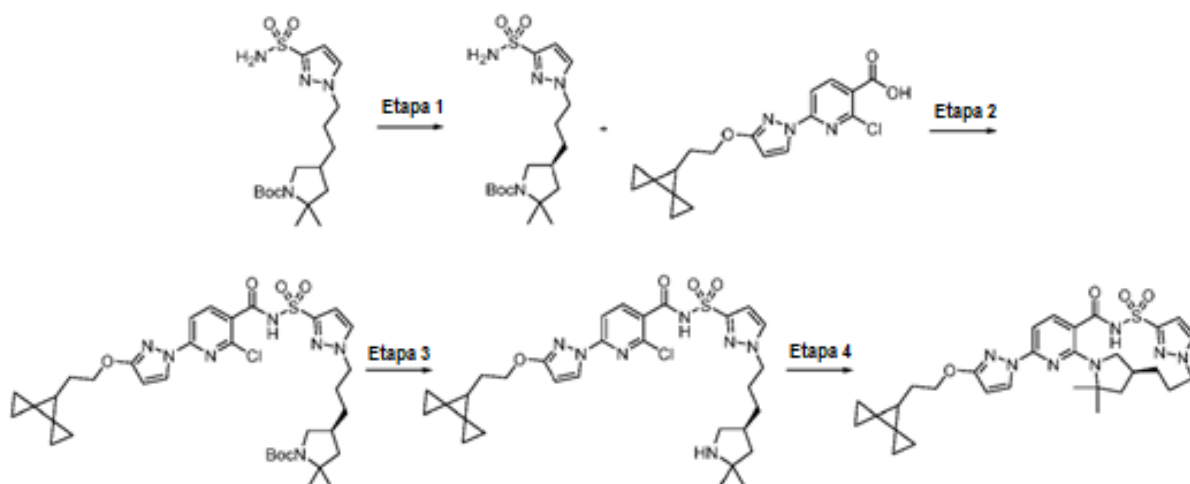
Etapă 9: (14S)-12,12-Dimetil-8-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 185)



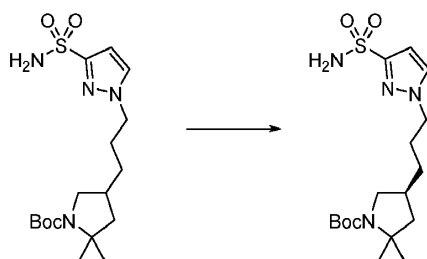
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul (115 mg, 0,1516 mmol), carbonatul de potasiu (125 mg, 0,9045 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (4 mL) au fost combinate într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 160°C și agitată timp de 72 ore. A fost răcită la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de

sodiu, și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 70% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburu (14S)-12,12-dimetil-8-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-triona (Compusul 185) (18,14 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,96 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,82 - 4,58 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 - 3,76 (m, 1H), 3,35 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,07 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,73 - 2,50 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 12,3, 7,9 Hz, 1H), 1,76 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,65 - 1,59 (m, 6H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,90 - 0,81 (m, 2H), 0,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,30975, găsit 622,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

Exemplul 50: Preparare de (18S)-4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14, 02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 187)

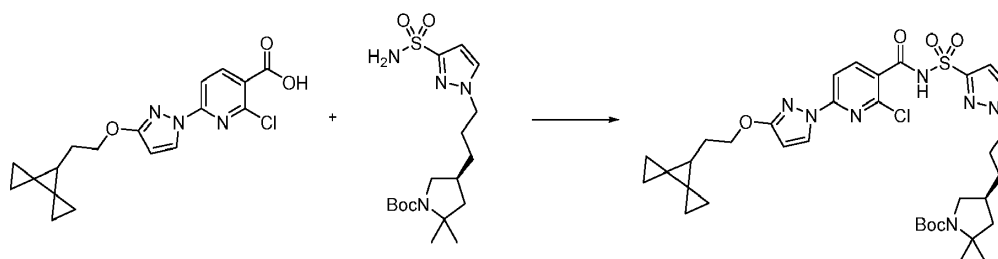


Etapa 1: (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



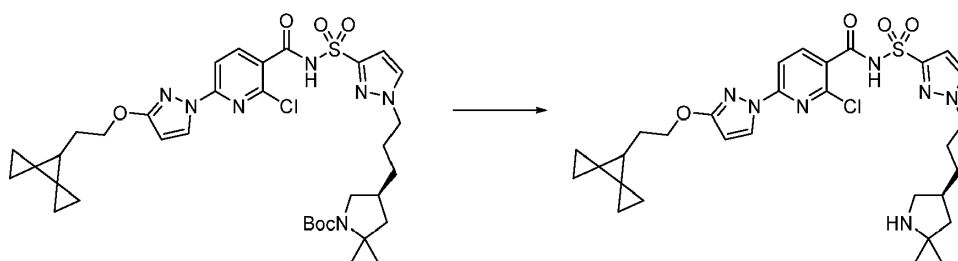
Se supune 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil racemic (3,24 g, 8,383 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak IG (coloană de 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 28% metanol/72% dioxid de carbon fază mobilă la 70mL/min timp de 14,0 min (volum de injecție = 500 μL de 32mg/mL soluție în metanol dând ca al doilea enantiomer care a eluat, (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,45 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,64 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 3H), 1,58 (s, 1H), 1,45 (d, J = 2,3 Hz, 9H), 1,40 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 1,27 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 386,19876, găsit 387,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,52 min (Metodă LC B).

Etapa 2: (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,35 g, 3,752 mmol) și carbonil diimidazolul (761,1 mg, 4,694 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran, spălat cu eter rece și uscat pe vid înaintat) au fost combinate în tetrahidrofuran (17,55 mL) și agitate timp de 50 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,45 g, 3,752 mmol) în tetrahidrofuran (6,75 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (2,857 g, 18,77 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a îndepărtat tetrahidrofuranul prin evaporare rotativă și s-a dizolvat în acetat de etil și spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată (1X), apoi saramură (1X), a fost uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275g eluând cu un gradient de la 50-100% acetonitril/apă. Produsul a eluat atât în fracțiunile pure cât și în fracțiunile amestecate cu acidul materiei prime. Fracțiuni pure au fost combinate, concentrate apoi partiționate între 6N acid clorhidric și acetat de etil. Straturile au fost separate, s-au spălat porțiunile apoase o dată mai mult cu acetat de etil apoi s-au combinat fazele organice, sa-u uscat (sulfat de sodiu), au fost filtrate și concentrate la un solid alb. Fracțiunile amestecate din cocloana cu fază inversă au fost combinate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost partiționat între 6N acid clorhidric și acetat de etil. S-au separat straturile, s-a spălat porțiunea apoasă o dată mai mult cu acetat de etil apoi s-au combinat fazele organice, au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un solid alb care a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275g eluând cu un gradient de la 50-100% acetonitril/apă. Fracțiunile pure au fost combinate, concentrate și adăugate la materialul pur din prima coloană pentru a da (4S)-4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,96 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,83 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,90 (p, J = 7,2 Hz, 5H), 1,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,35 - 1,29 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 0,87 - 0,82 (m, 4H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 727,2919, găsit 728,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

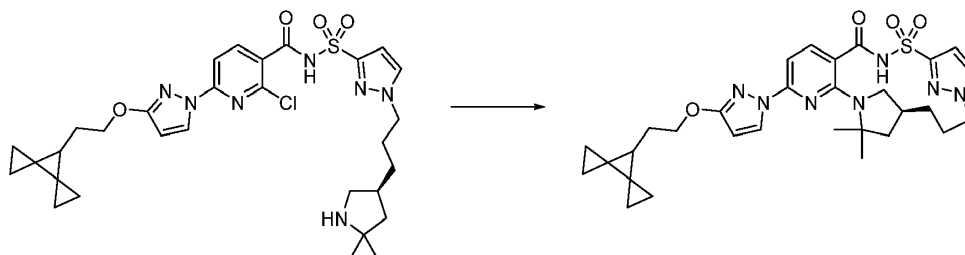
Etapă 3: 2-Cloro-N-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



(4S)-4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,96 g, 2,691 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (8,553 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (8,291 mL, 107,6 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil conținând unele cantități de metanol pentru solubilitate și s-au separat straturile. S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de o pompă de vid înaintat dând 2-cloro-N-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă.

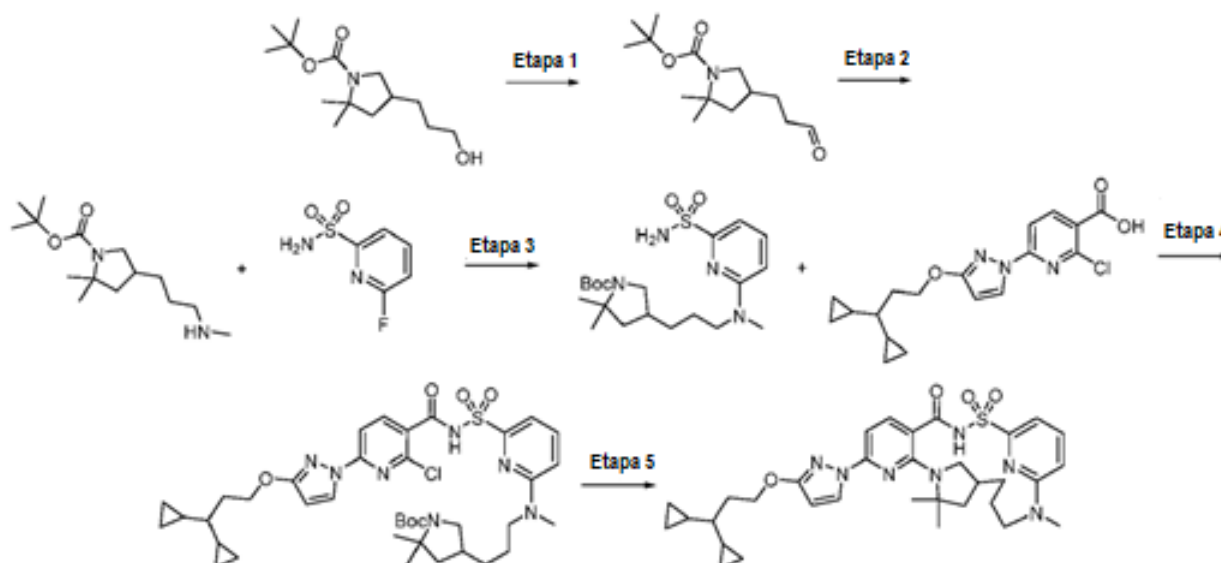
il]propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (1,84 g, 109%) ca solid galben. ESI-MS m/z calc. 627,23944, găsit 628,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

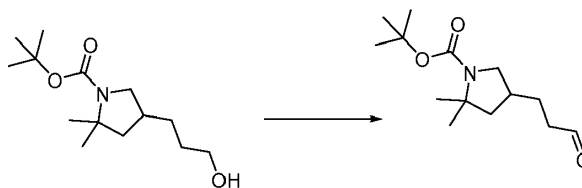
Etapă 4: (18S)-4-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 187)



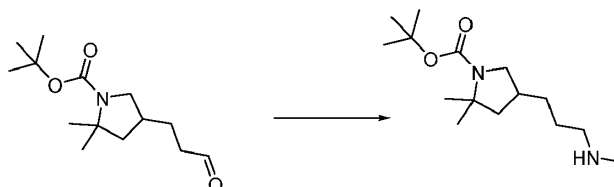
S-au combinat 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]pirazol-3-il] sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (1,69 g, 2,690 mmol), carbonatul de potasiu (1,859 g, 13,45 mmol), fluorura de cesiu (614,9 mg, 4,048 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (102,5 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 18 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate și apoi purificate pe cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca solid alb, (18S)-4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2, 4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-triona (Compusul 187) (1,14 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,69 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,21 (qd, J = 7,2, 6,6, 2,7 Hz, 3H), 4,13 (dd, J = 13,7, 11,3 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,47 - 1,43 (m, 1H), 1,33 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,82 (q, J = 2,6 Hz, 4H), 0,68 - 0,58 (m, 3H), 0,49 (dd, J = 7,8, 4,2 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 591,26276, găsit 592,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

Exemplul 51: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12, 18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 189)

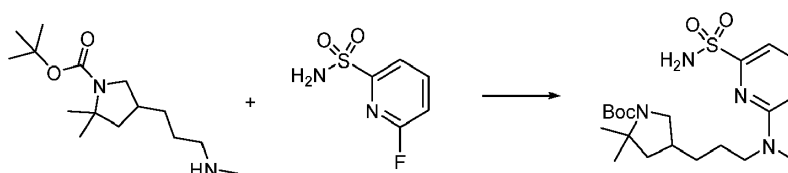


Etape 1: 2, 2-dimetil-4-(3-oxopropil) pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,0 g, 3,885 mmol) în diclorometan (25 mL) s-a adăugat încet periodinan Dess-Martin (2,0 g, 4,715 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. Amestecul eterogen de reacție rezultat a fost încălzit încet la temperatura camerei și agitat timp de 2 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost diluat cu dietil eter și filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat printr-un dop scurt de gel de siliciu utilizând un amestec 1:1 de hexani și eter pentru a da 2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (992 mg, 100%) ca ulei incolor, vâscos. ESI-MS m/z calc. 255,18344, găsit 256,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,64 min (Metodă LC A).

Etape 2: 2, 2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

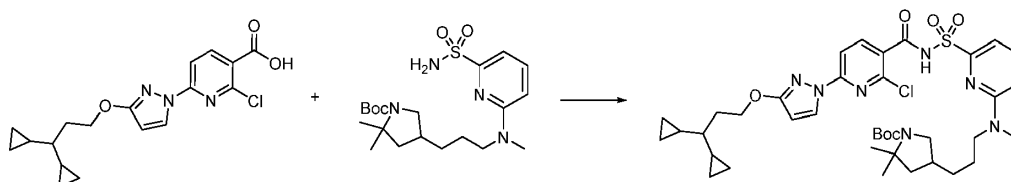
La o soluție de 2, 2-dimetil-4-(3-oxopropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (500 mg, 1,958 mmol) în diclorometan (10 mL) s-a adăugat acetat de sodiu (241 mg, 2,938 mmol) urmat de metilamină (1,2 mL of 2 M, 2,400 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și răcit la 0°C și s-a adăugat cianoborohidruură de sodiu (372 mg, 5,920 mmol) sub o atmosferă de azot. Amestecul eterogen de reacție a fost încălzit încet la temperatura camerei și agitat timp de 16 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras încet cu dietil eter. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Amestecul de reacție a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20-80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (154 mg, 29%) ca ulei vâscos. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,80 - 3,53 (m, 1H), 3,04 - 2,81 (m, 3H), 2,69 (q, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,45 (d, *J* = 10,5 Hz, 12H), 1,38 (s, 2H), 1,29 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 270,23074, găsit 271,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,47 min (Metodă LC A).

Etape 3: 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (154 mg, 0,5695 mmol) în dimetil sulfoxid (2 mL) s-a adăugat 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (103 mg, 0,5847 mmol) urmată de diizopropiletilamină (500 μL, 2,871 mmol). Flaconul a fost acoperit cu un sept și încălzit la 90°C sub azot (balon) într-o baie cu ulei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție de saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la

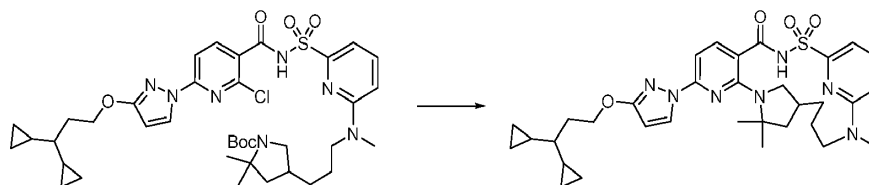
100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (141 mg, 58%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,65 (dd, $J = 8,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,53 (q, $J = 7,8, 7,4$ Hz, 3H), 3,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,09 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,88 (td, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 1H), 1,53 (dt, $J = 14,6, 7,4$ Hz, 2H), 1,36 (dd, $J = 15,0, 10,6$ Hz, 14H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,47 min (Metodă LC A).

Etapă 4: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-o fiolă de scintilație de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (141 mg, 0,3858 mmol) și carbonil diimidazolul (65 mg, 0,4009 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (134 mg, 0,3141 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (100 μL , 0,6687 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (158 mg, 65%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,98 - 5,91 (m, 1H), 4,42 (dt, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,18 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,79 (td, $J = 16,6, 14,4, 6,6$ Hz, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 0,67 (tdd, $J = 13,3, 6,7, 3,6$ Hz, 2H), 0,49 - 0,39 (m, 4H), 0,37 - 0,30 (m, 1H), 0,23 - 0,17 (m, 2H), 0,10 (dtd, $J = 9,4, 5,1, 4,5, 2,3$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 769,3388, găsit 770,45 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC A).

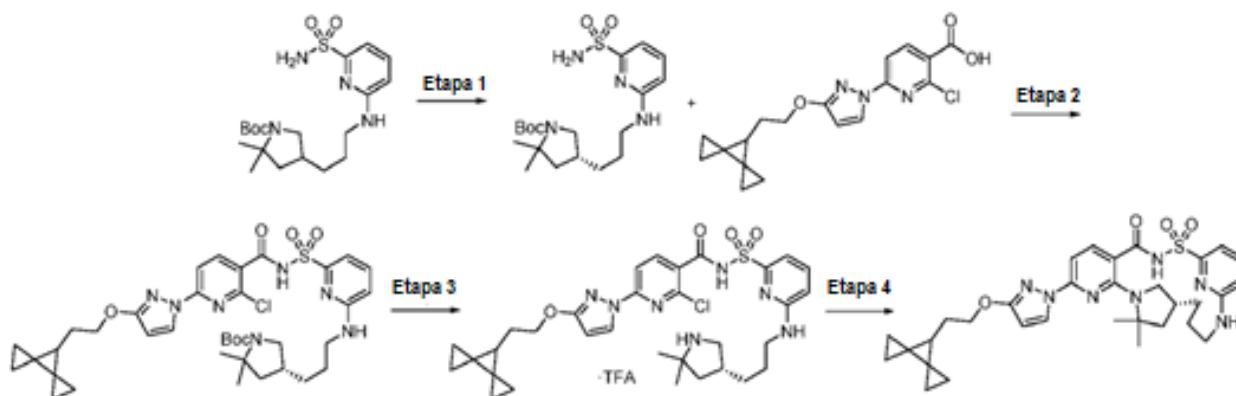
Etapă 5: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 189)



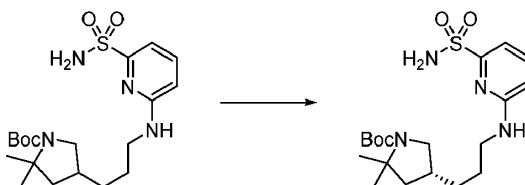
O soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (153 mg, 0,1986 mmol) în diclorometan (1,2 mL) și acid trifluoroacetic (150,0 μL , 1,960 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi îndepărtați sub vid. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost îndepărtat și uscat sub vid înaintat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (8 mL) și s-au adăugat site moleculare de 4Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (98 mg, 0,6451 mmol) și carbonat de potasiu (91 mg, 0,6584 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc

25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20-80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 189) (76 mg, 60%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,54 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,37 (dd, J = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,87 (d, J = 26,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 12,5, 9,1 Hz, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (dd, J = 12,5, 8,5 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 4H), 0,72 - 0,59 (m, 2H), 0,50 - 0,39 (m, 4H), 0,34 (ddd, J = 15,9, 9,0, 6,9 Hz, 1H), 0,23 - 0,16 (m, 2H), 0,15 - 0,07 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,30975, găsit 634,22 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,55 min (Metodă LC J).

Exemplul 52: Preparare de (14*R*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 194)

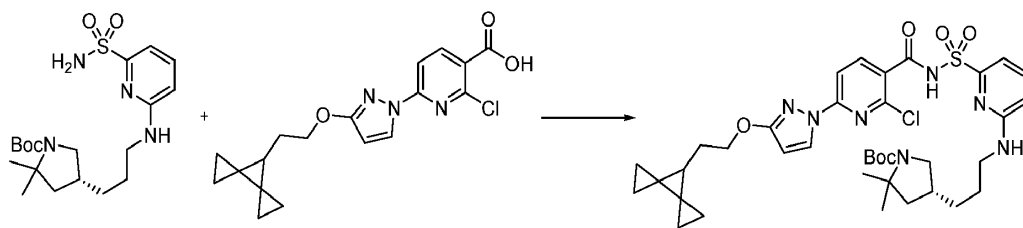


Etapa 1: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)aminol propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



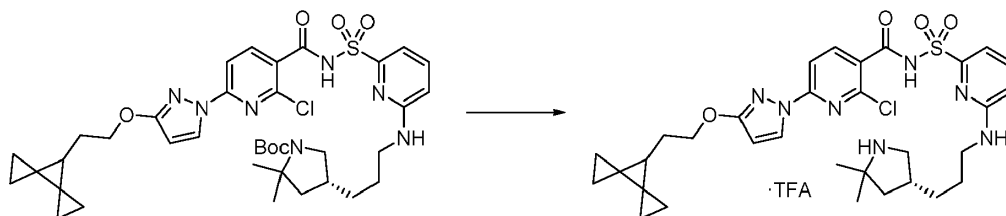
S-a supus 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil racemic (7 g, 16,97 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak IG (coloană de 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 40% metanol/60% dioxid de carbon fază mobilă la 70mL/min timp de 11,0 min (volum de injecție = 500 μL de 32mg/mL soluție în metanol dând ca al doilea enantiomer care a eluat, (4*R*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino] propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (3,167 g, 90%) ESI-MS m/z calc. 412,21442, găsit 413,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

Etapa 2: (4*R*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



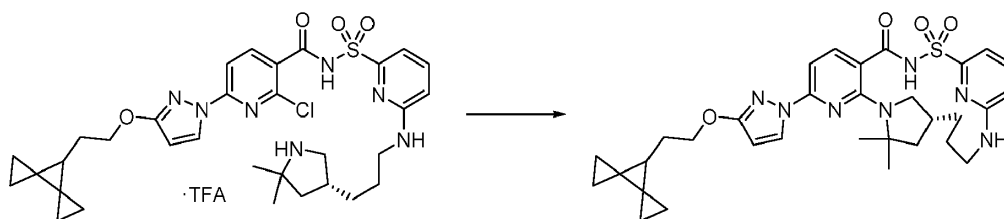
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (1,95 g, 5,420 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (1,03 g, 6,073 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. La acest amestec s-a adăugat (4*R*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,95 g, 4,301 mmol) în tetrahidrofuran (9 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (2,0 mL, 13,37 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (50 mL) și amestecul acidulat cu acid clorhidric (5 mL de 6 M, 30,00 mmol). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (200 mL) și faza organică separată. Faza organică a fost spălată cu saramură și fazele apoase combinate extrase înapoi cu 50 mL de acetat de etil. Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vid*. Produsul brut obținut a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275 g eluând cu 50-100% acetonitril/apă. Frațiunile produsului au fost colectate și concentrate *in vid* dând (4*R*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,73 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,38 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,01 (tt, J = 11,9, 6,5 Hz, 1H), 1,82 (q, J = 6,6 Hz, 3H), 1,49 (dt, J = 13,0, 6,9 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 11,6 Hz, 10H), 1,33 - 1,24 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 0,89 - 0,75 (m, 4H), 0,71 - 0,60 (m, 2H), 0,54 - 0,44 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 753,30756, găsit 754,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,69 min (Metodă LC D).

Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-[(3*R*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



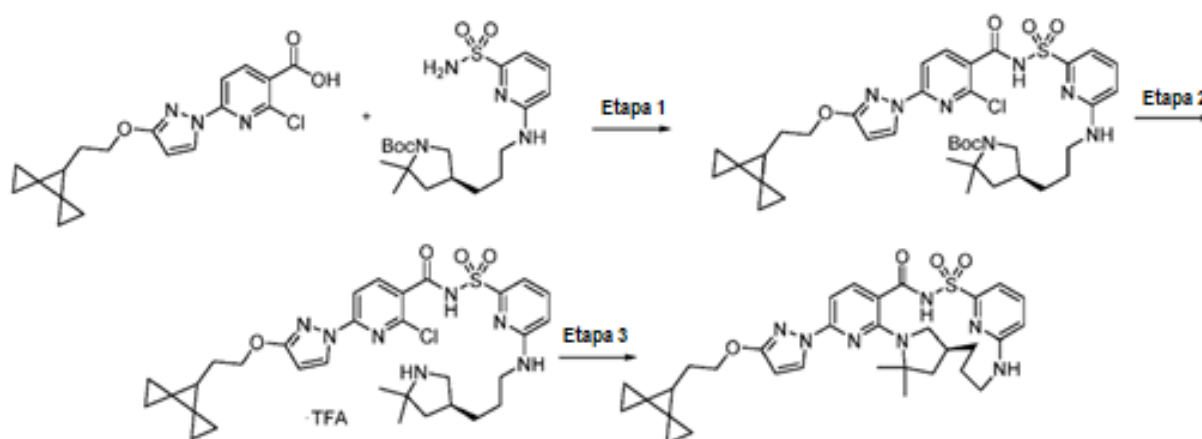
La o soluție de (4*R*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,73 g, 3,619 mmol) în diclorometan (15 mL) și toluen (5 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (3 mL, 38,94 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 48 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setată la 45°C rezultând un ulei gros galben. Uleiul a fost diluat cu toluen (20 mL) și solventul îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setate la 45°C dând 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*R*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (2,78 g, 100%) ca un ulei care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,11 (m, 5H), 6,75 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,36 (dt, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,25 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,93 (dd, J = 12,9, 7,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,48 (q, J = 7,2, 6,3 Hz, 4H), 1,34 (s, 5H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 0,89 - 0,75 (m, 4H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 653,2551, găsit 654,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC D).

Etapă 4: (14*R*)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 194)

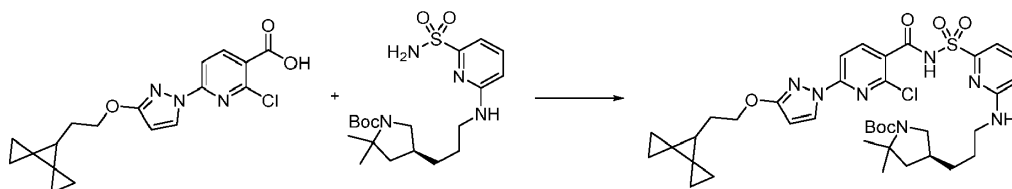


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*R*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (2,78 g, 3,619 mmol) în NMP (50 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (2,5 g, 18,09 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 135°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat la apă (150 mL). Amestecul a fost acidulat cu grijă cu acid clorhidric (7 mL de 6 M, 42,00 mmol) rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare utilizând un mediu fritat. Turta de filtru umedă a fost dizolvată în acetat de etil (200 mL), spălată cu 100 mL de saramură apoi concentrată *in vid*. Produsul brut a fost diluat cu acetonitril și cromatografiat pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 250 g eluând cu 50-100% apă/acetonitril rezultând o spumă care a fost uscată într-un cuptor *in vid* la 45°C timp de 48 ore dând (14*R*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 194) (1,3 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,21 (td, *J* = 6,6, 1,4 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,31 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,89 - 0,78 (m, 4H), 0,70 - 0,61 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 617,27844, găsit 618,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 3,38 min (Metodă LC D).

Exemplul 53: Preparare de (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 195)

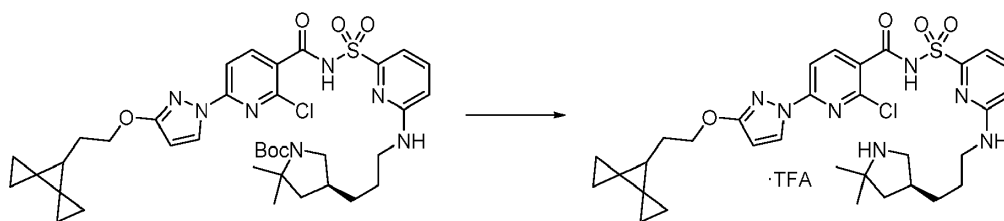


Etapă 1: (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



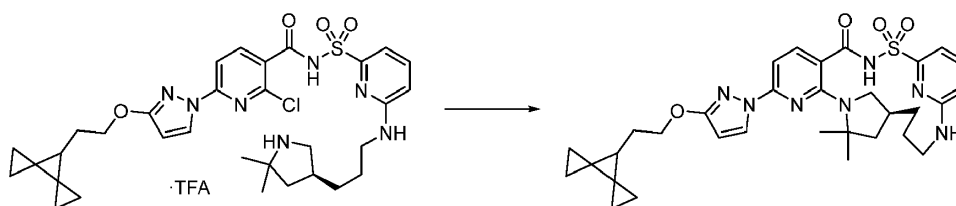
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (5,2 g, 14,45 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (2,8 g, 16,51 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. La acest amestec s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (6,0 g, 14,54 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (6,5 mL, 43,47 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (150 mL) și amestecul acidulat cu acid clorhidric apos (15 mL de 6 M, 90,00 mmol). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (300 mL) și faza organică separată. Faza organică a fost spălată cu saramură, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe Celite și concentrată *in vid* rezultând un precipitat alb. Precipitatul a fost suspendat cu acetonitril și solidele colectate prin filtrare utilizând un mediu sticlă fritată și spălate cu acetonitril. Filtratul a fost concentrat *in vid* rezultând un ulei galben. Uleiul brut a fost diluat cu acetonitril și o oarecare cantitate de *N*-metil-2-pirolidonă și cromatografiat pe o coloană C₁₈ cu fază inversă de 415 g eluând cu 50% - 100% acetonitril în apă dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (4,5 g, 41%). ESI-MS *m/z* calc. 753,30756, găsit 754,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,79 min (Metodă LC D).

Etapă 2: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



La o soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat (5,9 g, 7,821 mmol) în dicloromethan (30 mL) și toluen (15 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (6,0 mL, 77,88 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 18 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setată la 45°C rezultând un ulei gros, galben. Uleiul a fost diluat cu toluen (125 mL) și solventul îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setate la 45°C. Uleiul a fost diluat cu toluen și solventul îndepărtat *in vid* rezultând un ulei galben gros, vâscos, 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (6,0 g, 100%) care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 653,2551, găsit 654,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,6 min (Metodă LC B).

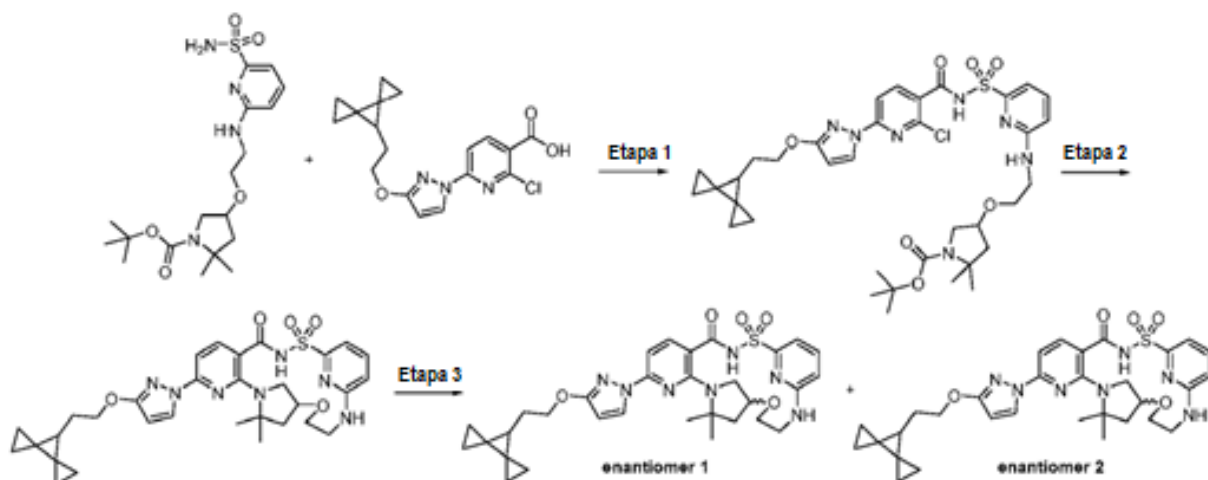
Etapă 3: (14S)-8-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 195)



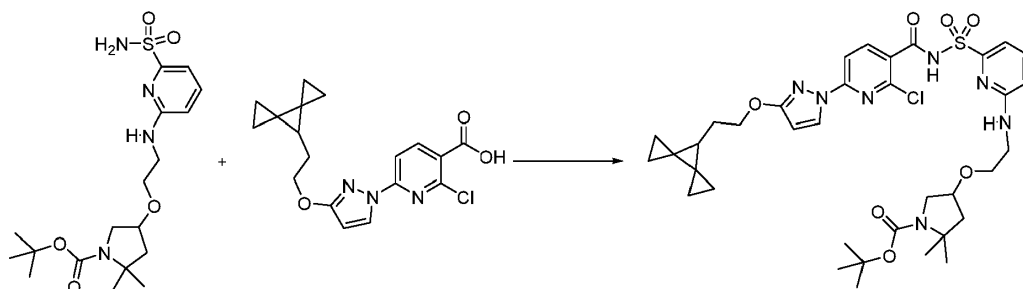
La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (6,0 g, 7,810 mmol) în NMP (140 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (5,3 g, 38,35 mmol). Amestecul a fost purtat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost apoi încălzit la 150°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat în apă (300 mL) rezultând un precipitat solid alburiu. Amestecul a fost acidulat cu grijă cu acid clorhidric apos (12 mL de 6 M, 72,00 mmol) rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare utilizând un mediu de sticlă fritată. Turta de filtru umedă a fost dizolvată în acetat de etil (500 mL) și spălată cu 200 mL de saramură. Faza apoasă a fost puțin tulbure astfel că a fost acidulată cu o cantitate mică de 6N acid clorhidric și a revenit la faza organică. Faza apoasă a fost separată și faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată *in vid* rezultând un ulei galben deschis. Acest produs brut a fost diluat cu acetonitril și cromatografiat pe o coloană cu faza inversă C₁₈ de 415 g eluând cu 50% - 100% acetonitril în apă. Produsul a fost izolat ca spumă de culoare crem. Spuma a fost uscată *in vid* la 45°C timp de 48 ore dând (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (Compusul 195) (3,32 g, 68%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,21 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,31 (q, J = 12,2 Hz, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 4H), 0,69 - 0,61 (m, 2H), 0,53 - 0,45 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 617,27844, găsit 618,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 10,29 min (Metodă LC F).

Sărurile de Ca²⁺, Na⁺, și K⁺ ale Compusului 195 au fost făcute prin amestecarea Compusului 195 cu Ca(OCH₃)₂, Na(OCH₃), și respectiv KOH: amestecarea Compusului 195 (1g) și Ca(OCH₃)₂ (83 mg) în metanol (65 mL) la temperatura camerei timp de 30 minute și apoi la 65°C timp de 30 minute; amestecarea Compusului 195 (0,6 g (1 mMol)) în MeOH (40 mL) cu 25 g% Na(OCH₃) în MeOH (250 mL (1 echivalent molar)) la 60°C timp de 20 minute; și amestecarea Compusului 195 (0,6 g) în acetonă (11 mL) cu 1N KOH (1 echivalent molar) la 50°C timp de 1 oră. După filtrarea soluțiilor fierbinți rezultate, filtratele au fost evaporate până la uscare pentru a obține sărurile amorfe dorite, respectiv (datele PXRD nu sunt prezentate).

Exemplul 54: Preparare de 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 196) și 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 197)

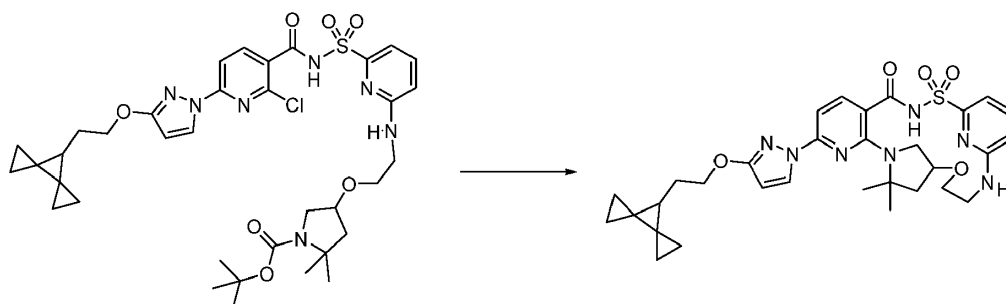


Etapa 1: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terf*-butil



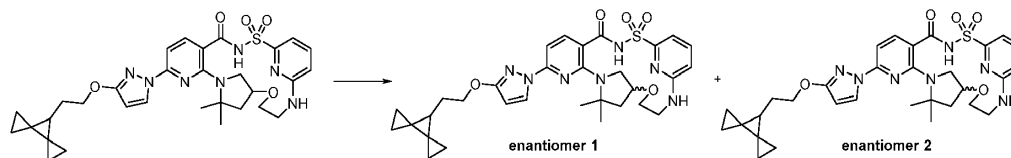
Acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (412 mg, 1,145 mmol) și carbonil diimidazolul (185,7 mg, 1,145 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (10,47 mL) și agitate timp de 60 min la 50°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (431,5 mg, 1,041 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (400,7 mg, 393,6 μ L, 2,632 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă 1 M de acid citric, urmată de sare. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (452 mg, 57%). ESI-MS m/z calc. 755,2868, găsit 756,41 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 8-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 188)



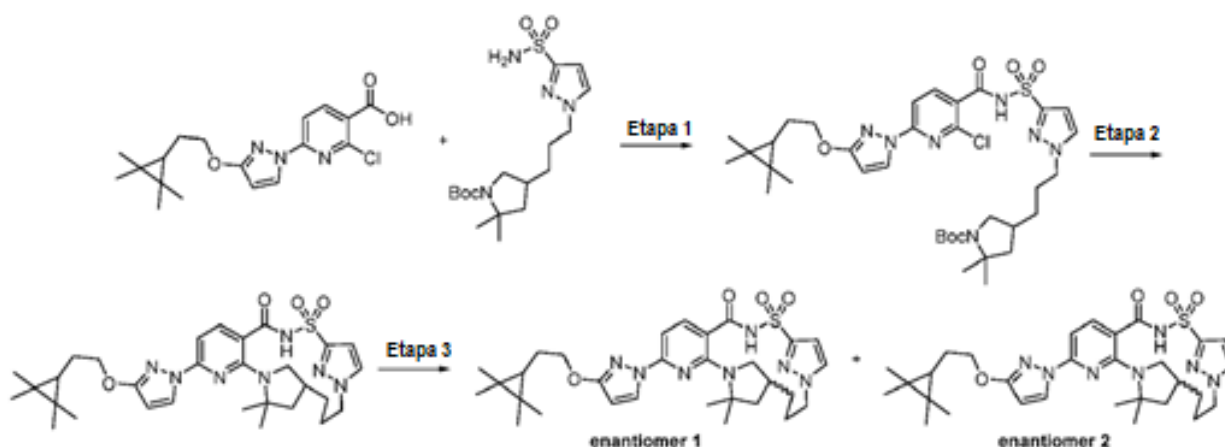
4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (410 mg, 0,5421 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (6 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (800 μ L, 10,38 mmol). Soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Soluția de reacție a fost concentrată *in vacuo* la sec sub presiune redusă dând un reziduu. Acest reziduu combinat și carbonatul de potasiu (450 mg, 3,256 mmol), fluorura de cesiu (105 mg, 0,6912 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (5 mL) dintr-o fiolă, au fost purjate cu azot, acoperite, încălzite la 140°C și agitate timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă (Coloană C₁₈, 30% până la 99% acetonitril (fără modificator) în apă (5 mM acid clorhidric) în 30 min) pentru a da un solid alb, 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 188) (330 mg, 97%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,55 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,07 (dd, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 1,81 (q, J = 6,6 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,94 - 0,75 (m, 4H), 0,64 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 2H), 0,50 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,2577, găsit 620,33 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 8-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 196) și 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 197)

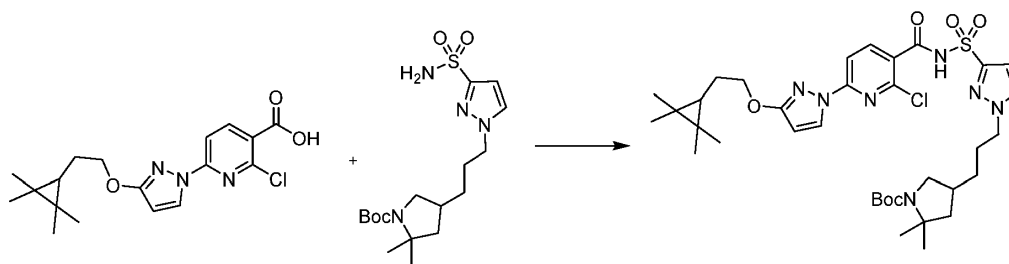


Compusul 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă racemică (Compusul 188) (320 mg, 0,5112 mmol) a fost supus la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 X 2,1mm), 3 μ m; 35°C fază mobilă: 30% acetonitril:metanol (90:10), 70% dioxid de carbon. Primul enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 196) (63 mg, 39%). ESI-MS m/z calc. 619,2577, găsit 620,33 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 197) (62 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,08 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 1,81 (q, J = 6,5 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 9,4 Hz, 6H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,96 - 0,78 (m, 4H), 0,72 - 0,57 (m, 2H), 0,57 - 0,42 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,2577, găsit 620,33 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC B).

Exemplul 55: Preparare de 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclo propil) etoxi]-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetra ciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 206) și 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetra-ciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 207)

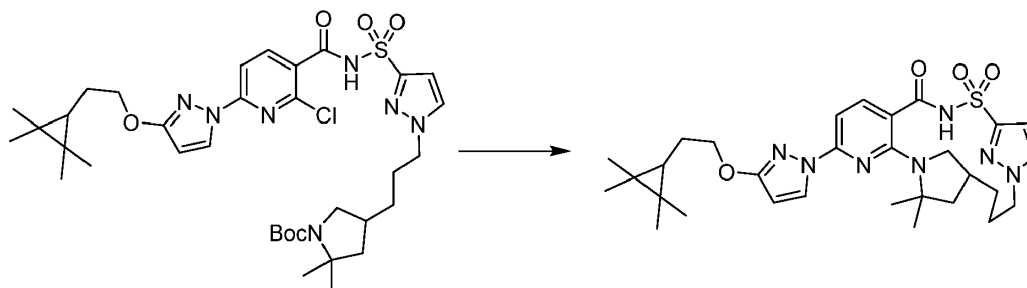


Etapa 1: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



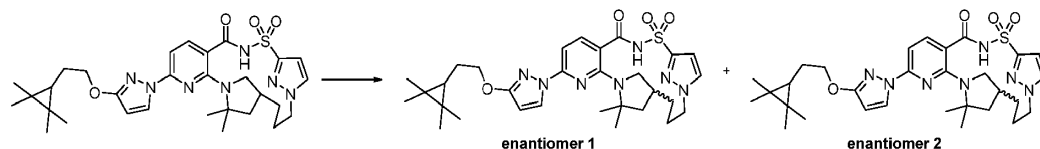
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (350 mg, 0,9620 mmol) și carbonil diimidazolul (188 mg, 1,159 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (8,0 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (446 mg, 1,154 mmol) urmat de 1,8-diazabiclo[5,4,0]undec-7-enă anhidră (360 μ L, 2,407 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min, urmată de încălzire până la 40°C timp de 20 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate și apoi purificate *prin* cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani urmat de o a doua coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 15% metanol în diclorometan pentru a da 4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (360 mg, 51%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 731,3232, găsit 732,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC G).

Etapă 2: 20,20-Dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il]-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 198)



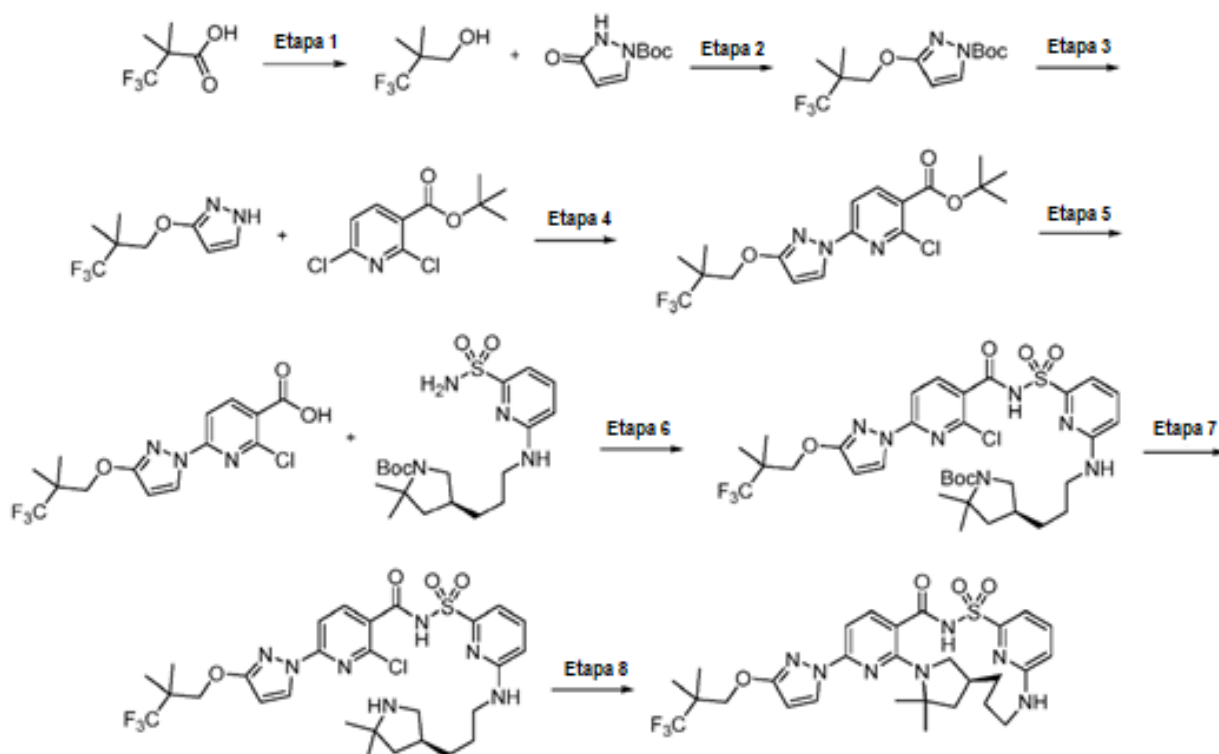
4-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (360 mg, 0,4916 mmol), carbonatul de potasiu (400 mg, 2,894 mmol), sitele moleculare de 3 Å și NMP (10 mL) au fost adăugate la o fiolă de 20 mL la microunde purjată cu azot, acoperită, încălzită la 160°C și agitată timp de 96 ore. Vasul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost filtrat și filtratul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 90% acetat de etil în hexani pentru a da 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil-1H-pirazol-1-il]-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 198) (59,7 mg, 20%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 4,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,76 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 15,2 Hz, 6H), 1,47 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,10 - 1,05 (m, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,91 - 0,75 (m, 2H), 0,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 595,29407, găsit 596,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC E).

Etapă 3: 20,20-Dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 206) și 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 207)

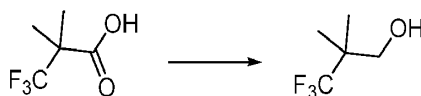


20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (Compusul 198) (45,4 mg, 0,07544 mmol) a fost separată prin cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 32% acetonitril:metanol (90:10; fără modificator)/68% dioxid de carbon fază mobilă la 0,5mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 206) (18,9 mg, 84%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 595,29407, găsit 596,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC E). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-{3-[2-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)etoxil-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 207) (19,2 mg, 85%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 5,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,76 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,47 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,92 - 0,71 (m, 2H), 0,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 595,29407, găsit 596,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC E).

Exemplul 56: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 208)

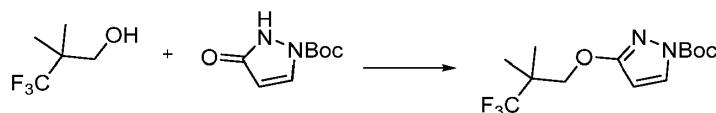


Etapa 1: 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol



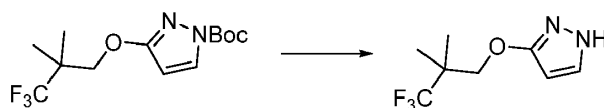
Un balon cu fund rotund de 1 L, cu 3 gâturi a fost echipat cu un agitator mecanic, o baie de răcire, o pâlnie de adăugare și o sondă de temperatură J-Kem. Vasul a fost încărcat cu granule de hidruură de litiu aluminiu (6,3 g, 0,1665 mol) sub o atmosferă de azot. Vasul a fost apoi încărcat cu tetrahidrofuran (200 mL) sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 0,5 ore pentru a permite dizolvarea granulelor. Baia de răcire a fost apoi încărcată cu gheață zdrobită în apă și temperatura reacției a fost scăzută la 0°C. Pâlnia de adăugare a fost încărcată cu o soluție de acid 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propanoic (20 g, 0,1281 mol) în tetrahidrofuran (60 mL) și soluția clară galben pal a fost adăugată în picătură timp de 1 oră. După finalizarea adăugării, amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei și agitarea a continuat timp de 24 ore. Suspensia a fost răcită la 0°C utilizând o baie cu gheață și apoi stinsă prin adăugarea foarte lentă și în picătură de apă (6,3 mL), urmată de soluție de hidroxid de sodiu (15% greutate; 6,3 mL) și apoi în final cu apă (18,9 mL). Temperatura de reacție a suspensiei albe rezultate a fost înregistrată la 5°C. Suspensia a fost agitată la ~5°C timp de 30 min și apoi filtrată printr-un strat de celite de 20 mm. Turta de filtru a fost spălată cu tetrahidrofuran (2 X 100 mL). Filtratul a fost uscat pe sulfat de sodiu (150 g) și apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un ulei clar, incolor (15 g) conținând un amestec de produs 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol în tetrahidrofuran (73% din greutatea produsului (10,95 g) și 27% g tetrahidrofuran după cum s-a determinat prin ¹H-RMN). Distilatul din evaporarea rotativă a fost distilat la presiune atmosferică utilizând o coloană Vigreux de 30 cm pentru a furniza 8,75 g dintr-un reziduu conținând 60% din greutate tetrahidrofuran și 40% din greutate produs (3,5 g). Aceste amestecuri ale produsului în tetrahidrofuran au fost combinate dând 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (14,45 g din 61% g în tetrahidrofuran, randament 79%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 4,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 0,9 Hz, 6H).

Etapa 2: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



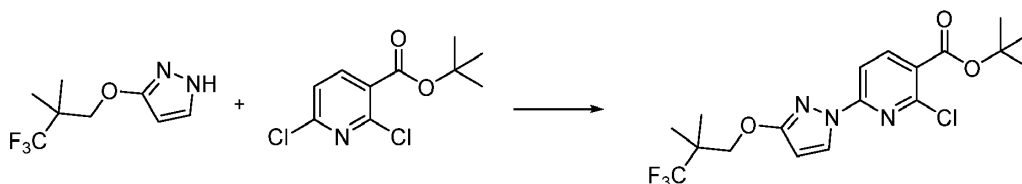
Un amestec de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (10 g, 70,36 mmol) și 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (12,96 g, 70,36 mmol) în toluen (130 mL) a fost tratat cu trifenilfosfină (20,30 g, 77,40 mmol) urmată de *N*-izopropoxycarboniliminocarbamat de izopropil (14,99 mL, 77,40 mmol) și amestecul a fost agitat la 110°C timp de 16 ore. Soluția galbenă a fost concentrată sub presiune redusă, diluată cu heptan (100 mL) și oxidul de trifenilfosfină precipitat a fost îndepărtat prin filtrare și spălat cu heptan/toluen 4:1 (100 mL). Filtratul galben a fost evaporat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu un gradient liniar de acetat de etil în hexan (0-40%) pentru a da 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (12,3 g, 57%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,21 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 308,13477, găsit 309,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 3-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol



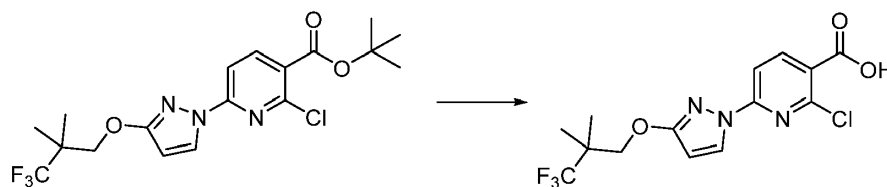
3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (13,5 g, 43,79 mmol) a fost tratat cu 4 M acid clorhidric în dioxan (54,75 mL, 219,0 mmol) și amestecul a fost agitat la 45°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost evaporat la sec și reziduul a fost extras cu 1 M hidroxid de sodiu apos (100 mL) și metil eter de *tert*-butil (100 mL), spălat cu saramură (50 mL) și extras cu metil eter de *tert*-butil (50 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (9,0 g, 96%) ca un solid ceros alburiu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,69 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,19 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 208,08235, găsit 209,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,22 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



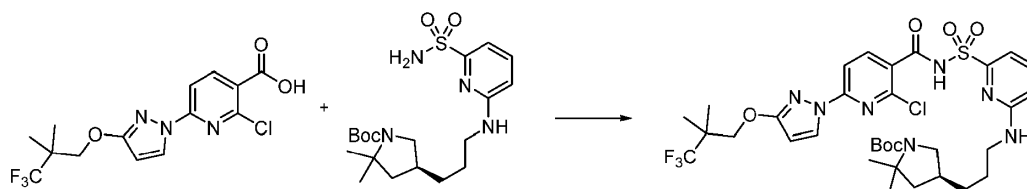
La o soluție de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat (10,4 g, 41,9 mmol) și 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (9,0 g, 41,93 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (110 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (7,53 g, 54,5 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (706 mg, 6,29 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Suspensia crem a fost răcită într-o baie cu apă rece și s-a adăugat încet apă rece (130 mL). Suspensia groasă a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, filtrată și spălată cu apă pentru a da 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (17,6 g, 99%) ca un solid alburiu după uscarea sub vid. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,24 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 419,12234, găsit 420,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC B).

Etapă 5: Acid 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



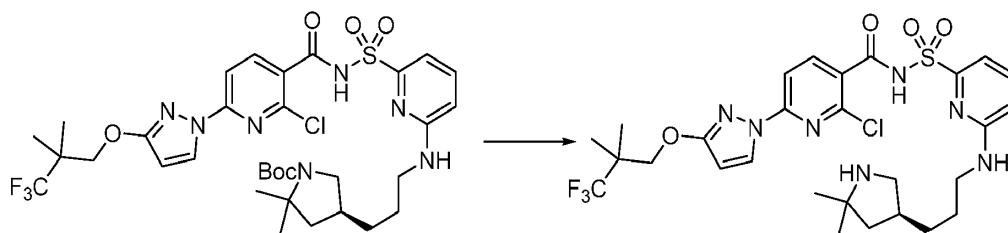
2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (17,6 g, 40,25 mmol) a fost suspendat în izopropanol (85 mL) tratat cu acid clorhidric (34 mL of 6 M, 201 mmol) și încălzit la reflux timp de 3 ore (ajuns aproape complet în soluție la reflux și a început să precipite din nou). Suspensia a fost diluată cu apă (51 mL) la reflux și lăsată să se răcească la temperatura camerei în timp ce a fost agitată timp de 2,5 ore. Solidul a fost colectat prin filtrare, spălat cu izopropanol/apă 1:1 (50 mL), apă suplimentară și uscat într-un cabinet de uscare sub vid la 45-50°C cu o stropire de azot peste noapte pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (13,7 g, 91%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,61 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 363,05975, găsit 364,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,79 min (Metodă LC B).

Etapă 6: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



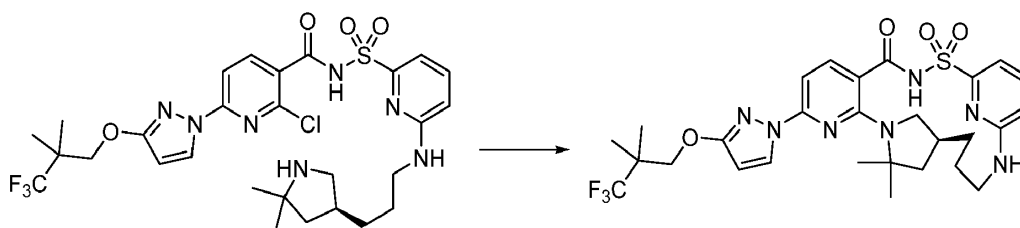
Acidul 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (174,5 mg, 0,4702 mmol) și carbonil diimidazolul (95,31 mg, 0,5878 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,223 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil] pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (194 mg, 0,4702 mmol) ca soluție în tetrahidrofuran (855 μL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (357,9 mg, 2,351 mmol) și reacția a fost agitată la 50°C timp de 2,5 ore. S-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 4 zile. Reacția a fost apoi diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție saturată apoasă de clorură de amoniu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând material de produs pur și fracțiuni amestecate cu acidul materiei prime. Fracțiunile amestecate cu acidul inițial au fost combinate, evaporate și purificate utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, 5 μm dimensiunea particulei) comercializate de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) și fracțiunile de produs pure pure au fost combinate cu material pur din coloana de siliciu originală pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (110,4 mg, 31%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 757,2636, găsit 758,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,9 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 2-Cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



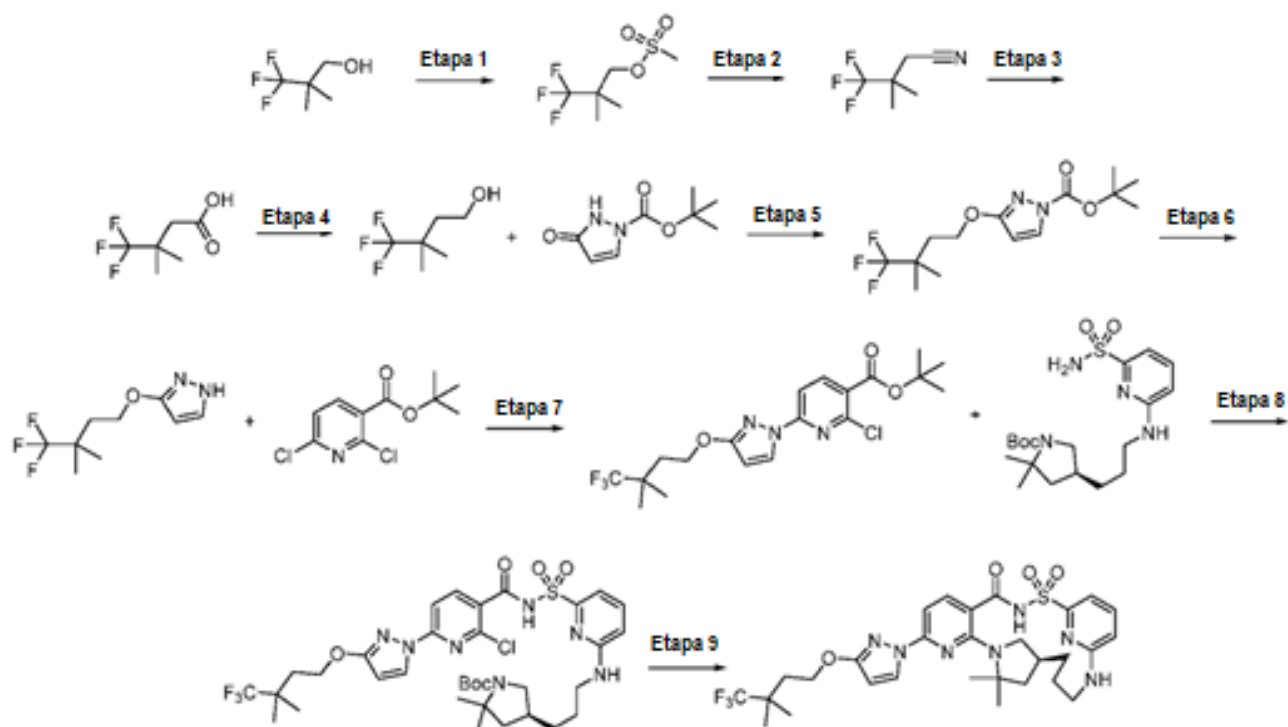
La un balon cu fund rotund conținând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (110,4 mg, 0,1456 mmol) a fost adăugat diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (450 μ L, 5,841 mmol). După 1oră la temperatura camerei, reacția a fost evaporată la sec. Amestecul de reacție brut a fost neutralizat cu bicarbonat de sodiu saturat și extras cu acetat de etil. Produsul a fost strivit și a fost utilizat puțin metanol pentru a ajuta la extragere. Stratul organic a fost separat și evaporat pentru a furniza 2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il] propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin -3-carboxamidă (95 mg, 99%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 657,2112, găsit 658,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,62 min (Metodă LC B).

Etapa 8: (14S)-12,12-dimetil-8-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5, 7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 208)

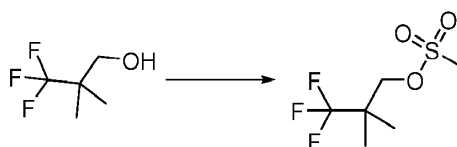


La o fiolă s-au adăugat fluorură de cesiu (33,5 mg, 0,2205 mmol), carbonat de potasiu (100 mg, 0,7236 mmol), site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (95 mg, 0,1443 mmol) în dimetil sulfoxid (2,5 mL). Reacția a fost acoperită și plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și purificată *prin* HPLC (30%-99% acetonitril:apă cu 0,1% modificator acid clorhidric dând (14S)-12,12-dimetil-8-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 208) (45,5 mg, 51%) ca solid arămiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 9H), 1,35 (dd, J = 25,8, 14,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,24 min (Metodă LC B).

Exemplul 57: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 212)

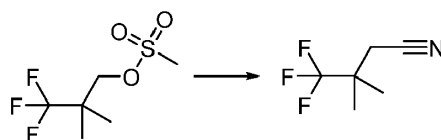


Etapa 1: Metansulfonat de (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propil)



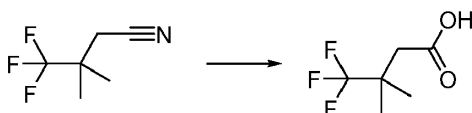
La o soluție de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (17 g, 104,1 mmol) în diclorometan uscat (150 mL) s-a adăugat trietilamină (45,0 mL, 322,9 mmol). Reacția a fost răcită la 0°C și s-a adăugat încet clorură de metansulfonil (10 mL, 129,2 mmol) în picătură sub o atmosferă de azot. Amestecul eterogen rezultat a fost agitat timp de 1 oră în timp ce a fost încălzit la temperatura ambiantă. Reacția a fost apoi stinsă cu apă rece (150 mL) și extrasă cu diclorometan (200 mL) de două ori. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat (temperatura băii de 20°C la 300 mbar) pentru a furniza metansulfonat de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propil (18,4 g, 80%) ca lichid clar gălbui. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,13 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

Etapa 2: 4, 4, 4-Trifluoro-3,3-dimetil-butanenitril



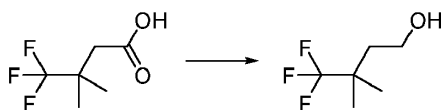
La o soluție de metansulfonat de (3, 3, 3-trifluoro-2,2-dimetil-propil) (30,00 g, 136,2 mmol) în dimetil sulfoxid (150 mL) s-a adăugat cianosodiu (20,05 g, 409,1 mmol). Reacția a fost echipată cu un condensator de reflux și încălzită la 120°C timp de 3 zile. Reacția a fost apoi răcită la 0°C și s-a adăugat apă cu gheață urmată de saramură. Amestecul de reacție a fost apoi extras cu eter de două ori, straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a furniza 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butannitril (18,43 g, 90%) ca un lichid portocaliu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,56 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

Etapa 3: Acid 4, 4, 4-trifluoro-3,3-dimetil-butanoic



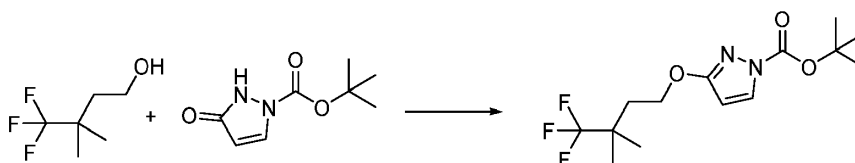
La o soluție de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butannitril (12 g, 39,70 mmol) în etanol (100 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (35 mL de 6 M, 210,0 mmol). Soluția clar chihlimbarie rezultată a fost încălzită la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și s-a adăugat apă (30 mL) la amestecul de reacție și acesta a fost extras cu eter. Stratul de eter a fost spălat cu 6M hidroxid de sodiu. Straturile apoase au fost combinate și soluția apoasă a fost ajustată la pH = 1 cu grijă cu acid clorhidric concentrat la 0°C. Amestecul a fost apoi extras cu eter (3 X 100 mL). Extractele organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate (temperatura băii de 20°C la 300 mbar) pentru a da acidul 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butanoic (3,8 g, 28%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,48 (s, 2H), 1,27 - 1,26 (s, 6H).

Etapă 4: 4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-butan-1-ol



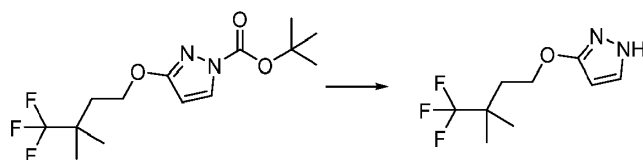
La o suspensie de hidruură de litiu aluminii (438 mg, 11,24 mmol) în eter (30 mL) s-a adăugat în picătură *printr-o* pâlnie de adăugare o soluție de acid 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butanoic (3,8 g, 11,17 mmol) în eter (30 mL) la 0°C sub o atmosferă de azot. Suspensia rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă timp 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit într-o baie cu gheață și stins secvențial cu apă (450 μL , 24,98 mmol) (încet), urmat de hidroxid de sodiu (450 μL de 6 M, 2,700 mmol), apoi cu apă (1,35 mL, 74,94 mmol) rezultând o suspensie albă, granulară care a fost agitată suplimentar cu sulfat de magneziu anhidru timp de 30 min apoi filtrată pe celite. Precipitatul a fost spălat cu eter și filtratul a fost concentrat (la -400 mbar și baie cu apă la 20°C) pentru a da 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butan-1-ol (1,5 g, 86%) ca lichid incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,77 (td, J = 7,3, 0,8 Hz, 2H), 1,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 0,8 Hz, 6H).

Etapă 5: 3-(4, 4, 4-trifluoro-3, 3-dimetil-butoxi) pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



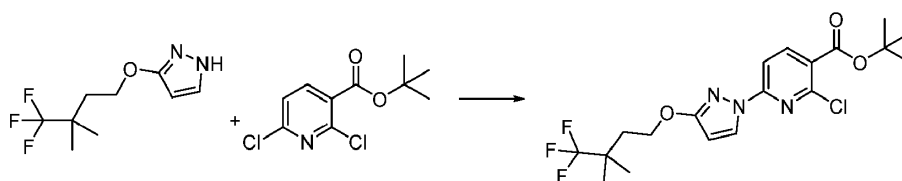
O soluție de 4,4,4-trifluoro-3, 3-dimetil-butan-1-ol (1,0 g, 6,404 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,2 g, 6,515 mmol), trifenilfosfină (1,9 g, 7,244 mmol) în tetrahidrofuran uscat (10 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață și s-a adăugat încet sub o atmosferă de azot DIAD (1,5 mL, 7,618 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei și a fost agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat apoi saramură și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 50% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (650 mg, 31%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,83 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,18 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 322,15042, găsit 323,18 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 min (Metodă LC A).

Etapă 6: 3-(4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol



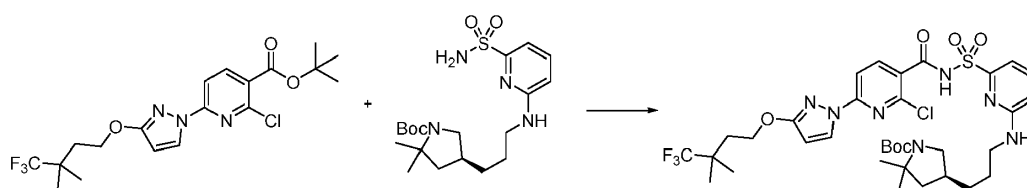
O soluție de 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (650 mg, 2,017 mmol) și acid trifluoroacetic (1 mL, 12,98 mmol) în diclorometan (4 mL) a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Volatilele au fost îndepărtate sub vid și reziduul a fost alcalinizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și extras cu acetat de etil. Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol (448 mg, 100%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 222,09799, găsit 223,09 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,53 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



Un amestec de 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol (448 mg, 2,016 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (501 mg, 2,019 mmol), carbonat de potasiu (336 mg, 2,431 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (46 mg, 0,4101 mmol) în dimetil sulfoxid (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (471 mg, 54%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 9H), 1,22 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 433,138, găsit 434,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

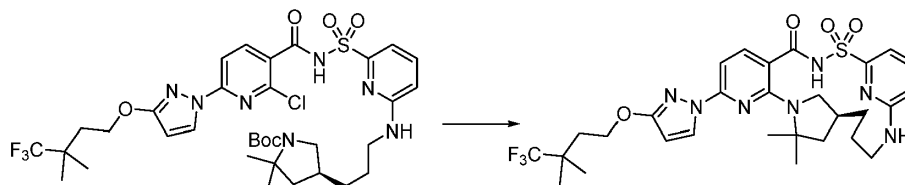
Etapă 8: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (150 mg, 0,3457 mmol) în acid trifluoroacetic (150 μ L, 1,947 mmol) și diclorometan (1 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost uscat sub vid înaintat pentru a da un solid alb. La o soluție din acest solid în tetrahidrofuran (2 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (68 mg, 0,4194 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil] pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (146 mg, 0,3539 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (110 μ L, 0,7356 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu un amestec de clorură de amoniu saturată și saramură (1:1). Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-

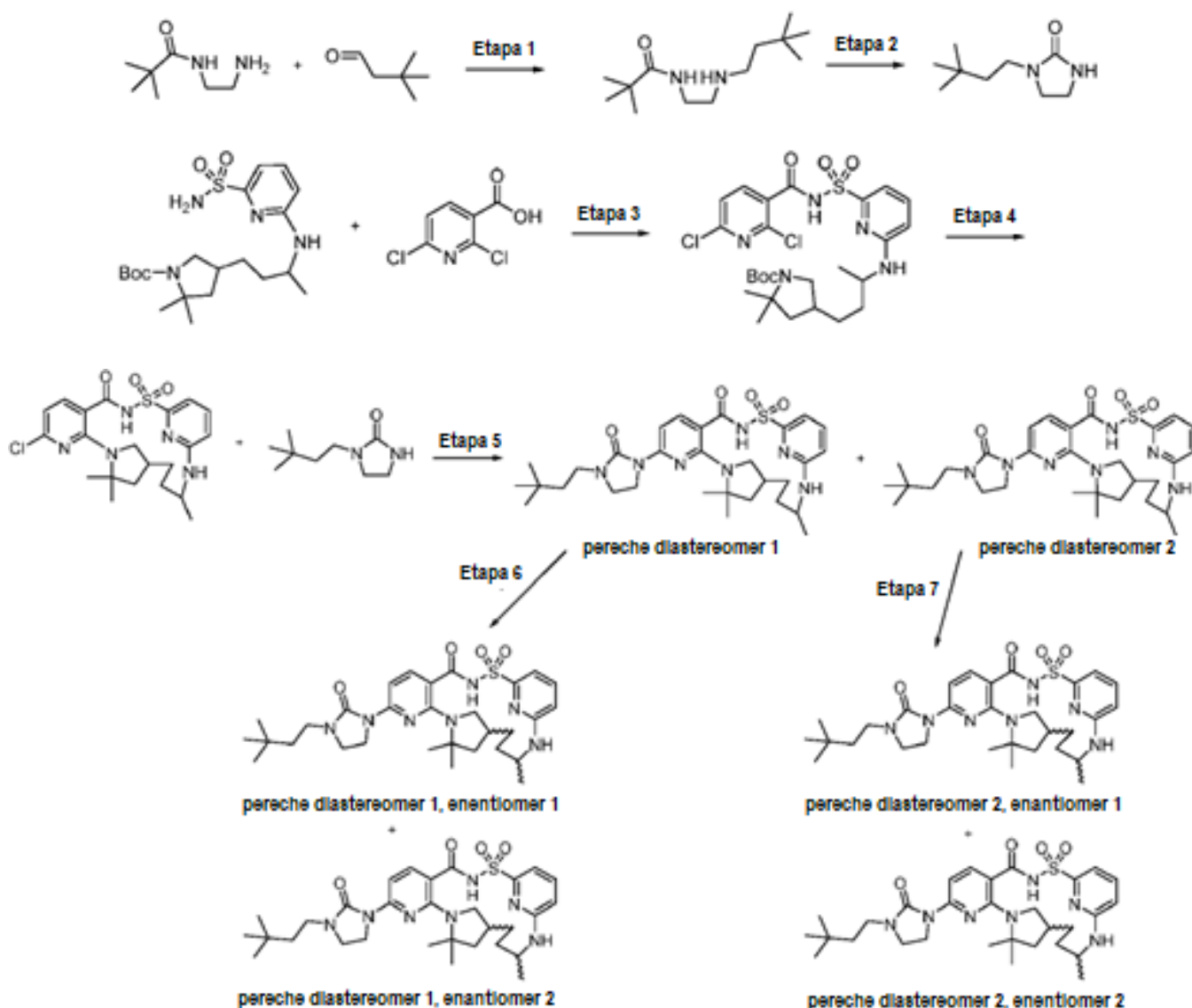
carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (82 mg, 31%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 771,27924, găsit 772,36 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,89 min (Metodă LC A).

Etapa 9: (14S)-12,12-Dimetil-8-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7, 9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 212)

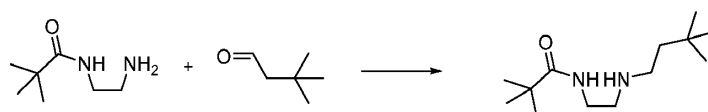


O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol -1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (82 mg, 0,1062 mmol) în diclorometan (500 μL) și acid trifluoroacetic (100 μL, 1,307 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi îndepărtați și reziduu a fost uscat sub vid. Acest reziduu a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și uscat într-un cuptor, și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (51 mg, 0,3357 mmol) și carbonat de potasiu (48 mg, 0,3473 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 212) (34,5 mg, 51%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 15,1, 7,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,17 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,09 (dd, J = 12,3, 7,9 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 3,6 Hz, 11H), 1,22 (d, J = 0,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,14 min (Metodă LC J).

Exemplul 58: Preparare de 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 209), 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 210), 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 215), 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 216), 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 218) și 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 219)

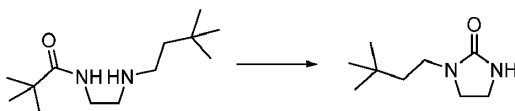


Etapa 1: *N*-[2-(3,3-dimetilbutilamino)etil]carbamat de *terț*-butil



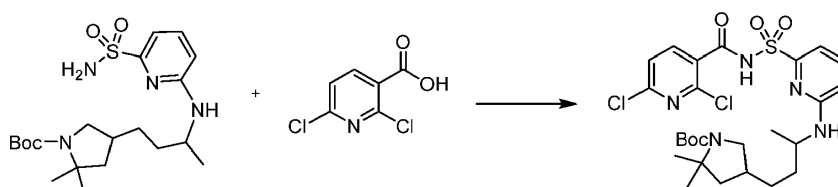
La o soluție de *N*-(2-aminoetil)carbamat de *terț*-butil (25 g, 156,04 mmol) în metanol (400 mL) s-a adăugat 3,3-dimetilbutanal (20 mL, 159,35 mmol). S-a agitat amestecul la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a răcit la 0°C și s-a adăugat încet borohidruă de sodiu (6,2 g, 163,88 mmol). S-a agitat amestecul rezultat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost concentrată apoi reziduul a fost redizolvat în acetat de etil (500 mL). Soluția rezultată a fost spălată de două ori cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 × 300 mL) și saramură (1 × 500 mL) apoi uscată pe sulfat de sodiu. Soluția a fost filtrată și concentrată pentru a da *N*-[2-(3,3-dimetilbutilamino)etil]carbamat de *terț*-butil (37,5 g, 96%) ca un ulei. ESI-MS *m/z*: 244,37, găsit 245,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC P).

Etapa 2: 1-(3,3-Dimetilbutil)imidazolidin-2-onă



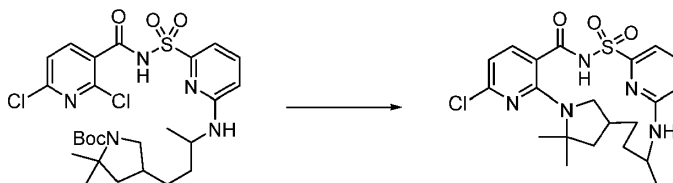
La *N*-[2-(3,3-dimetilbutilamino)etil]carbamatul de *terț*-butil (15,8 g, 64,65 mmol) s-a adăugat tetrahidrofuran (200mL) într-un flacon de 1000 mL. S-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu solid (21,77 g, 194,0 mmol) și soluția galbenă rezultată a fost încălzită la 60°C timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă și acidulat la pH = 1 - 2 cu acid clorhidric apos (1 M) și concentrat sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (2 X 200 mL), faza organică spălată de două ori cu saramură (100 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da un solid bej care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu pe coloană (0% până la 10% metanol în acetat de etil) dând 1-(3,3-dimetilbutil)imidazolidin-2-onă (8,3 g, 72%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) ppm 0,89 (s, 9H), 1,26-1,37 (m, 2H), 2,97-3,09 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H), 6,12-6,32 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 170,252, găsit 171,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,17 min (Metodă LC H).

Etapa 3: 4-[3-[[6-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un balon cu fund rotund de 100 mL purjat cu azot s-au încărcat sub azot acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (220 mg, 1,146 mmol), carbonil diimidazol (185 mg, 1,141 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (7 mL). Amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 1 oră. Într-un flacon separat de 100 mL, a fost preparată o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-[[6-(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (485 mg, 1,137 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3 mL) sub atmosferă de azot și aceasta a fost adăugată ulterior *prin* seringă în soluția de ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (373 μL, 2,494 mmol) printr-o seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de azot timp de 6 ore. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acid citric apos. Cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După filtrarea și evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 100% în 30 min) în hexani dând 4-[3-[[6-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (412 mg, 60%) ca un amestec de spumă albă specifică de diastereomeri. ESI-MS m/z calc. 599,1736, găsit 600,21 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,77 min (Metodă LC A).

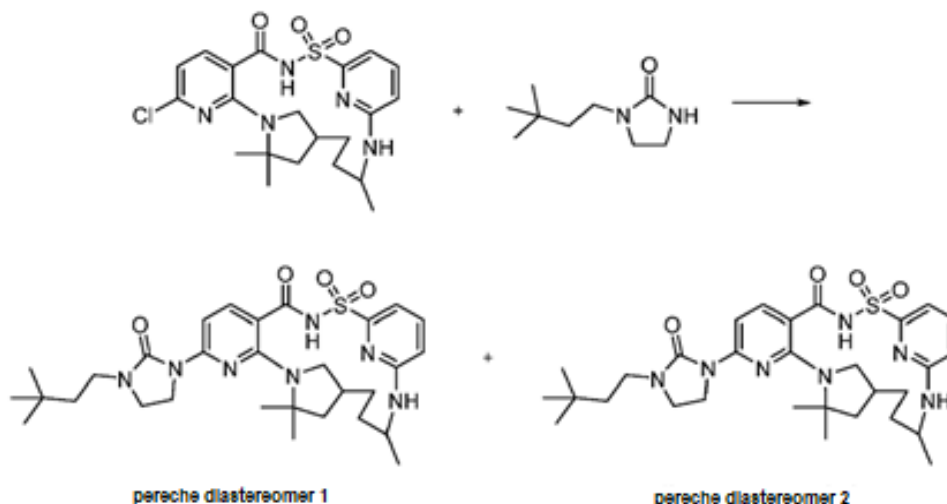
Etapa 4: 8-Cloro-12,12,17-trimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,1,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



O soluție de 4-[3-[[6-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]-2-piridil]amino] butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (412 mg, 0,6860 mmol) în diclorometan (4 mL) și acid trifluoroacetic (0,55 mL, 7,187 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați

și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (100 mL). Această soluție a fost apoi spălată cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și apă. Extractul organic a fost concentrat și uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (3 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (312,5 mg, 2,057 mmol) și carbonat de potasiu (288,4 mg, 2,087 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și la filtrat s-a adăugat apă. S-a extras această soluție cu acetat de etil și extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 50% diclorometan/metanol pentru a da 8-cloro-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (98 mg, 31%). ESI-MS m/z calc. 463,1445, găsit 464,19 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,74 min (Metodă LC A).

Etapă 5: 8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 209) și 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 210)

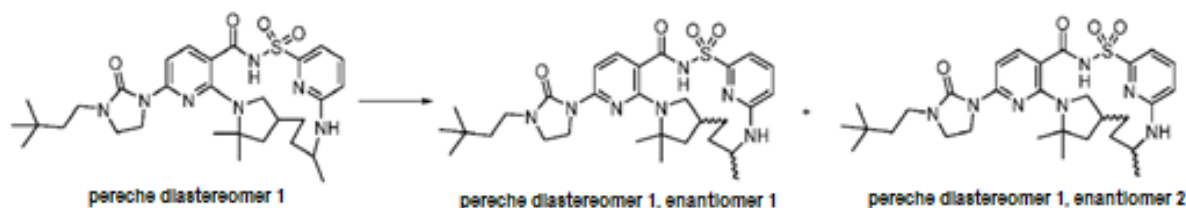


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu 8-cloro-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (89 mg, 0,1918 mmol), 1-(3,3-dimetilbutil)imidazolidin-2-onă (46 mg, 0,2702 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05023 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05012 mmol), carbonat de cesiu (314 mg, 0,9637 mmol) și dioxan anhidru (3 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1-2 min, acoperit și agitată la 120°C timp de 14 ore. Solventul a fost evaporat, reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1 până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificator pentru a da ca primă pereche diastereomer care a eluat, 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 209) (34 mg, 59%); ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,36 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 min (Metodă LC B); și ca a doua pereche diastereomer care a eluat, 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18, 23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 210) (63,5 mg, cantitativ); ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,36 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC B).

Etapă 6: 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 215) și 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-

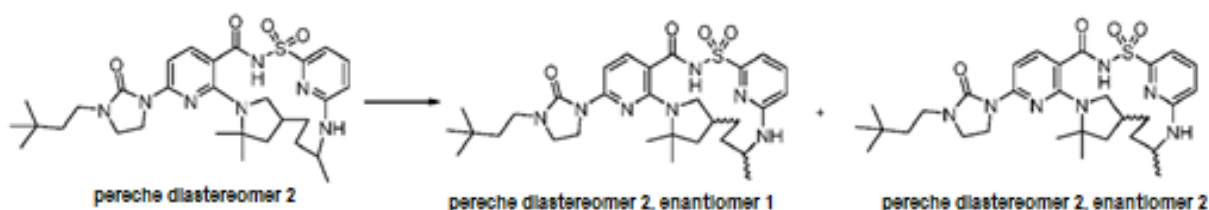
**oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,
pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),
(pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 216)**

**23-
20-hexan-2,2,4-trionă**



8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer pereche 1) (Compusul 209) (31 mg, 0,05134 mmol) a fost supuse la chiral SFC cromatografie. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 × 2,1mm), 3 μ m; 35°C fază mobilă: 30% acetonitril:metanol (90:10), 70% dioxid de carbon. Primul enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 215) (8,1 mg, 52%). ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 216) (9,1 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 - 6,82 (m, 2H), 6,68 (d, J = 30,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,03 - 3,79 (m, 2H), 3,46 (p, J = 8,5, 7,9 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 10,3, 6,1 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 50,3 Hz, 9H), 1,40 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 40,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer pereche 2, enantiomer 1) (Compusul 218) și 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 219)

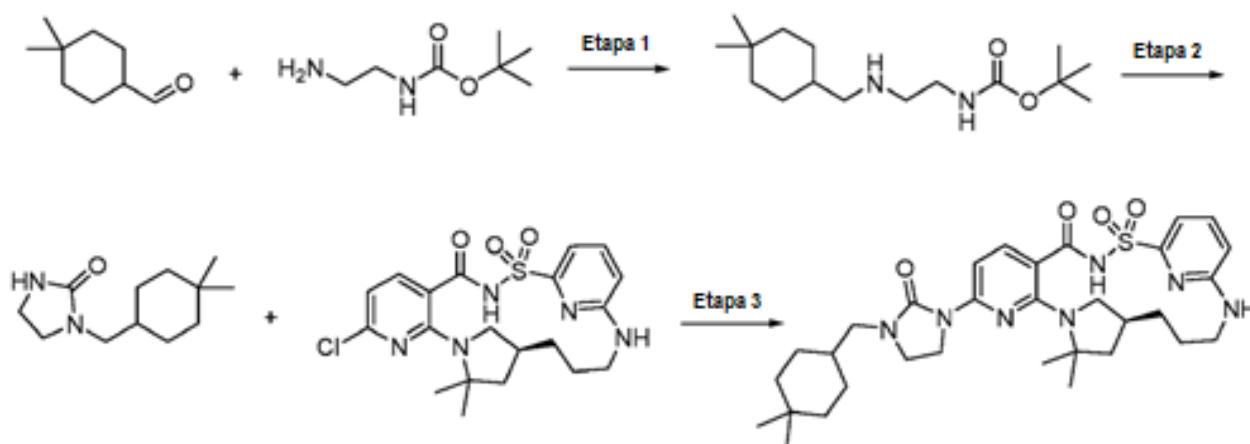


8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 210) (60 mg) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: Fenomenex LUX-4 AS-H (250 × 10mm), 5 μ m; fază mobilă: 42% metanol (fără modificador), 58% dioxid de carbon; 70 μ L injecție la 24 mg/mL în metanol la 10 mL/min. Primul enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 218) (9 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,80 (m, 1H), 3,45 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,25

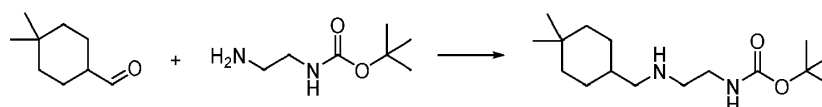
(d, $J = 21,1$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 11,9, 5,8$ Hz, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,49 (s, 4H), 1,47 - 1,33 (m, 3H), 1,29 - 1,17 (m, 7H), 0,92 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,36 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,82 min (Metodă LC A). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12,17-trimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23

- pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 219) (14 mg, 46%). ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,33 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC B).

Exemplul 59: Preparare de (14S)-8-{3-[(4,4-dimetilciclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 217)

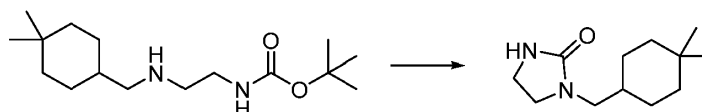


Etapă 1: N-[2-[(4,4-dimetilciclohexil)metilamino]etil]carbamate de *tert*-butil



La o soluție agitată de 4,4-dimetilciclohexancarbaldehidă (250 mg, 1,783 mmol) în metanol anhidru (10 mL) a fost adăugată o soluție de N-(2-aminoetil)carbamate de *tert*-butil (286 mg, 1,785 mmol) și metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (142 mg, 3,753 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitare a continuat timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 × 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-[2-[(4,4-dimetilciclohexil)metilamino]etil]carbamate de *tert*-butil (481 mg, 95%) ca o gumă galbenă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 284,24637, găsit 285,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,04 min (Metodă LC B).

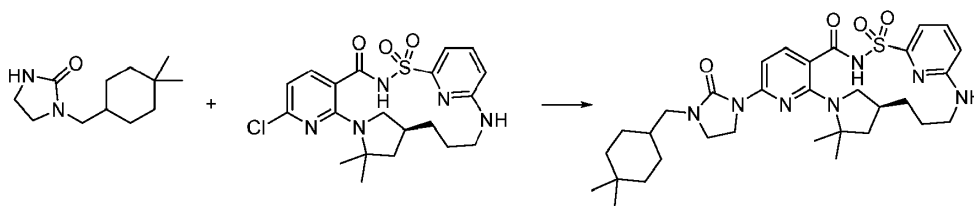
Etapă 2: 1-[(4,4-Dimetilciclohexil)metil]imidazolidin-2-onă



S-a adăugat *tert*-butoxid de potasiu solid (300 mg, 2,674 mmol) la o soluție de N-[2-[(4,4-dimetilciclohexil)metilamino]etil]carbamate de *tert*-butil (240 mg, 0,8438 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (12 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și acidulat cu acid clorhidric (3,5 mL de 1,0 M, 3,500

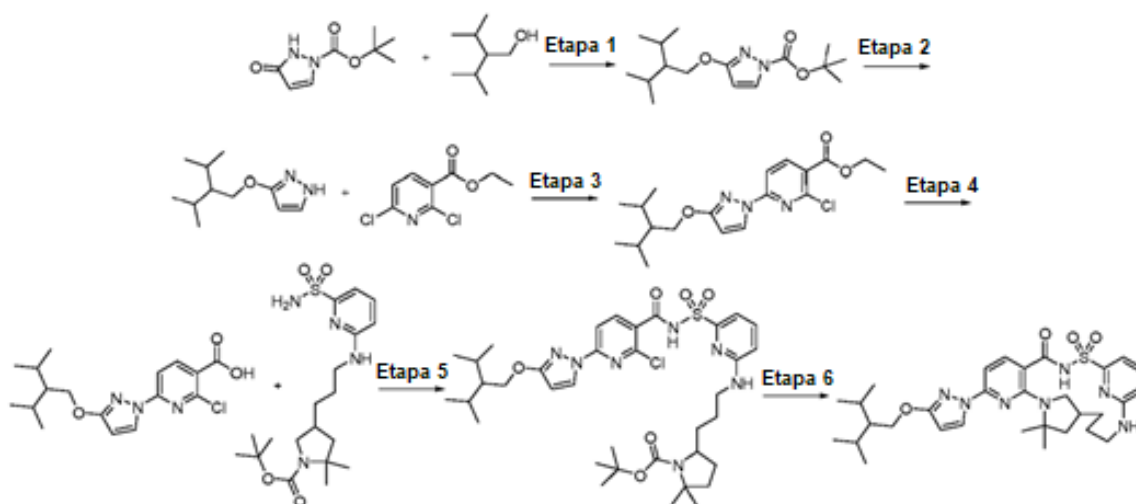
mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă (nu la sec). Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3×10 mL) și straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0-10% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a da 1-[(4,4-dimetilciclohexil)metil]imidazolidin-2-onă (62 mg, 35%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 5,42 (s, 1H), 3,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,42 (m, 2H), 1,38 (dq, $J = 10,7, 3,5$ Hz, 1H), 1,27 - 1,20 (m, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 210,17322, găsit 211,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,17 min (Metodă LC B).

Etapa 3: (14S)-8-[3-[(4,4-Dimetilciclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 217)

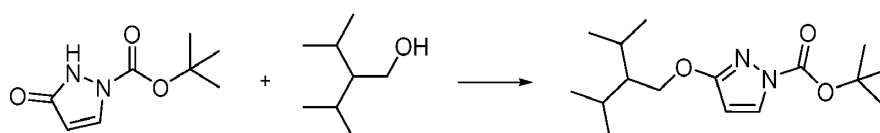


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1111 mmol), 1-[(4,4-dimetilciclohexil)metil]imidazolidin-2-onă (26 mg, 0,1236 mmol), carbonat de cesiu (130 mg, 0,3990 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (10 mg, 0,01728 mmol) (Xantphos) și dioxan anhidru (1,5 mL), în această ordine. Azotul a fost purjat prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu(0) (10 mg, 0,01092 mmol) sub azot și azotul a fost purjat prin amestec timp de alte 2 min și fiola a fost acoperită sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (60 μL , 1,055 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman pentru seringă PTFE de 0,45 μm . Mostra a fost purificat utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), rulare cu gradient dual de la 30-99% acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificador)). Frațiunile din produsul dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat cu saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă, dând (14S)-8-[3-[(4,4-dimetilciclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 217) (7,5 mg, 11%) ca solid gălbui deschis. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 10,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,86 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,83 (dd, $J = 11,7, 5,4$ Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,48 - 1,35 (m, 3H), 1,31 - 1,27 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 3H), 0,91 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 623,3254, găsit 624,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,13 min (Metodă LC B).

Exemplul 60: Preparare de 12,12-dimetil-8-[3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 220)

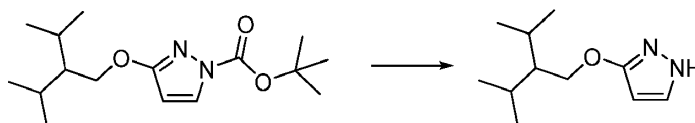


Etapa 1: 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



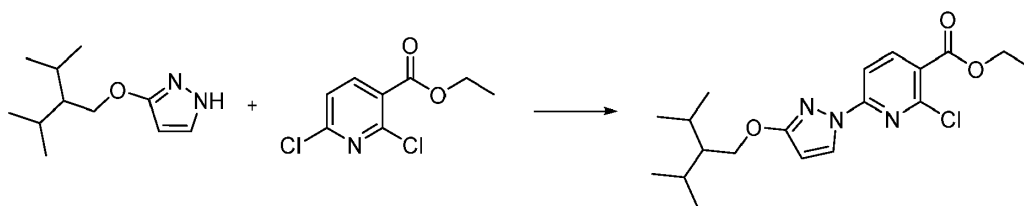
O soluție de 2-izopropil-3-metil-butan-1-ol (500 mg, 3,839 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (705 mg, 3,828 mmol) și trifenilfosfină (1,16 g, 4,423 mmol) în tetrahidrofuran uscat (20 mL) a fost răcită într-o baie cu gheață și s-a adăugat încet DIAD (830 μ L, 4,216 mmol) sub o atmosferă de azot. Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei și a fost agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat, saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu un gradient 0-50% acetat de etil în hexani pentru a da 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (980 mg, 86%) ca ulei clar. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,91 (pd, J = 6,9, 5,6 Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,44 - 1,24 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 296,21, găsit 297,21 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,84 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)-1H-pirazol



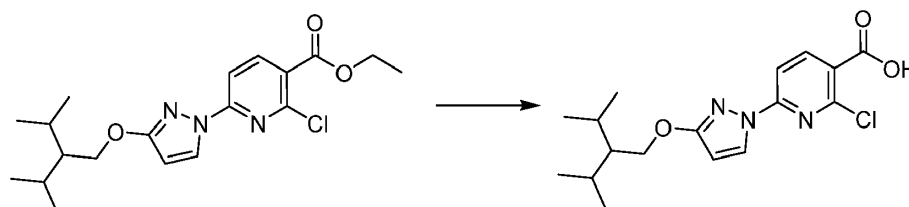
Într-un balon cu fund rotund de 250 mL au fost plasate 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (980 mg, 3,306 mmol), diclorometan (10 mL) și alcool metilic (10 mL). La această soluție clară s-a adăugat acid clorhidric în 1,4-dioxan (4,1 mL of 4 M, 16,40 mmol) *printr-o* seringă. Soluția omogenă a fost agitată la 45°C timp de 19 ore. S-au adăugat doi echivalenți suplimentari de 4 M acid clorhidric în 1,4-dioxan și s-a agitat timp de o altă oră. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat în acetat de etil (50 mL) și spălat cu 1 N hidroxid de sodiu apos. Straturile au fost separate și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (20 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați pentru a da 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)-1H-pirazol (490 mg, 76%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 196,15756, găsit 197,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC A).

Etapa 3: 2-Cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil



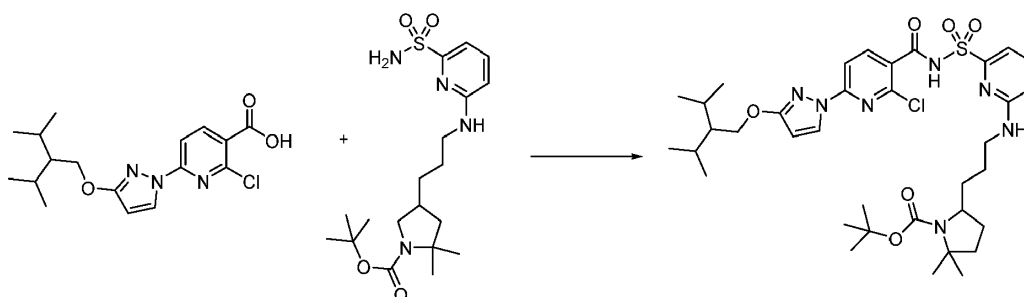
2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de etil (547 mg, 2,486 mmol), 3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)-1H-pirazolul (488 mg, 2,486 mmol) și carbonatul de potasiu (412 mg, 2,981 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (6 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octan (56 mg, 0,4992 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (80 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și filtratul evaporat pentru a furniza 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil (900 mg, 95%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,02 - 1,76 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 4H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 379,16626, găsit 380,21 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,56 min (Metodă LC B).

Etapă 4: Acid 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



La un balon cu fund rotund s-a adăugat 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de etil (900 mg, 2,369 mmol), tetrahidrofuran (6 mL) și hidroxid de sodiu apos (1,4 mL de 5 M, 7,000 mmol). Soluția de reacție a fost lăsată să se agite timp de 4 ore la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost diluată cu acetat de etil (100 mL) și s-a adăugat acid clorhidric apos (12 mL de 1 M, 12,00 mmol). Fazele au fost separate și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (2 $\times$ 30 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (655 mg, 79%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 351,13498, găsit 352,19 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A).

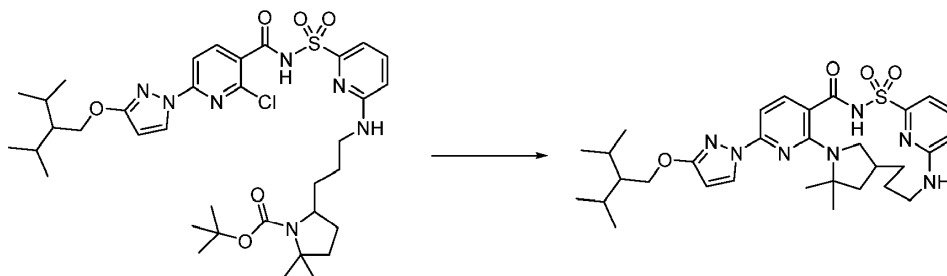
Etapă 5: 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (170 mg, 0,4832 mmol) și carbonil diimidazolul (81 mg, 0,4995 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (4 mL) și agitate timp de 75 min la 40°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (165 mg, 0,400 mmol) și 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (152 μL , 1,016 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore.

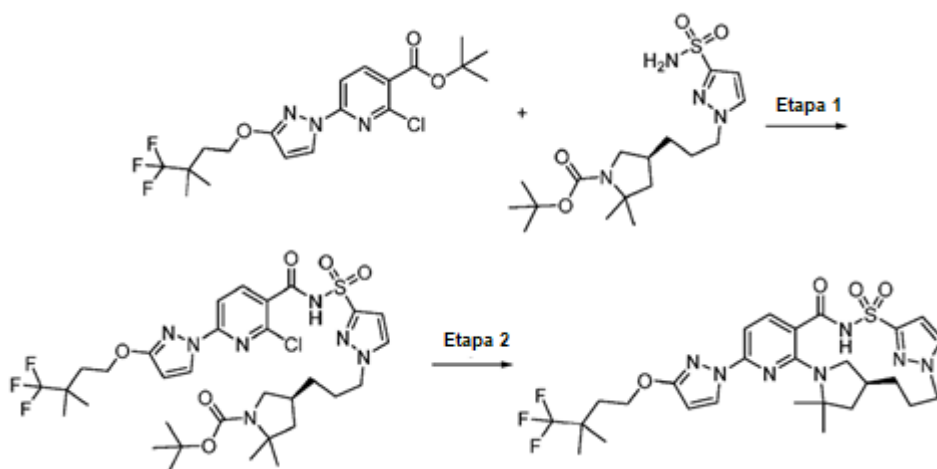
Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă 1 M de acid citric, urmată de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat și apoi purificat pe cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (200 mg, 67%). ESI-MS m/z calc. 745,3388, găsit 746,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC K).

Etapă 6: 12,12-Dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8, 19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 220)

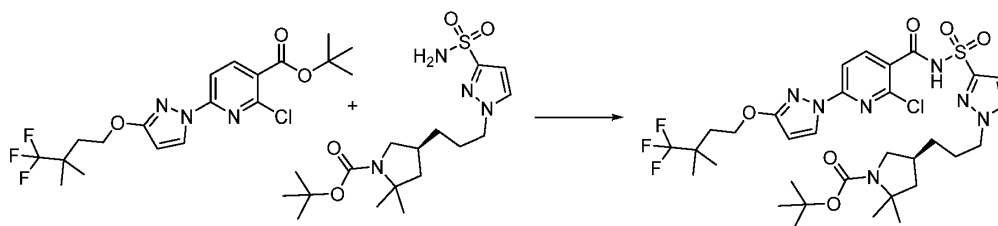


5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (200 mg, 0,2680 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (3,5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4 mL de 4 M în dioxan, 16,00 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec sub presiune redusă la un reziduu. S-a combinat acest reziduu și carbonatul de potasiu (223 mg, 1,614 mmol), fluorura de cesiu (66 mg, 0,4345 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (3,2 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă (coloană C₁₈, gradient 30% până la 99% acetonitril (fără modificador) în apă (5 mM acid clorhidric) în 30 min) pentru a da ca solid alb, 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 220) (65 mg, 39%). ESI-MS m/z calc. 609,30975, găsit 610,47 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,52 min (Metodă LC B).

Exemplul 61: Preparare de (18S)-20,20-dimetil-4-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 221)

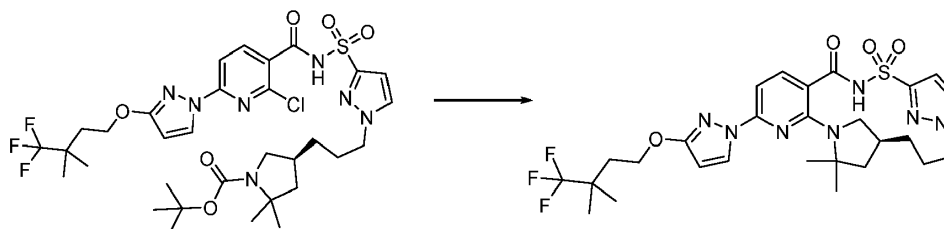


Etapă 1: (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil



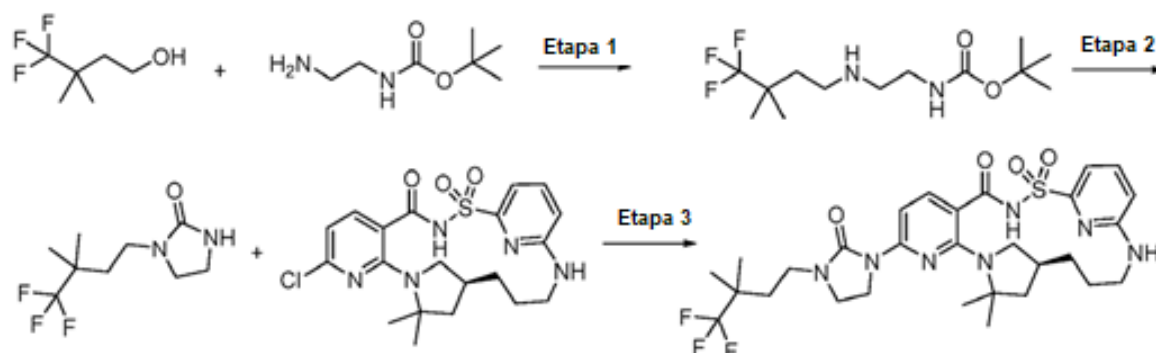
2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (150 mg, 0,3457 mmol) într-o soluție de acid trifluoroacetic (150 μ L, 1,947 mmol) în diclorometan (400 μ L) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul uscat sub vid. Acest material a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 mL) și s-a adăugat carbonil diimidazol (69 mg, 0,4255 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (136 mg, 0,3519 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (110 μ L, 0,7356 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu un amestec de clorură de amoniu saturată/saramură (1:1). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan pentru a da (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (82 mg, 32%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 745,2636, găsit 746,14 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A).

Etapă 2: (18S)-20,20-Dimetil-4-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 221)

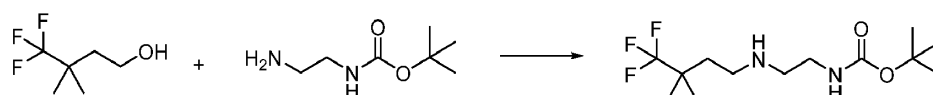


O soluție de (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (82 mg, 0,1099 mmol) în diclorometan (400 μ L) și acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,307 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. După terminarea reacției, solventii au fost evaporați sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (2 mL) și stratul organic a fost colectat și solventul a fost evaporat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (54 mg, 0,3555 mmol) și carbonat de potasiu (48 mg, 0,3473 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (18S)-20,20-dimetil-4-[3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14, 22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 221) (14,3 mg, 21%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 2H), 2,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,76 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,24 - 1,21 (m, 6H), 0,90 - 0,73 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,07 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,17 min (Metodă LC B).

Exemplul 62: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutil)imidazolidin-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 223)

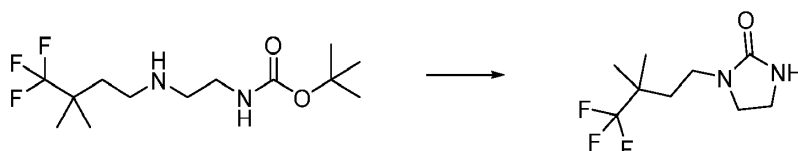


Etapa 1: N-[2-[(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butil)amino]etil]carbamat de *terț*-butil



S-a adăugat periodinan Dess-Martin (660 mg, 1,556 mmol) la o soluție agitată de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butan-1-ol (210 mg, 1,345 mmol) în clorură anhidră de metilen (7 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, baia a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 2 ore. Reacția a fost diluată cu eter (60 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL) (s-a observat evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat tiosulfat de sodiu (10 mL) și s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 × 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate parțial sub presiune redusă (la aproximativ un volum de 2 mL) pentru a obține aldehida intermediară ca soluție brută. Apoi, la o soluție agitată de *N*-(2-aminoetil)carbamat de *terț*-butil (216 mg, 1,348 mmol) în metanol anhidru (7 mL) s-a adăugat soluția etereală obținută anterior de aldehydă intermediară în metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat borohidru de sodiu (110 mg, 2,908 mmol) încet în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 × 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza *N*-[2-[(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butil)amino]etil]carbamat de *terț*-butil (380 mg, 95%) ca ulei clar vâcos. ESI-MS *m/z* calc. 298,1868, găsit 299,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,82 min (Metodă LC B).

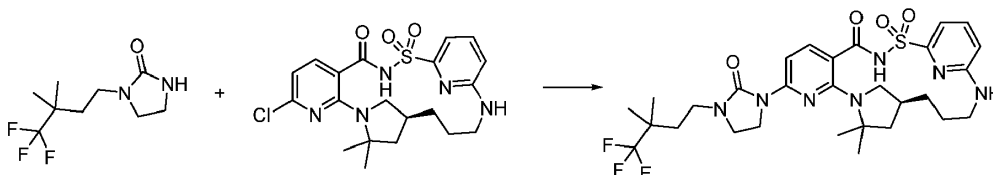
Etapa 2: 1-(4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-butil)imidazolidin-2-onă



Terț-butoxidul solid de potasiu (440 mg, 3,921 mmol) a fost adăugat la o soluție agitată de *N*-[2-[(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butil)amino]etil]carbamat de *terț*-butil (380 mg, 1,274 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (12 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost acidulat cu acid clorhidric apos (5,0 mL de 1,0 M, 5,000 mmol) și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul apos a fost

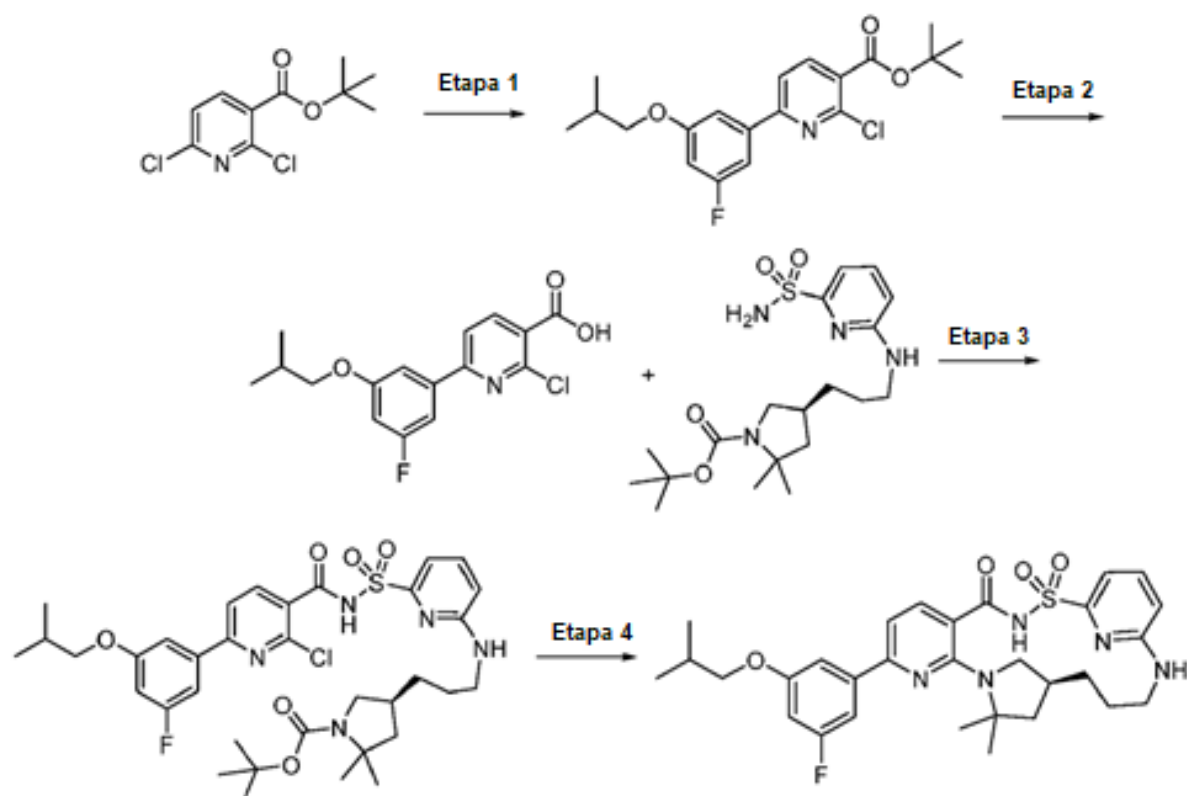
extras cu acetat de etil (3 × 10 mL) și organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0-10% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a da 1-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butil)imidazolidin-2-onă (172 mg, 60%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 5,50 (s, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,01 (s, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -79,87. ESI-MS m/z calc. 224,11365, găsit 225,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,08 min (Metodă LC B).

Etapă 3: (14S)-12,12-Dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutil)imidazolidin-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 223)

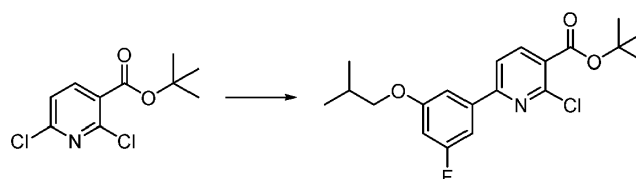


La o fiolă de 4 mL, au fost adăugate în această ordine, (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (51 mg, 0,1133 mmol), 1-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butyl)imidazolidin-2-onă (31 mg, 0,1383 mmol), carbonat de cesiu (130 mg, 0,3990 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (10 mg, 0,01728 mmol) și dioxan anhidru (1,5 mL). S-a barbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat tris(benzilidenacetone)dipaladiu(0) (10 mg, 0,01092 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat timp de alte 2 min și reacția a fost acoperită sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (50 μL , 0,8792 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,2 mL), filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μm . Mostra a fost purificată utilizând HPLC preparativă cu fază inversă [coloană Luna C_{18} (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30-99% acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificator)]. Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat cu saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a obține (14S)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutil)imidazolidin-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 223) (37 mg, 51%) ca solid gălbui. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,23 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,85 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,19 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 637,2658, găsit 638,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Exemplul 63: Preparare de (14S)-8-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 224)

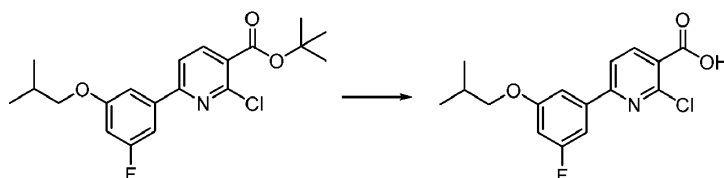


Etapa 1: 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



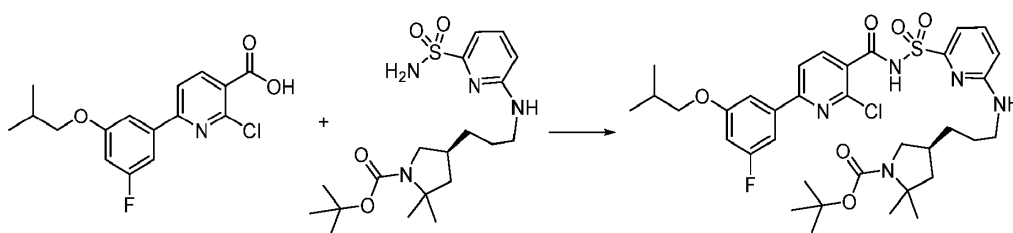
2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (15,0 g, 60,5 mmol) și acidul (3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)boronic (13,46 g, 63,48 mmol) au fost combinate și dizolvate complet în etanol (150 mL) și toluen (150 mL). S-a adăugat o suspensie de carbonat de sodiu (19,23 g, 181,4 mmol) în apă (30 mL). S-a adăugat Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (2,096 g, 1,814 mmol) sub azot. Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 60°C timp de 16 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Solidele rămase au fost partiționate între apă (100 mL) și acetat de etil (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (1 × 100 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Materialul a fost supus la cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (gradient 0% până la 20% acetat de etil în hexani). Materialul a fost repurificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient izocratic 100% hexan timp de 10 min, apoi 0 până la 5% acetat de etil în hexani) pentru a da 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (18,87 g, 49,68 mmol, 82%), obținut ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,4, 2,0$ Hz, 2H), 6,99 (dt, $J = 10,8, 2,2$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J = 13,3, 6,6$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 9H), 1,00 (t, $J = 5,5$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 379,13504, găsit 380,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,57 min (Metodă LC B).

Etapa 2: Acid 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carboxilic



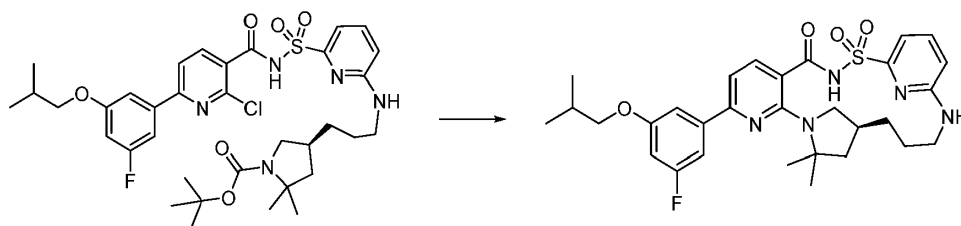
2-Cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (18,57 g, 48,89 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (200 mL). S-a adăugat acid trifluoroacetic (60 mL, 780 mmol) și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost agitat la 40°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și preluat în acetat de etil (100 mL). Această soluție a fost spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (1 × 100 mL) și saramură (1 × 100 mL), uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost suspendat în acetat de etil (75 mL) și spălat cu acid clorhidric apos (1 N, 1 × 75 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Solidul rezultat (17,7 g) a fost agitat ca suspensie în diclorometan (35 mL) la 40°C timp de 30 min. După răcire la temperatura camerei, suspensia a fost filtrată și apoi clătită cu diclorometan rece pentru a da acidul 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carboxilic (11,35 g, 35,06 mmol, 72%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,76 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,00 (dt, $J = 10,8, 2,3$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J = 13,3, 6,6$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 323,1, găsit 324,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC B).

Etapă 3: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil] amino] propil]-2, 2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



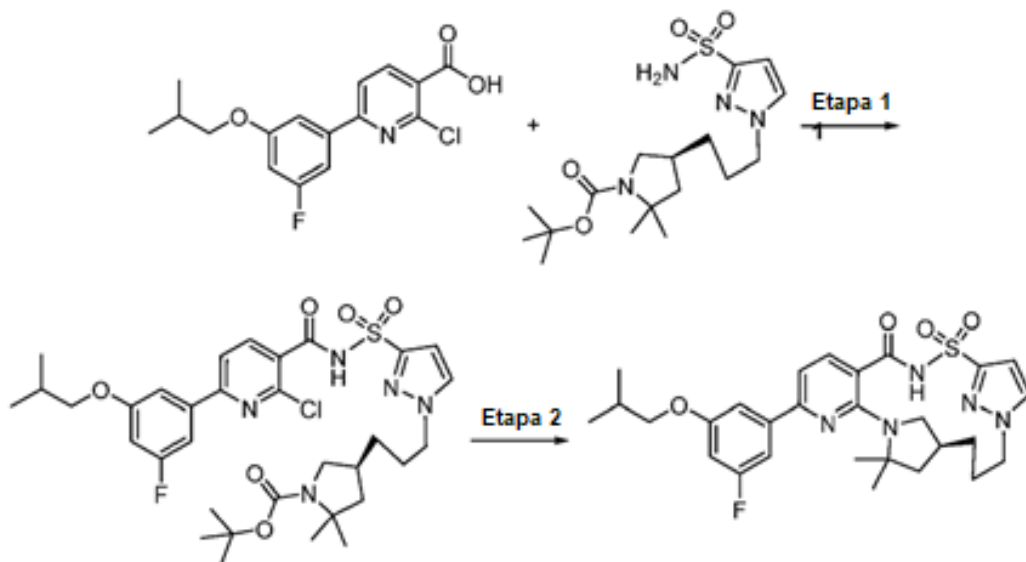
Într-o fiola de scintilație de 20 mL, acidul 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil) piridin-3-carboxilic (156 mg, 0,3751 mmol) și carbonil diimidazolul (61 mg, 0,3762 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi, s-a adăugat (4S)-2, 2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil] amino] propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,2424 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (110 μL , 0,7356 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (116 mg, 67%). ESI-MS m/z calc. 717,2763, găsit 718,38 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,95 min (Metodă LC A).

Etapă 4: (14S)-8-[3-Fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 224)

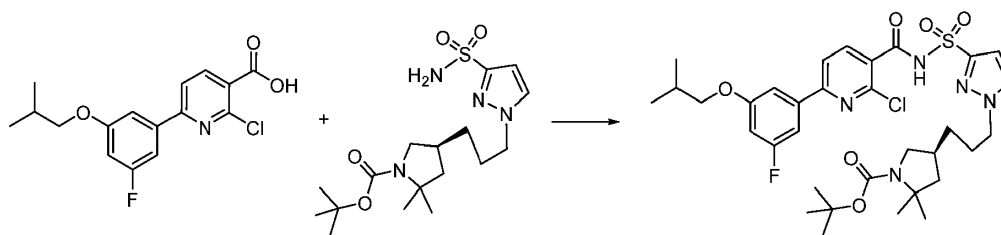


O soluție de (4S)-4-[3-[[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (110 mg, 0,1531 mmol) în diclorometan (1 mL) și acid trifluoroacetic (200 μ L, 2,614 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost evaporat și uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (76 mg, 0,5003 mmol) și carbonat de potasiu (64 mg, 0,4631 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20-80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-8-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 224) (12,5 mg, 14%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,39 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,68 (dt, J = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,65 - 1,54 (m, 5H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 581,2472, găsit 582,34 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,24 min (Metodă LC J).

Exemplul 64: Preparare de (18S)-4-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă

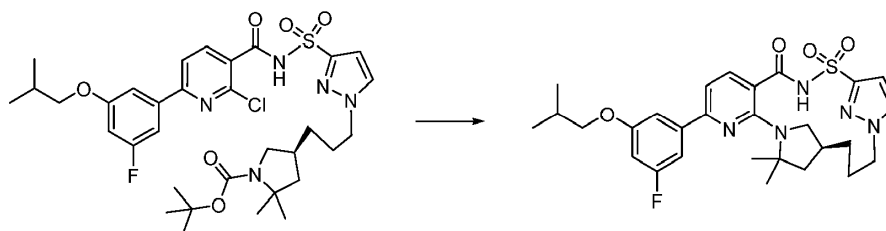


Etapa 1: (4S)-4-[3-[3-[[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



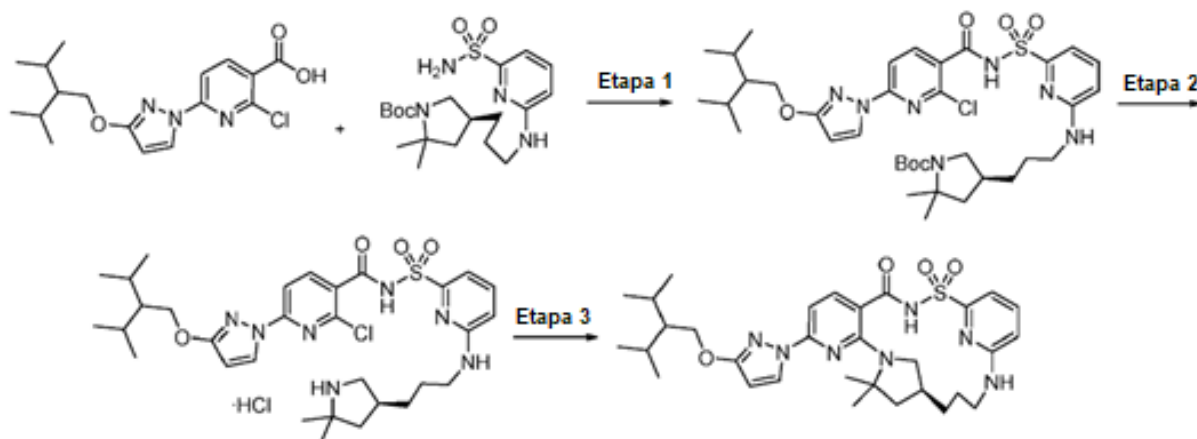
Într-o fiola cu scintilație de 20 mL, acidul 2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil) piridin-3-carboxilic (71 mg, 0,1707 mmol) și carbonil diimidazolul (27 mg, 0,1665 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 6 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il) propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (50 mg, 0,1294 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (42 μ L, 0,2809 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol/diclorometan pentru a da (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (52 mg, 58%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 691,2607, găsit 692,0 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapa 2: (18S)-4-[3-Fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9, 14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10, 10-trionă



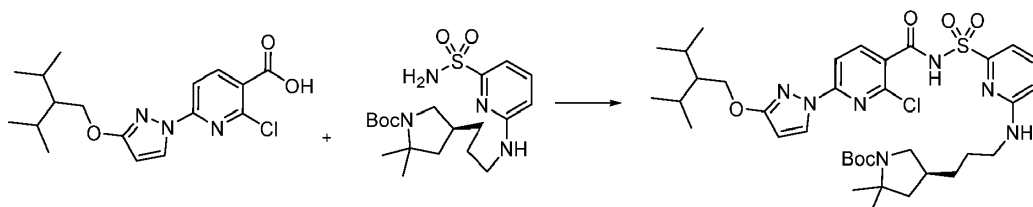
O soluție de (4S)-4-[3-[3-[[2-cloro-6-(3-fluoro-5-izobutoxi-fenil)piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (52 mg, 0,07512 mmol) în diclorometan (500 μ L) și acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,307 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost îndepărtat și uscat sub vid înaintat dând un reziduu care a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (38 mg, 0,2502 mmol) și carbonat de potasiu (34 mg, 0,2460 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (18S)-4-[3-fluoro-5-(2-metilpropoxi)fenil]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (14,0 mg, 34%) ca solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (dt, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 13,9, 11,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 3H), 1,98 (dd, *J* = 19,3, 10,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 555,23157, găsit 556,14 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,09 min (Metodă LC J).

Exemplul 65: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il) butoxi]-1H-pirazol-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 227)



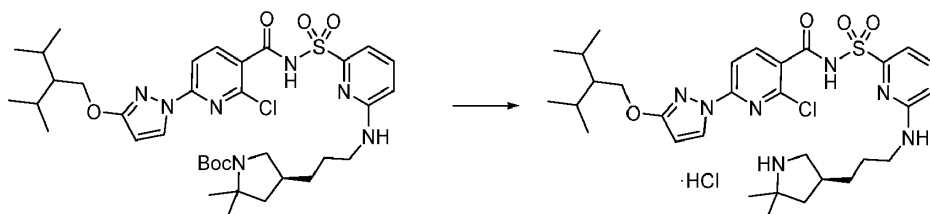
Etapa 1: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

-3-



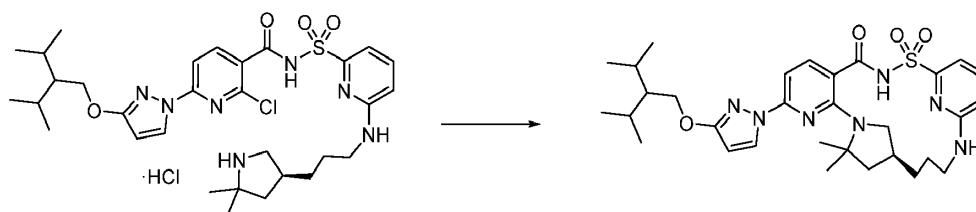
Un flacon de 50 mL încărcat cu carbonil diimidazol (76 mg, 0,4687 mmol) și acid 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (164 mg, 0,4661 mmol) a fost evacuat/reumplut cu azot (3X). S-a adăugat tetrahidrofuran (5 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (160 mg, 0,3878 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (150 mg, 0,9853 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă ((C₁₈): 1-99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric (15 min)) pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (90 mg, 31%). ESI-MS *m/z* calc. 745,3388, găsit 746,47 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat)



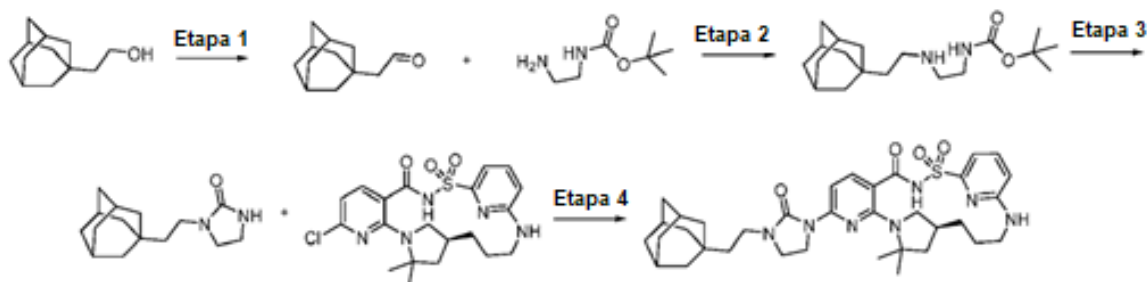
O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (90 mg, 0,12 mmol) în dioxan (5 mL) a fost tratată cu o soluție 6 M dioxan de acid clorhidric (1,3 mL, 7,800 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* pentru a da 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (100 mg, 38%). ESI-MS *m/z* calc. 645,2864, găsit 646,36 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,27 min (Metodă LC A).

Etapă 3: (14S)-12,12-Dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 227)

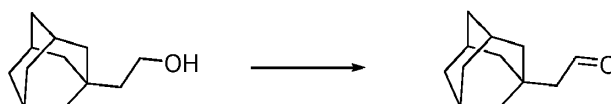


Într-o fiolă de 5 mL, carbonatul de potasiu (102 mg, 0,7380 mmol), fluorura de cesiu (45 mg, 0,2962 mmol) și sitele moleculare de 4Å (300 mg) au fost etanșate și purjate cu azot. S-a adăugat o soluție de 2-cloro-N-[[6-[3-[(1S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il] propilamino]-2-piridil]sulfonyl]-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (100 mg, 0,1465 mmol) în dimetil sulfoxid (2 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă ((C₁₈) : 50-99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric (15 min)) pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 227) (18,0 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,99 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,6-4,9 (br. s, 1H), 4,28 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,35 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 10,7, 6,7 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,09 (dd, J = 12,3, 8,0 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,62 (d, J = 2,9 Hz, 11H), 1,39 (p, J = 5,2 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 609,30975, găsit 610,39 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,59 min (Metodă LC J).

Exemplul 66: Preparare de (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 228)



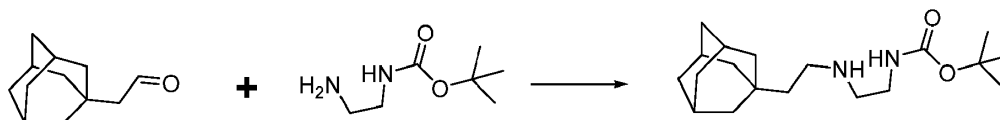
Etapă 1: 2-(1-Adamantil)acetaldehidă



S-a adăugat periodinan Dess-Martin solid (825 mg, 1,945 mmol) la o soluție agitată de 2-(1-adamantil)etanol (300 mg, 1,664 mmol) în diclorometan anhidru (10 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, baia a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 2 ore. Reacția a fost diluată cu eter (60 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat tiosulfat de sodiu (10 mL) și s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 × 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru

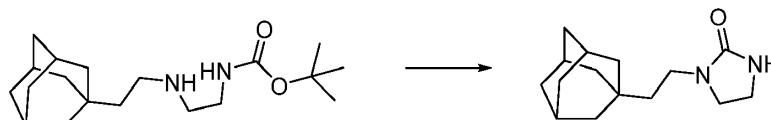
a obține 2-(1-adamantil)acetaldehidă (149 mg, 50%) ca simisolid incolor. Acesta a fost utilizat în etapa ulterioară fără uscare sau purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 9,70 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,87 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 1,59 (dq, $J = 4,0, 2,0$ Hz, 2H), 1,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 6H).

Etapa 2: *N*-[2-[2-(1-adamantil)etilamino]etil]carbammat de *terț*-butil



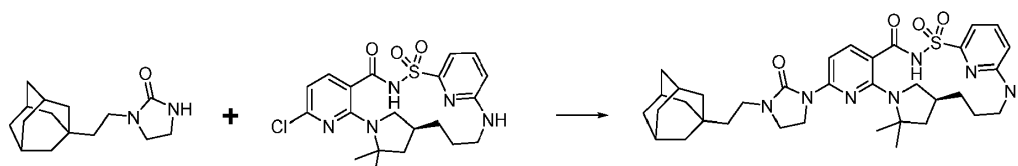
La o soluție agitată de 2-(1-adamantil)acetaldehidă (130,0 mg, 0,7292 mmol) în clorură anhidră de metilen (10 mL) s-a adăugat o soluție de *N*-(2-aminoetil)carbammat de *terț*-butil (117 mg, 0,7303 mmol) în clorură anhidră de metilen (1 mL) urmată de adăugarea de acid acetic glacial (50 μL , 0,8792 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Reacția tulbure a fost agitată timp de 30 min, apoi s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (242 mg, 1,142 mmol) într-o porție la temperatura ambiantă și agitarea a continuat peste noapte (13 ore). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2×15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza *N*-[2-[2-(1-adamantil)etilamino]etil]carbammat de *terț*-butil (209 mg, 89%) ca o gumă galbenă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 322,26202, găsit 323,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,19 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 1-[2-(1-Adamantil)etil]imidazolidin-2-onă



S-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu solid (212 mg, 1,889 mmol) la o soluție agitată de *N*-[2-[2-(1-adamantil)etilamino]etil]carbammat de *terț*-butil (200 mg, 0,6202 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (12 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost acidulat cu acid clorhidric apos (3,0 mL de 1,0 M, 3,000 mmol) și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3×10 mL) și organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0-10% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a da 1-[2-(1-adamantil)etil]imidazolidin-2-onă (53 mg, 34%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 4,92 (s, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 1,99 (p, $J = 3,0$ Hz, 3H), 1,80 - 1,73 (m, 3H), 1,69 (dq, $J = 12,3, 2,3$ Hz, 3H), 1,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 6H), 1,32 - 1,21 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 248,18886, găsit 249,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,67 min (Metodă LC B).

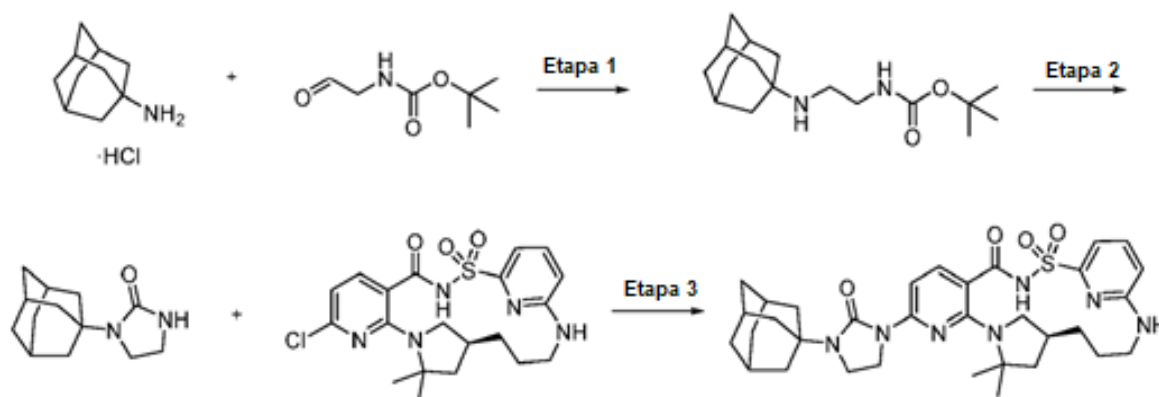
Etapa 4: (14*S*)-8-[3-[2-(Adamantan-1-il)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 228)



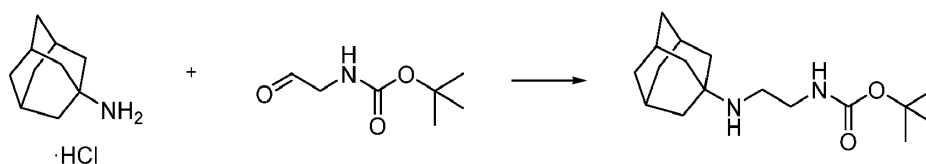
La o fiolă de 4 mL, s-au adăugat în această ordine (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9, 19,21-hexan-2,2,4-trionă

(20 mg, 0,04298 mmol), 1-[2-(1-adamantil)etil]imidazolidin-2-onă (13 mg, 0,05234 mmol), carbonat de cesiu (52 mg, 0,1596 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (4 mg, 0,006913 mmol) și dioxan anhidru (1,0 mL). S-a barbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (4 mg, 0,004368 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat timp de alte 2 min și reacția a fost acoperită sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la 115°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (20 μ L, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,0 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30-99% acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificador)] dând (14S)-8-13-[2-(adamantan-1-il)etil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 228) (13,0 mg, 44%) ca solid gălbui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,80 (dd, J = 12,1, 5,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 7H), 1,58 (s, 3H), 1,55 - 1,53 (m, 1H), 1,51 (two s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,31 - 1,22 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 661,341, găsit 662,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC G).

Exemplul 67: Preparare de (14S)-8-[3-(adamantan-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 230)



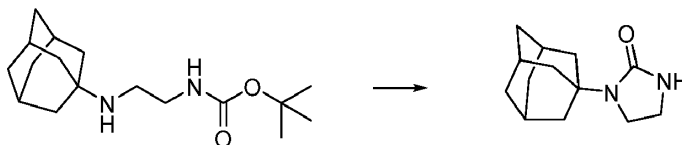
Etapă 1: N-[2-(1-adamantilamino)etil]carbamate de *tert*-butil



La o soluție agitată de N-(2-oxoetil)carbamate de *tert*-butil (505 mg, 3,172 mmol) în clorură anhidră de metilen (20 mL) s-a adăugat adamantan-1-amină solidă (sare clorhidrat) (475 mg, 3,141 mmol) urmată de adăugarea de trietilamină (500 μ L, 3,587 mmol) și acid acetic glacial (200 μ L, 3,517 mmol) în această ordine și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă sub azot. Reacția eterogenă (suspensia albă) a fost agitată timp de 30 min, apoi s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (1,0 g, 4,718 mmol) într-o porție la temperatura ambiantă și agitarea a continuat peste noapte. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 × 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-[2-(1-adamantilamino)etil]carbamate de *tert*-butil (731 mg, 79%)

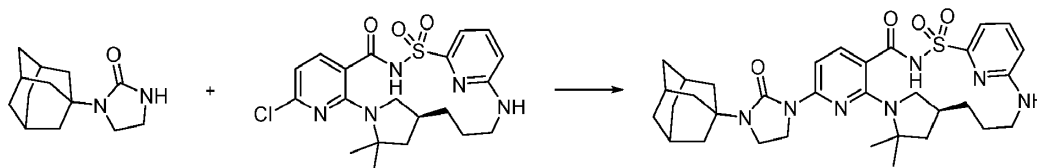
ca gumă galbenă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 294,23074, găsit 295,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 1-(1-Adamantil)imidazolidin-2-onă



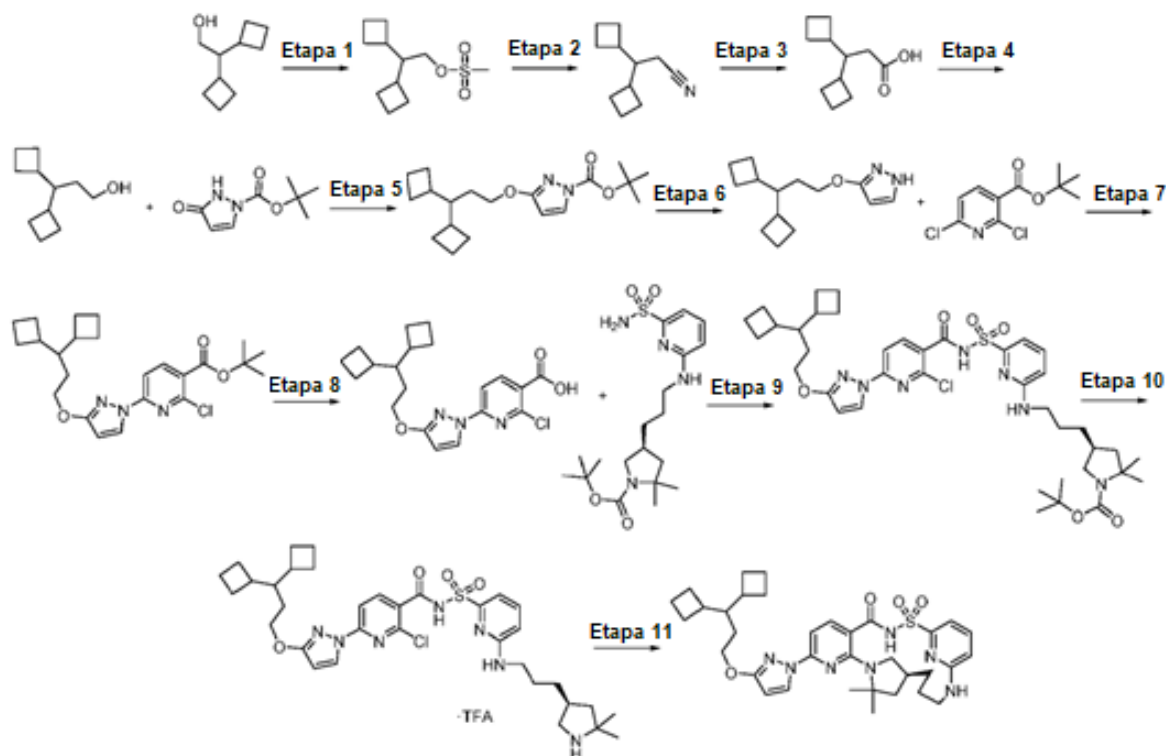
Terț-butoxidul solid de potasiu (465 mg, 4,144 mmol) a fost adăugat la o soluție agitată de *N*-[2-(1-adamantilamino)etil]carbamate de *terț*-butil (400 mg, 1,359 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (12 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și acidulat cu acid clorhidric apos (5,5 mL de 1,0 M, 5,500 mmol) la pH = 4 - 5 și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 × 10 mL) și organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0-10% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a da 1-(1-adamantil)imidazolidin-2-onă (69 mg, 23%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-*d*₆) δ 4,91 (s, 1H), 2,90 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 2H), 2,64 (ddd, *J* = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,06 (dd, *J* = 5,9, 3,0 Hz, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 220,15756, găsit 221,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,36 min (Metodă LC B).

Etapa 3: (14*S*)-8-[3-(Adamantan-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 230)

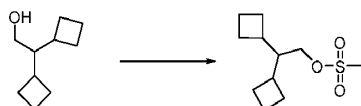


La o fiolă de 4 mL, s-au adăugat în această ordine, (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9, 19,21-hexan-2,2,4-trionă (20 mg, 0,04298 mmol), 1-(1-adamantil)imidazolidin-2-onă (13 mg, 0,05901 mmol), carbonat de cesiu (52 mg, 0,1596 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (4 mg, 0,006913 mmol) și dioxan anhidru (1,0 mL). S-a barbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat tris(dibenzilidenacetondipaladiu(0) (4 mg, 0,004368 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat timp de alte 2 min și s-a acoperit fiola sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la 115°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (20 μ L, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,0 mL), filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30-99% acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificator))] dând (14*S*)-8-[3-(adamantan-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 230) (9 mg, 33%) ca solid gălbui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,28 (s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,74 (m, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,93 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 8H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,65 (s, 5H), 1,62 - 1,59 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 - 1,48 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,36 - 1,22 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 633,30975, găsit 634,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,66 min (Metodă LC G).

Exemplul 68: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-diciclobutilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 231)

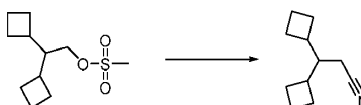


Etapa 1: Metnasulfonat de 2,2-di(ciclobutil)etil



La un balon cu fund rotund de 100 mL conținând 2,2-di(ciclobutil)etanol (1,0 g, 6,483 mmol) în diclorometan (11,0 mL) s-a adăugat trietilamină (2,72 mL, 19,51 mmol). Reacția a fost răcită la 0°C într-o baie de gheață. S-a adăugat în picătură clorură de metansulfonil (891 mg, 7,778 mmol) (exotermic, s-a format o suspensie slab gălbuie) și reacția a fost agitată timp de 1 oră în timp ce a fost încălzită la temperatura camerei. După 1 oră de agitare, reacția a fost apoi stinsă cu apă rece (15 mL) (amestecul s-a transformat într-o soluție clară, slab galbenă) și extrasă cu diclorometan (20 mL) de două ori, stratul organic a fost spălat cu sare. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza metansulfonat de 2,2-di(ciclobutil)etil brut (1,5 g, 100%) ca un lichid clar incolor slab gălbui. Acest produs a fost utilizat în reacția următoare fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,03 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,37 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 1,47 (m, 13H).

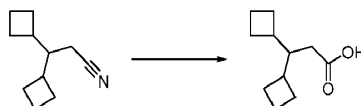
Etapa 2: 3,3-Di(ciclobutil)propanitril



La o soluție de metansulfonat de 2,2-di(ciclobutil)etil (1,75 g, 7,532 mmol) în dimetil sulfoxid (23 mL) s-a adăugat cianosodiu solid (290 μL, 9,468 mmol) sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la 70°C. Reacția s-a transformat într-o suspensie galben deschis după încălzire apoi într-o

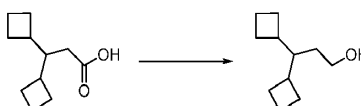
suspensie chihlimburiu deschis în timp. Reacția a fost lăsată să se agite timp de 17 ore la 70°C. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în apă rece (25 mL) și extras cu dietil eter (3 × 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 25 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a da produsul brut, 3,3-di(ciclobutil)propannitril (1,2 g, 98%) ca lichid clar slab chihlimburiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,64 (m, 8H), 1,63 - 1,48 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Etapa 3: Acid 3,3-di(ciclobutil)propanoic



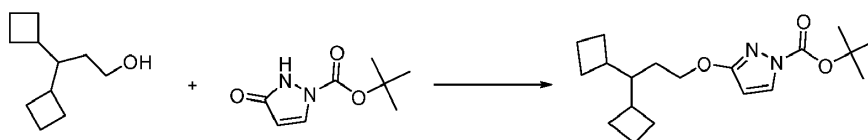
La o soluție de 3,3-di(ciclobutil)propannitril (1,2 g, 7,350 mmol) în etanol (18 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (12,5 mL of 6 M, 75,00 mmol). Soluția clară chihlimburiu rezultată a fost încălzită la 70°C timp de 3 zile. S-a adăugat hidroxid de sodiu (3 g, 75,01 mmol) solid și reacția a fost agitată timp de 3 zile suplimentare la 100°C. Etanolul a fost evaporat și pH-ul stratului apos a fost ajustat până la 1 cu 5 M acid clorhidric. Amestecul a fost apoi extras cu dietil eter (3 × 20 mL). Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da acid 3,3-di(ciclobutil)propanoic (1 g, 75%) ca ulei gros portocaliu deschis. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,16 (dddd, J = 13,0, 9,0, 5,4, 2,5 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 5H), 1,86 - 1,60 (m, 8H).

Etapa 4: 3,3-Di(ciclobutil)propan-1-ol



S-a suspendat hidrură de litiu aluminii (300 mg, 8,844 mmol) (granule) în tetrahidrofuran (15 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min, moment în care granulele au format o suspensie. Amestecul a fost apoi răcit într-o baie de apă/gheață și s-a adăugat în picătură acid 3,3-di(ciclobutil)propanoic (988 mg, 5,421 mmol) în tetrahidrofuran (7,2 mL) timp de 15 min menținând temperatura reacției < 20°C. Amestecul a fost lăsat să se agite un total de 72 ore, fiind încălzit gradual la temperatura ambiantă. Amestecul a fost răcit cu o baie cu gheață și stins încet secvențial cu apă (830 μL, 46,07 mmol), urmată de hidroxid de sodiu (830 μL de 6 M, 4,980 mmol) și apoi apă (2,5 mL, 138,8 mmol). Amestecul a fost agitat până când suspensia gri s-a convertit total într-o suspensie albă, granulară care a fost filtrată pe celite. Solidul a fost spălat cu eter. Filtratul a fost concentrat *in vid* la ~ 90 mbar și baie cu apă la 30°C, diluat cu dietil eter, uscat (sulfat de magneziu), filtrat și concentrat *in vid* dând 3,3-di(ciclobutil)propan-1-ol (868 mg, 95%) ca lichid incolor. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,64 - 3,54 (m, 2H), 2,11 (m, J = 13,9, 9,8, 7,4, 6,0, 2,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 4H), 1,83 - 1,59 (m, 8H), 1,50 - 1,37 (m, 2H).

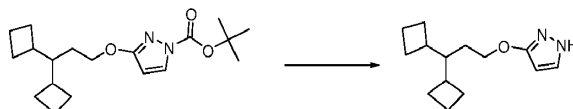
Etapa 5: 3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (530 mg, 2,877 mmol) și 3,3-di(ciclobutil)propan-1-ol (536 mg, 3,185 mmol) în tetrahidrofuran (8 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (830 mg, 3,164 mmol). La acest amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (680 μL, 3,454 mmol) în picătură timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 16 ore. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vid*. Toluenu a fost adăugat la amestecul brut pentru a precipita oxidul de trifenilfosfină. Amestecul nu a format precipitat. Soluția clară a fost apoi concentrată la sec. Uleiul galben gros a fost

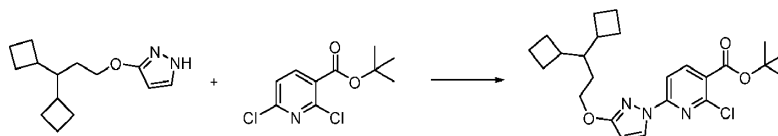
dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu cu un gradient de 0% până la 20% acetat de etil în hexani. Frațiunile pure au fost grupate împreună și concentrate la sec dând produsul dorit, 3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (560 mg, 58%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 4H), 1,61 (s, 11H), 1,51 - 1,29 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 334,22565, găsit 335,24 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,47 min (Metodă LC B).

Etapă 6: 3-[3,3-Di(ciclobutil)propoxi]-1H-pirazol



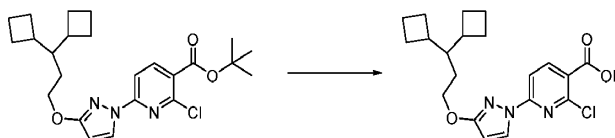
La o soluție de 3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (200 mg, 0,5980 mmol) în diclorometan (2 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (700 μL , 9,086 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Acidul trifluoroacetic a fost îndepărtat sub presiune redusă și brutul rezultat a fost diluat cu acetat de etil. Soluția organică a fost spălată cu bicarbonat de sodiu apos. Porțiunea apoasă a fost extras suplimentar cu acetat de etil (2 X). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate la sec pentru a da 3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]-1H-pirazol (140 mg, 100%). ESI-MS m/z calc. 234,17322, găsit 235,15 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



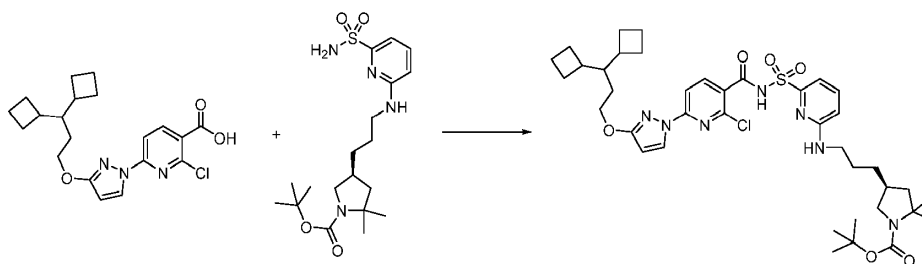
2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (275 mg, 1,108 mmol), 3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]-1H-pirazolul (260 mg, 1,110 mmol) și carbonatul de potasiu (185 mg, 1,339 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (5,2 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (25 mg, 0,2229 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și evaporat pentru a da produsul ca ulei incolor, 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (367 mg, 74%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,35 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,18 (tt, $J = 9,6, 4,4$ Hz, 2H), 2,07 - 1,86 (m, 4H), 1,87 - 1,35 (m, 20H). ESI-MS m/z calc. 445,21323, găsită 446,29 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,88 min (Metodă LC L).

Etapă 8: Acid 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



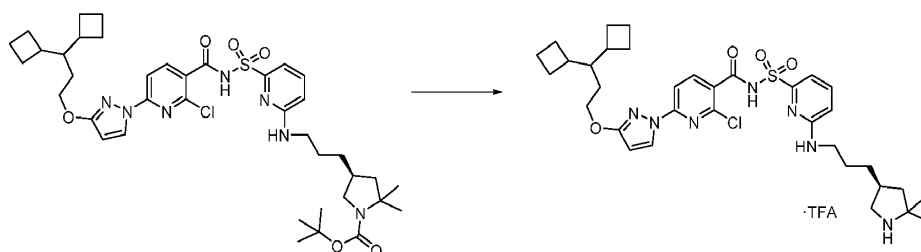
2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (367 mg, 0,8229 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (4 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,5 mL, 19,47 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost evaporată și solidul rezultat a fost suspendat în eter și eterul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă. Această evaporare din procedura de eter a fost repetată de două ori, conducând la un solid alb de acid 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (300 mg, 94%). ESI-MS m/z calc. 389,1506, găsit 390,22 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,45 min (Metodă LC J).

Etapă 9: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



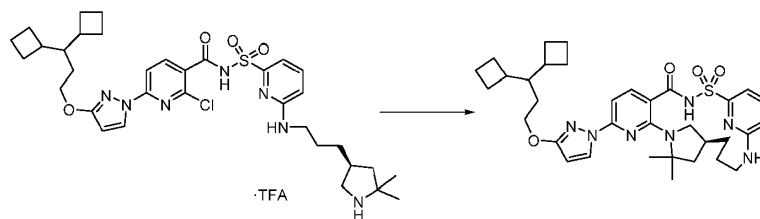
Într-o fiolă cu scintilație de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (71 mg, 0,1821 mmol) și carbonil diimidazolul (30 mg, 0,1850 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (550 μ L) și agitate timp de 60 min la 50°C cu un capac liber. Apoi, s-au adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (50 mg, 0,1212 mmol) în tetrahidrofuran (850 μ L) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (36 μ L, 0,2407 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei apoi concentrat la un reziduu uleios care a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (64,5 mg, 66%) ca ulei gros galben deschis. ESI-MS m/z calc. 783,3545, găsit 784,46 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC J).

Etapă 10: 2-Cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



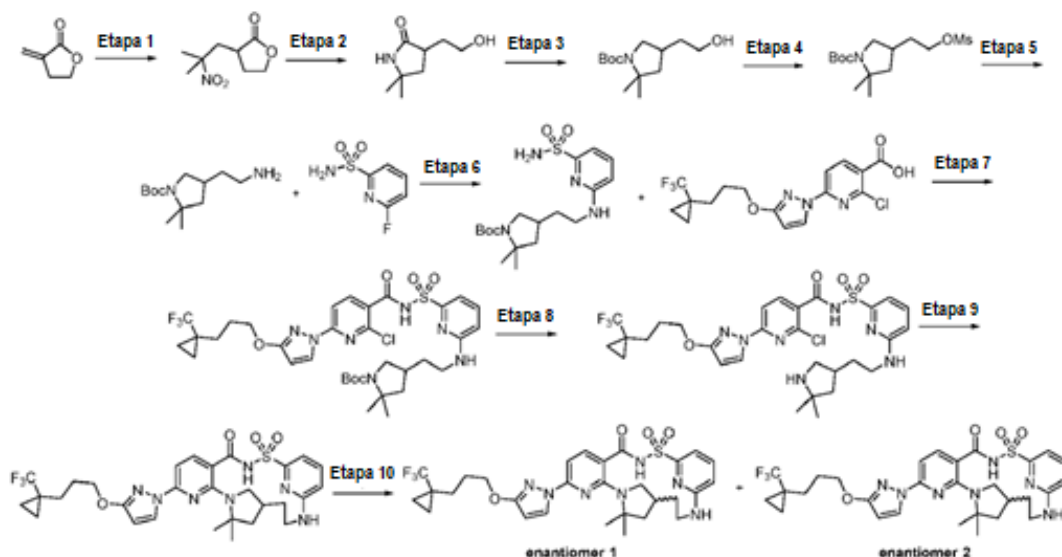
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (64,5 mg, 0,082 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,5 mL). S-a adăugat acid trifluoroacetic (235 μ L, 3,050 mmol) și amestecul de reacție rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și brutul rezultat a fost uscat suplimentar sub vid înaintat pentru a da 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxi]pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (53 mg, 52%, puritate 97%) ESI-MS m/z calc. 683,30206, găsit 684,39 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,86 min (Metodă LC J).

Etapă 11: (14S)-8-[3-(3,3-Diciclobutilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 231)

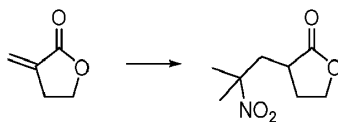


Un amestec de 2-cloro-6-[3-[3,3-di(ciclobutil)propoxil]pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (52 mg, 0,07599 mmol), carbonat de potasiu (55 mg, 0,3980 mmol), fluorură de cesiu (25 mg, 0,1646 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (3,6 mL) a fost plasat într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 165°C și agitată timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, Debit = 50 mL/min, volum de injecție = 1300 μL și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da ca solid alb, (14S)-8-[3-(3,3-diciclobutilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2Λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (Compusul 231) (15,5 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,96 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,35 (dd, J = 10,1, 7,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 2,09 (dd, J = 12,3, 7,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,62 (d, J = 3,3 Hz, 7H), 1,46 (ddd, J = 14,2, 9,0, 5,2 Hz, 1H), 1,26 (s, 1H), câțiva protoni alifatici ascunși de maximul apei. ESI-MS m/z calc. 647,3254, găsit 648,38 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,89 min (Metodă LC J).

Exemplul 69: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17Λ⁶-tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo [16,3,1,15,8,09, 14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 234) și 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17Λ⁶-tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13, 18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 235)



Etapa 1: 3-(2-Metil-2-nitropropil)-dihidrofuran-2-onă



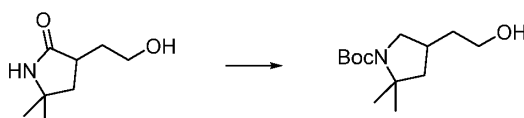
La un amestec de 2-nitropropan (49 mL, 2,2 mol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (4,1 mL, 0,1 mol) sub o atmosferă de azot, s-a adăugat 3-metilendihidrofuran-2(3H)-onă (75 g, 776 mmol) în picătură într-o perioadă de 45 min. Adăugarea este exotermică: temperatura a fost menținută sub 90°C prin controlarea ratei de adăugare în decursul reacției. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore suplimentare la 85°C, răcit la temperatura camerei și diluat cu acetat de etil (500 mL) și 1M acid clorhidric (60 mL). Faza organică a fost separată, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub vid pentru a obține un ulei de culoare închisă. Triturarea cu o cantitate mică de metil eter de *terț*-butil a produs o cantitate copioasă de precipitat alb care a fost colectat prin filtrare pentru a obține 3-(2-metil-2-nitropropil)-dihidrofuran-2-onă (75,6 g, randament 73%) ca solid alb. Materialul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 187,2, găsit 188,0 (M+1)⁺. Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC M).

Etapa 2: 3-(2-Hidroxietil)-5,5-dimetilpirolidin-2-onă



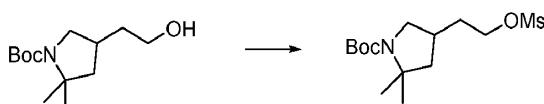
Un reactor Parr de 1,5 litri a fost încărcat cu suspensie de nichel Raney (10 g), 3-(2-metil-2-nitropropil)-dihidrofuran-2-onă (75,6 g, 0,86 mol) și etanol (1,2 L). Reactorul a fost etanșat și încălzit la 60°C sub 2 bare de hidrogen timp de 16 ore și apoi răcit la temperatura camerei. S-au adăugat aproximativ 100 g de Celite la reactor. Suspensia rezultată a fost filtrată printr-un tampon subțire de gel de siliciu și clătită cu etanol (200 mL). Filtratele combinate au fost concentrate sub vid pentru a obține 3-(2-hidroxietil)-5,5-dimetilpirolidin-2-onă (64,5 g, randament cantitativ) ca solid alb. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 157,2, găsit 158,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 1,38 min (Metodă LC M).

Etapa 3: Ester *terț*-butilic al acidului (4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic



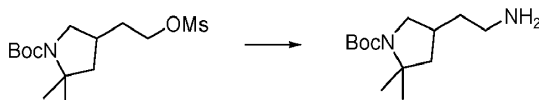
S-a adăugat hidrură de litu aluminu (53,9 g, 1,4 mol) la un amestec de 3-(2-hidroxietil)-5,5-dimetilpirolidin-2-onă (55,8 g, 0,36 mol) și tetrahidrofuran (710 mL). Adăugarea a fost făcută în porții mici pe o perioadă de 45 min pentru a evita evoluția excesivă a hidrogenului. Amestecul a fost refluxat sub atmosferă de azot timp de 22 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și a fost stins cu grijă prin adăugarea de decahidrat de sulfat de sodiu (300 g). Suspensia gri rezultată a fost filtrată și solidele au fost spălate cu tetrahidrofuran (500 mL). La filtrate combinate (1,2 L) s-a adăugat dicarbonat de di-*terț*-butil (52,3 g, 225 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 24 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% - 100% de acetat de etil în hexani pentru a obține esterul *terț*-butilic al acidului (4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic ca ulei de culoare deschisă (40,8 g, randament 74%). ESI-MS m/z calc. 243,3, găsit 244,1 (M+1)⁺. Timp de retenție: 4,01 min (Metodă LC M).

Etapa 4: Ester *terț*-butilic al acidului 4-(2-metansulfoniloxietil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic



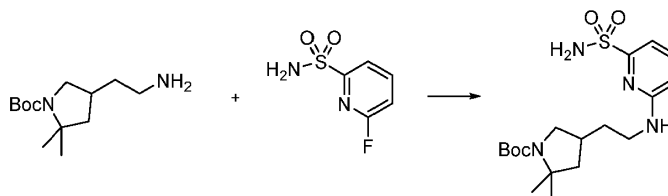
Esterul *terț*-butilic al acidului 4-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic (32,1 g, 132 mmol) și trietilamina (36,8 mL 264 mmol) au fost dizolvate în diclorometan (400 mL) și amestecul rezultat a fost răcit într-o baie de gheață cu apă timp de 15 min. S-a adăugat clorură de metansulfonil (11,3 mL, 145 mmol) în picătură și reacția a fost agitată timp de 30 min. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de bicarbonat de sodiu apos saturat (100 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu apă (100 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a obține ester *terț*-butilic al acidului 4-(2-metansulfoniloxyetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic ca un ulei portocaliu (41,6 g, randament 98%). Materialul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 321,4, găsit 322,2 (*M*+1)⁺. Timp de retenție: 4,88 min (Metodă LC M).

Etapă 5: Ester *terț*-butilic al acidului 4-(2-aminoetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic



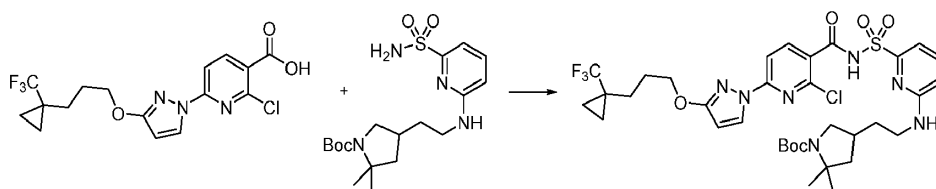
Un reactor Parr de 1,5 litri a fost încărcat cu ester *terț*-butilic al acidului 4-(2-metansulfoniloxyetil)-2, 2-dimetilpirolidin-1-carboxilic (32,4 g, 101 mmol), dioxan (640 mL) și 30% hidroxid de amoniu (640 mL). Reactorul a fost etanșat și încălzit la 50°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă până când majoritatea dioxanului a fost îndepărtată și apoi s-a adăugat diclorometan (1 L). Amestecul rezultat a fost transferat într-o pâlnie separatoare și fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu diclorometan (2 × 250 mL) și eliminată. Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% - 15% metanol în diclorometan conținând 5 mL/litru de 30% hidroxid de amoniu pentru a obține ester *terț*-butilic al acidului 4-(2-aminoetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic (20,6 g, randament 66%) ca ulei de culoare deschisă. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,66 (dt, 1H), 2,88 (p, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,48-1,14 (m, 20H). ESI-MS *m/z* calc. 242,3, găsit 243,0 (*M*+1)⁺. Timp de retenție: 3,06 min (Metodă LC M).

Etapă 6: 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



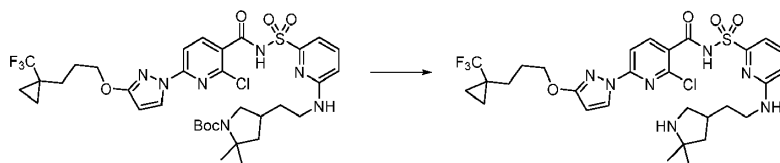
S-au adăugat 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (2,089 g, 11,86 mmol) și dimetil sulfoxid (24 mL) într-un vas de 20 mL la microunde. S-au adăugat carbonat de potasiu (8,60 g, 62,23 mmol) și 4-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (3,00 g, 12,38 mmol) și fiola a fost acoperită și încălzită la 100°C pe o placă fierbinte timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,475 g, 31%). ESI-MS *m/z* calc. 398,19876, găsit 399,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,55 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



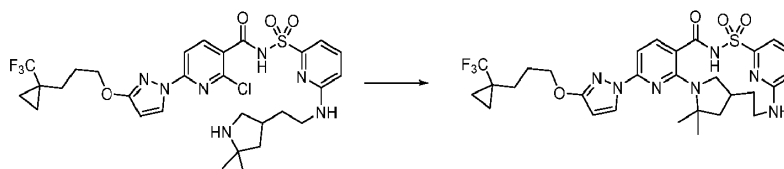
La un balon cu fund rotund s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (361 mg, 0,9262 mmol) și carbonil diimidazol proaspăt recristalizat (188 mg, 1,159 mmol). S-a adăugat tetrahidrofuran (5,5 mL) și reacția a fost încălzită la 40°C timp de 2 ore. S-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (370 mg, 0,9284 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (450 μ L, 3,009 mmol). Reacția a devenit de culoare galben pal și a fost lăsată să se agite peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat și saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul brut a fost apoi purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 100% acetat de etil în hexani dând 4-[2-[[6-[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (400 mg, 56%) ca spumă albă. ESI-MS *m/z* calc. 769,2636, găsit 770,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,01 min (Metodă LC G).

Etapă 8: 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfoni]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La un balon cu fund rotund conținând 4-[2-[[6-[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]etil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (400 mg, 0,5193 mmol) s-au adăugat diclorometan (10 mL) și acid trifluoroacetic (2,0 mL, 25,96 mmol). Reacția a fost agitată timp de 90 min la temperatura camerei. Reacția a fost apoi evaporată la sec. Amestecul de reacție brut a fost neutralizat cu bicarbonat de sodiu saturat și extras cu acetat de etil. Produsul s-a prăbușit și a fost utilizat puțin metanol pentru a ajuta la extragere. Stratul organic a fost separat (neuscat pe sulfat de sodiu) și evaporat pentru a furniza 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfoni]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (344 mg, 99%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 669,2112, găsit 670,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,94 min (Metodă LC G).

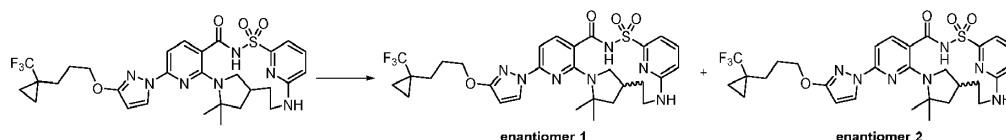
Etapă 9: 7,7-Dimetil-11-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11, 13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 233)



La o fiolă la microunde s-au adăugat carbonat de potasiu (355 mg, 2,569 mmol), fluorură de cesiu (156 mg, 1,027 mmol), câteva site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfoni]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (344 mg, 0,5133 mmol) în dimetil sulfoxid (4 mL). Reacția a fost acoperită și plasată într-o baie de ulei preîncălzit la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și

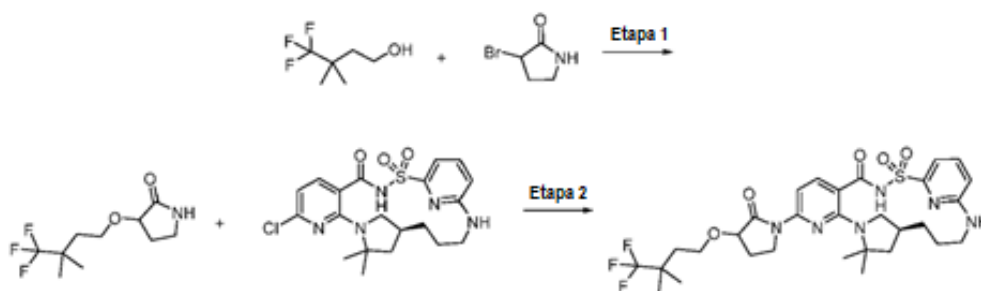
purificată *prin* HPLC cu gradient 50% - 99% acetonitril în apă (0,1% modificador acid clorhidric) dând 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13, 18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 233) (138,6 mg, 43%) ca pulbere albă. ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

Etapă 10: 7,7-Dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9, 11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 234) și 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10, 16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 235)

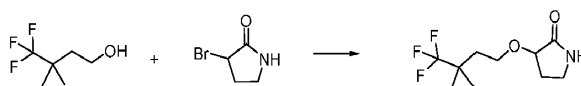


7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă racemică (Compusul 233) (138,6 mg, 0,2187 mmol) a fost separată prin cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană de 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 28% acetonitril:metanol (90:10, fără modificador)/72% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18, 20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 234) (68,1 mg, 98%). ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 7,7-dimetil-11-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 235) (59,3 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 33,8 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,46 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,99 - 1,65 (m, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,49 - 1,15 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H), unii protoni ascunși de solvent. ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

Exemplul 70: Preparare de (14*S*)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)pirolidin-1-il]-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 237)

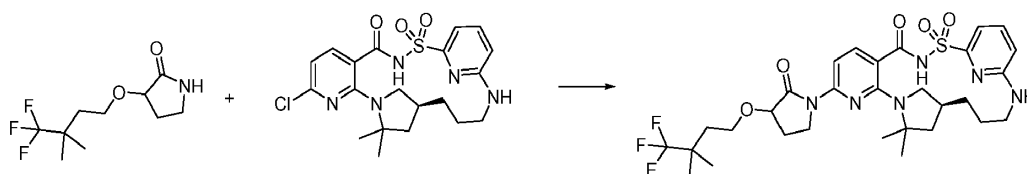


Etapă 1: 3-(4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirolidin-2-onă



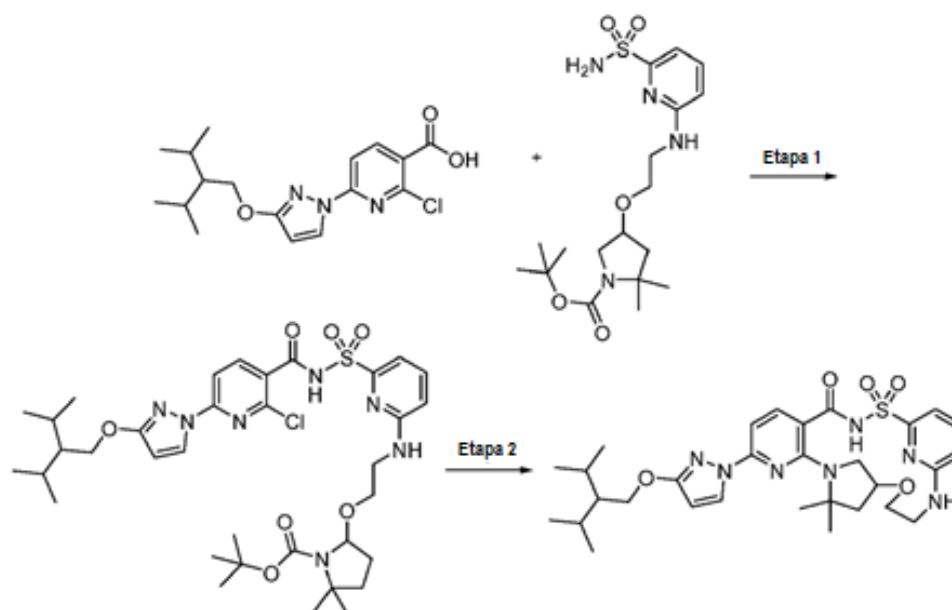
La o soluție agitată de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butan-1-ol (280 mg, 1,793 mmol, conține 29 mol% dietil eter rezidual) și 3-bromopirolidin-2-onă (275 mg, 1,677 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (12 mL) s-a adăugat [bis(trimetilsilil)amino]potasiu (7,1 mL de 0,5 M în toluen, 3,550 mmol) în picătură de la -50°C la -60°C timp de 2 min sub azot. După agitare timp de 15 min la aceea temperatură, baia de răcire a fost îndepărtată și flaconul a fost plasat imediat într-o baie de apă cu gheață la 0°C. Reacția a fost apoi lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat peste noapte sub azot. S-a adăugat acid acetic glacial (200 μ L, 3,517 mmol) la reacție și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în diclorometan timp de 25 min) pentru a furniza 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirolidin-2-onă (238 mg, 59%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 5,87 (s, 1H), 4,13 (dt, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 3,42 (dt, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 2,25 (dt, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 1,72 (td, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 0,94 (d, J = 3,6 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, Benzen- d_6) δ -78,62. ESI-MS m/z calc. 239,11331, găsit 240,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,16 min (Metodă LC B).

Etapă 2: (14S)-12,12-Dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi) pirolidin-1-il]-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 237)

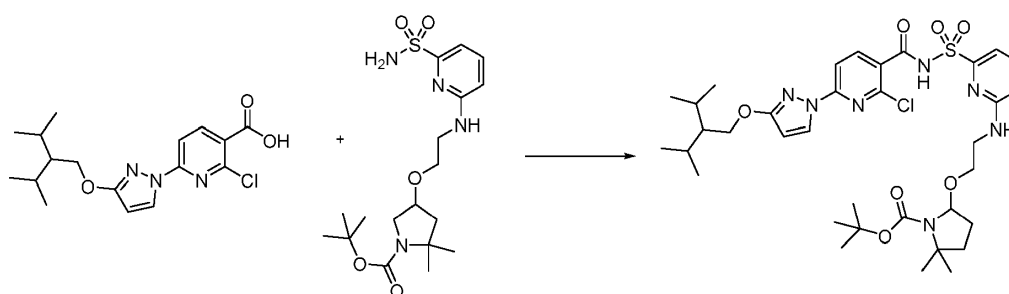


La o fiolă de 4 mL s-au adăugat, (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (20 mg, 0,04445 mmol), 3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butoxi)pirolidin-2-onă (13 mg, 0,05434 mmol), carbonat de cesiu (52 mg, 0,1596 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (4 mg, 0,006913 mmol) și dioxan anhidru (0,7 mL) în această ordine. S-a purjat azot prin amestecul eterogen timp de 3 min. Apoi s-a adăugat tris(benzilidenacetone)dipaladiu(0) (4 mg, 0,004368 mmol) sub azot și azotul a fost purjat prin amestec timp de alte 2 min și a fost acoperit sub o atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la 108°C peste noapte. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (20 μ L, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), rulare cu gradient dual de la 30% - 99% acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificador)] dând (14S)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutoxi)pirolidin-1-il]-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 237) (8 mg, 27%) ca solid gălbui. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,04 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,31 (two t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 3H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 1,76 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (dd, J = 13,6, 12,8 Hz, 1H), 1,14 (t, J = 1,9 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ -77,59. ESI-MS m/z calc. 652,2655, găsit 653,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,1 min (Metodă LC B).

Exemplul 71: Preparare de 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 238)

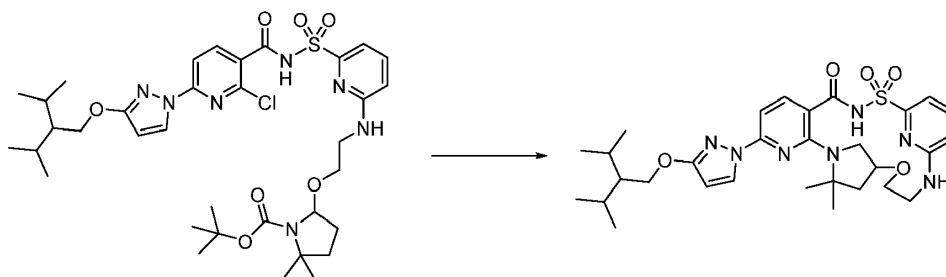


Etapa 1: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



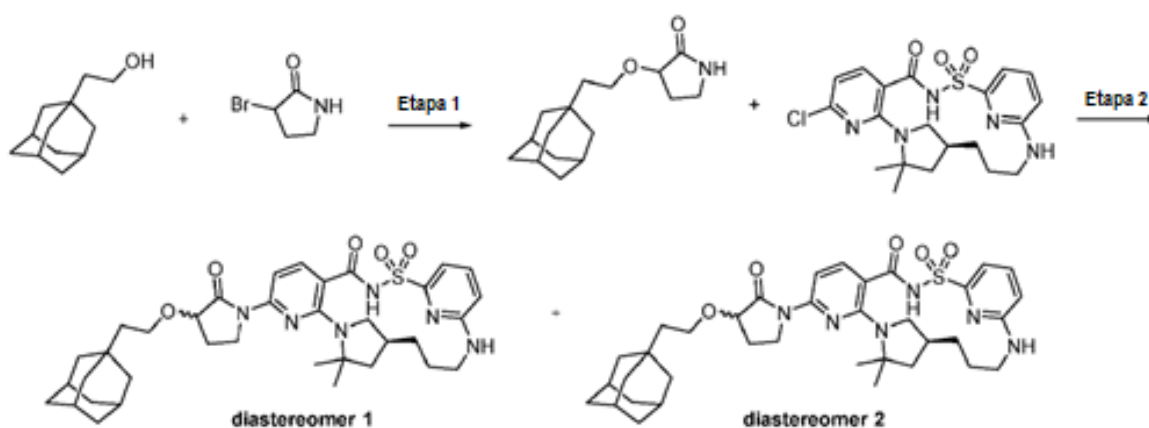
Acidul 2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (225 mg, 0,6395 mmol) și carbonil diimidazolul (111 mg, 0,6846 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (8 mL) și agitate timp de 75 min la 40°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (265 mg, 0,6393 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (200 μ L, 1,337 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (176 mg, 37%). ESI-MS m/z calc. 747,3181, găsit 748,41 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 12,12-Dimetil-8-[3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il]-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 238)

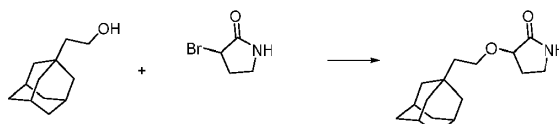


4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-izopropil-3-metil-butoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (176 mg, 0,2352 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (3 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (550 μ L, 7,14 mmol). Soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost combinat cu carbonat de potasiu (195 mg, 1,41 mmol), fluorură de cesiu (53,6 mg, 0,353 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (3 mL) într-o fiolă și purjat cu azot. Fiola a fost acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 20 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă (coloană C₁₈, 30% până la 99% acetoneitril (fără modifikator) în apă (5 mM acid clorhidric) în 30 min) pentru a da ca solid alb, 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 238) (64 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 1,89 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,79 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 611,289, găsit 612,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 72: Preparare de (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 240) și (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil- λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 241)

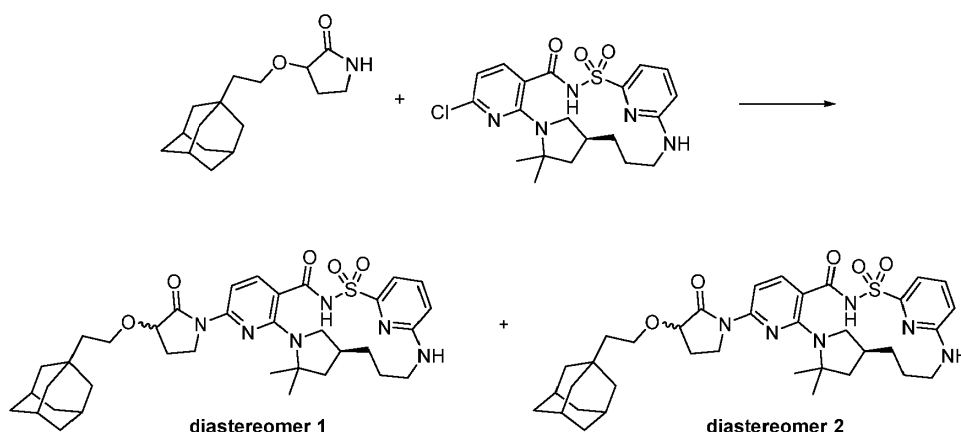


Etapa 1: 3-[2-(1-Adamantil)etoxi]pirolidin-2-onă



Într-o soluție de 1-adamantaneetanol (1,099 g, 6,098 mmol) și 3-bromopirolidin-2-onă (1,00 g, 6,098 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amidă de potasiu (1,0 M în tetrahidrofuran, 12,8 mL, 12,8 mmol) la -50°C în picătură. Reacția a fost agitată la aceeași temperatură timp de 20 min, apoi într-o baie cu gheață timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție de clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost triturat cu hexan și solidul format a fost colectat prin filtrare pentru a furniza 3-(2-adamantan-1-il-etoxi)-pirolidin-2-onă (1,192 g, 74%) ca un solid alburiu. ¹H-RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ (ppm): 7,78 (s, br, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,51 (q, t = 8,8 Hz, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,90-1,40 (m, 16H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H). ESI-MS m/z: calc. 263,19, găsit 263,8 (M+1)⁺. Timp de retenție: 5,24 min (Metodă LC Q).

Etapă 2: (14S)-8-{3-[2-(Adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 240) și (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 241)

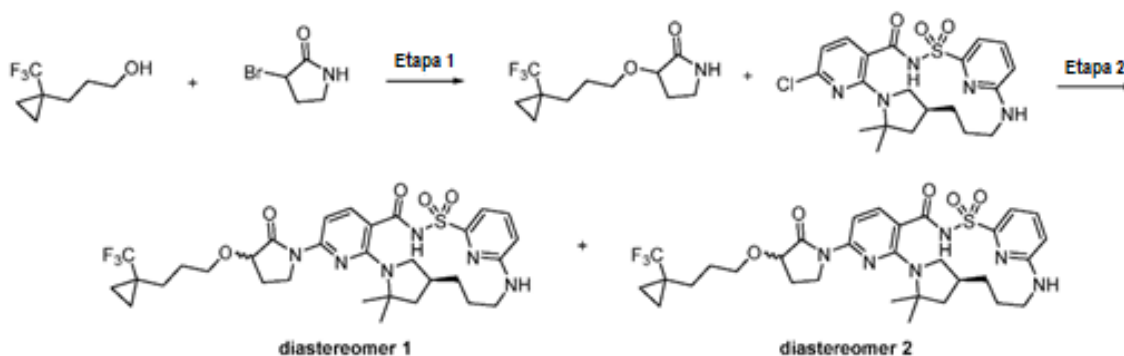


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (35 mg, 0,07779 mmol), 3-[2-(1-adamantil)etoxi]pirolidin-2-onă (29 mg, 0,1101 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,01201 mmol), Xantphos (9 mg, 0,01555 mmol), carbonat de cesiu (129 mg, 0,3959 mmol) și dioxan anhidru (0,5 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de aproximativ 3 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 14 ore. Solventul organic a fost concentrat prin suflare de azot în fiolă. Reziduul a fost diluat cu dimetil sulfoxid (900 μL), microfiltrat și supus la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (30 până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificador. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporați. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu diclorometan (1X) și acetat de etil (2X) și fazele organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu. Filtrarea după evaporare a solvenților a dat un solid care a fost purificat suplimentar prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții evaporați. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporați pentru a da un amestec de diastereomeri care au fost separați prin SFC chirală (chiralCel OJ-H (250×10 mm), coloană de 5 μM; fază mobilă: 24% acetonitril/metanol (90:10, 20 mM NH₃), 76% dioxid de carbon, 10 mL/min; 14 mg/mL în acetonitril:metanol:dimetil sulfoxid (81:9:10); volum de injecție 70 μL, 100 bar).

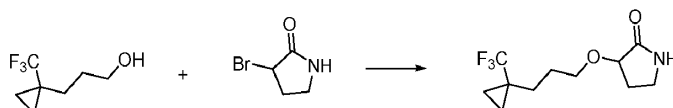
Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 240) (6,1 mg, 22%, 98% ee). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,45 (larg s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (br s, 1H), 6,68 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,93 (d, J =

13,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,71 (m, 6H), 1,70 - 1,39 (m, 19H), 1,40 - 1,13 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 676,3407, găsit 677,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,42 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-{3-[2-(adamantan-1-il)etoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 241) (5,1 mg, 17%, 93% ee). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,44 (larg s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,89 (br m, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 3H), 3,76 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,94 (br d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,95 - 1,69 (m, 6H), 1,68 - 1,39 (m, 19H), 1,37 - 1,18 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 676,3407, găsit 677,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,41 min (Metodă LC B).

Exemplul 73: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 242) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 243)

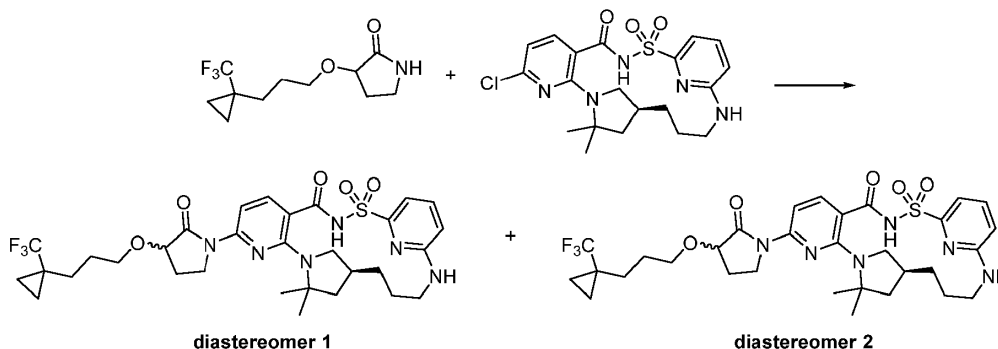


Etapa 1: 3-[3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirolidin-2-onă



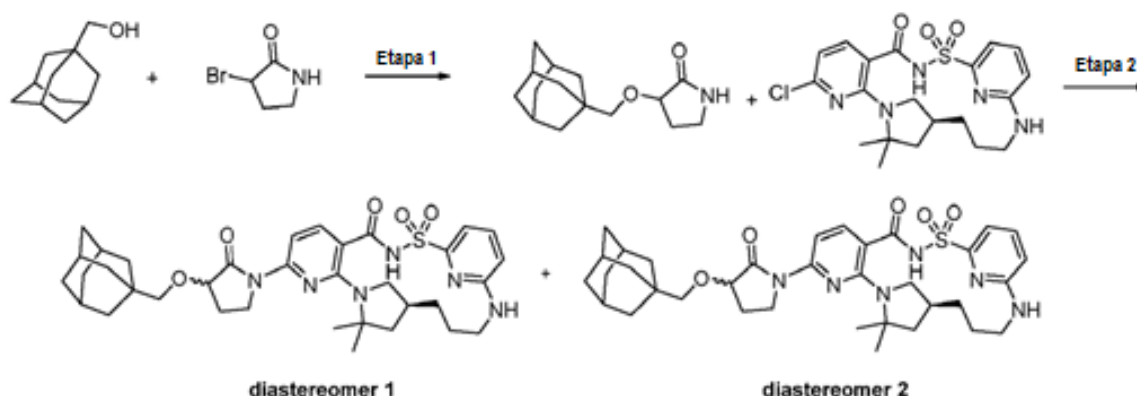
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 3-[1-(trifluorometil)ciclo propil]propan-1-ol (450 mg, 2,676 mmol), 3-bromopirolidin-2-onă (442 mg, 2,695 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (12 mL). Amestecul a fost răcit la -50°C. S-a adăugat [bis(trimetilsilil)amino]potasiu (11,3 mL de 0,5 M în toluen, 5,650 mmol) în picătură timp de 5 min și amestecul galben a fost agitat la -50°C timp de 15 - 20 min, apoi într-o baie cu gheață la 0°C timp de cel puțin 3 ore. Reacția a fost agitată în baia cu gheață care a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei. După 16 ore, amestecul a fost răcit la 0°C apoi s-a adăugat acid acetic glacial (250 μ L, 4,396 mmol) la reacție dând o suspensie maro pal. S-au adăugat saramură (75 mL) și acetat de etil (75 mL) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil (2 $\times$ 25 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și solvenții evaporati. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 15% metanol în diclorometan în 30 min) pentru a furniza 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirolidin-2-ona dorită (555 mg, 83%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,65 (larg s, 1H), 3,95 (dd, J = 7,7, 7,0 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,54 (dt, J = 9,2, 6,3 Hz, 1H), 3,41 (dddd, J = 9,7, 8,5, 3,7, 1,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,40 (dtd, J = 13,1, 7,6, 3,7 Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H), 0,64 - 0,47 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 251,11331, găsit 252,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,32 min (Metodă LC B).

Etape 2: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi} pirolidin-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 242) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi} pirolidin-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 243)

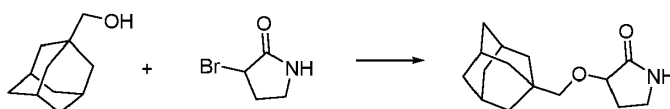


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (32 mg, 0,07112 mmol), 3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirolidin-2-onă (25 mg, 0,09950 mmol), Pd2(dba)3 (11 mg, 0,01201 mmol), Xantphos (11 mg, 0,01901 mmol), carbonat de cesiu (110 mg, 0,3376 mmol) și dioxan anhidru (0,6 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de aproximativ 3 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 16 ore. Solventul organic a fost concentrat prin suflare de azot în fiolă. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (30% până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificador. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporati. Soluția apoasă rezultată a fost extrasă cu acetat de etil (3X) și fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu. Filtrarea și evaporarea solvenților au dat un solid care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții evaporati. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporati pentru a da un amestec de diastereomeri care au fost separati prin SFC chirală (ChiralCel OJ-H (250 $\times$ 10 mm), coloană de 5 μ M; fază mobilă: 24%acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH₃), 76% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație: 23 mg/mL: în acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH₃); volum de injecție 70 μ L, 100 bar). Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}pirolidin-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 242) (6,3 mg, 26%). ESI-MS m/z calc. 664,2655, găsit 665,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,05 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}pirolidin-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 243) (5,2 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,45 (larg s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,93 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,20 (m, 2H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,77 - 0,66 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 664,2655, găsit 665,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B).

Exemplul 74: Preparare de (14S)-8-13-[(adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 244) și (14S)-8-{3-[(adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 245)

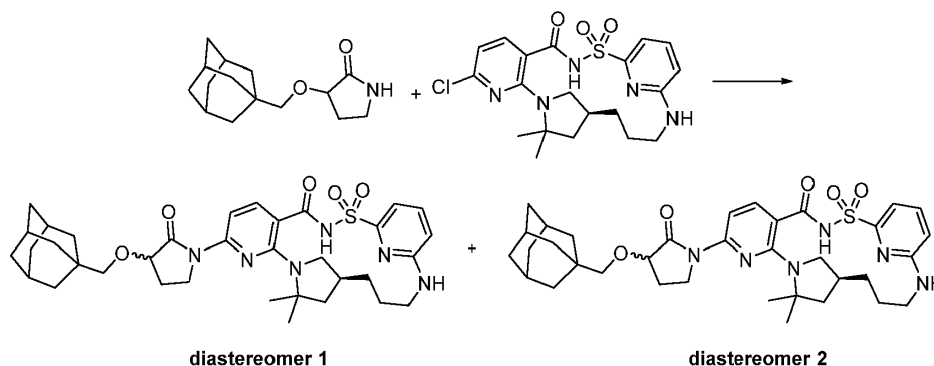


Etapa 1: 3-(1-Adamantilmetoxi)pirolidin-2-onă



Într-o soluție de 1-adamantanemetalol (0,500 g, 3,007 mmol) și 3-bromopirolidin-2-onă (0,493 g, 3,007 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL), s-a adăugat 1 M soluție de bis(trimetilsilil)amidă de potasiu în tetrahidrofuran (6,3 mL, 6,30 mmol) la -60°C . Reacția a fost agitată la această temperatură timp de 20 min, apoi a fost încălzită până la 0°C și agitată timp de alte 2 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (20 mL) și extrasă cu acetat de etil (3×20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost triturat cu hexan (30 mL) și solidul format a fost colectat prin filtrare pentru a furniza 3-(adamantan-1-ilmetoxi)-pirolidin-2-onă (0,594 g, 79%) ca solid alb. ^1H -RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ (ppm): 7,77 (s, br, 1H), 3,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,30 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,92-1,48 (m, 16H). ESI-MS m/z : calc. 249,17, găsit 250,2 ($M+1$) $^+$. Timp de retenție: 4,97 min (Metodă LC Q).

Etapa 2: (14S)-8-{3-[(Adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 244) și (14S)-8-{3-[(adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 245)

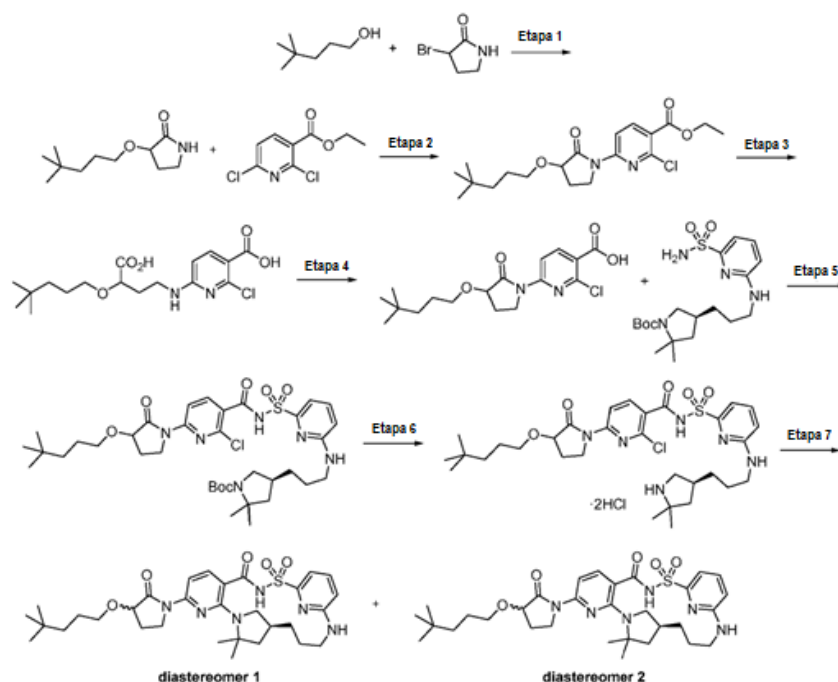


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (35 mg, 0,07779 mmol), 3-(1-adamantilmetoxi)pirolidin-2-onă (30 mg, 0,1203 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,01092 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02074 mmol), carbonat de cesiu (130 mg, 0,3990 mmol) și dioxan anhidru (0,6 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de aproximativ 3 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 22 ore.

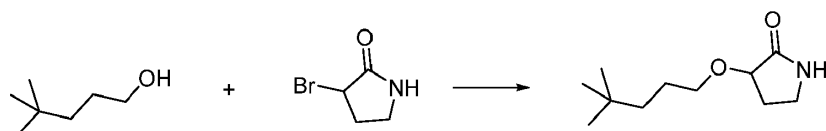
Solventul organic a fost concentrat prin suflare de azot în fiolă. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}) utilizând un gradient de acetonitril în apă (30% până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificador (950 μ L injecție). Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporati. Solidul a fost extras cu acetat de etil (2X) și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Filtrarea, apoi evaporarea solvenților au dat un solid care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții evaporati. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporati pentru a da un amestec de diastereomeri care au fost separati prin SFC chirală ((ChiralCel OJ-H (250 $\times$ 10 mm), coloană de 5 μ M; fază mobilă 31% acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH_3), 69% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 23 mg/mL în acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH_3); volum de injecție 70 μ L, 100 bar). Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-{3-[(adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 244) (6,3 mg, 23%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,46 (larg s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 1,41 (m, 22H), 1,34 - 1,26 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 662,325, găsit 663,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,41 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-{3-[(adamantan-1-il)metoxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil- Λ^6 -tia-3,9,11,18, 23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 245) (5,6 mg, 20%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,45 (larg s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 3,77 (q, J = 9,4, 8,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,96 - 1,72 (m, 6H), 1,72 - 1,42 (m, 20H), 1,38 - 1,25 (m, 1H).

ESI-MS m/z calc. 662,325, găsit 663,5 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,41 min (Metodă LC B).

Exemplul 75: Preparare de (14S)-8-{3-[(4,4-dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 246) și (14S)-8-{3-[(4,4-dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 247)

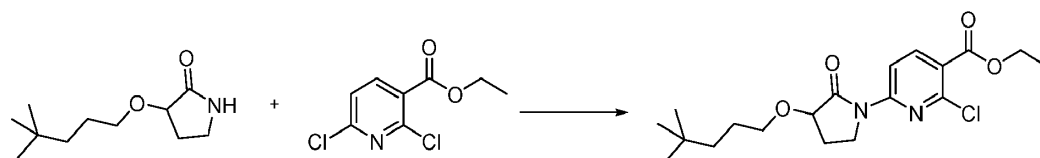


Etapa 1: 3-(4,4-Dimetilpentoxi)pirolidin-2-onă



Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 4,4-dimetilpentan-1-ol (0,97 g, 8,348 mmol), 3-bromopirolidin-2-onă (1,41 g, 8,598 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (5 mL). Amestecul a fost răcit într-o baie de apă cu gheață și s-a adăugat o soluție de KHMDS (17 mL of 1 M, 17,00 mmol) timp de 10 min (soluția a devenit repede maro). Amestecul a fost agitat în baia de răcire care a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. După 24 ore, reacția a fost răcită într-o baie de apă cu gheață și tratată cu acid acetic (1 mL, 17,58 mmol) și saramură (50 mL). Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 × 40 mL). Extractele organice combinate au fost spălate pe sulfat de sodiu, filtrate și solvenții evaporati pentru a da un material brut (430 mg). Rezidul a fost supus la cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 15% timp de 20 min) în diclorometan dând 3-(4,4-dimetilpentoxi)pirolidin-2-onă (239 mg, 14%) ca solid arămiu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 5,85 (larg s, 1H), 3,97 (dd, $J = 7,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,83 (ddd, $J = 8,9, 7,4, 6,6$ Hz, 1H), 3,52 (dt, $J = 9,0, 7,1$ Hz, 1H), 3,43 (dddd, $J = 9,6, 8,4, 3,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,29 (dddd, $J = 9,6, 7,5, 6,7, 0,8$ Hz, 1H), 2,42 (dtd, $J = 13,1, 7,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,09 (ddt, $J = 13,0, 8,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,68 - 1,49 (m, 2H suprapus cu solvenul rezidual), 1,28 - 1,12 (m, 2H), 0,88 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 199,15723, găsit 200,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,3 min (Metodă LC B).

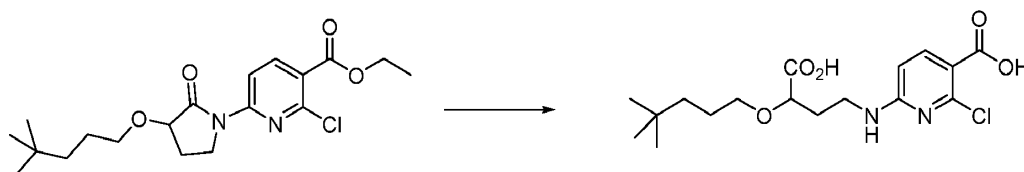
Etapa 2: 2-Cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilat de etil



Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de etil (336 mg, 1,527 mmol) și 3-(4,4-dimetilpentoxi)pirolidin-2-onă (287 mg, 1,440 mmol) în N,N -dimetilformamidă anhidră (6 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (271 mg, 1,961 mmol) (325 mesh), urmată de 1,4-

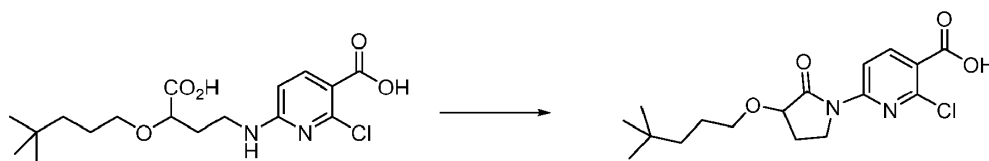
diazabicyclo[2,2,2]octan (25 mg, 0,2229 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă sub azot. După 2 zile, reacția a fost stinsă cu adăugarea de apă (50 mL) apoi extrasă cu acetat de etil (2 × 25 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și solventii au fost evaporati. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 50% timp de 20 min) în hexani. Frațiunile pure au fost colectate și solventii evaporati pentru a da 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilatul de etil (358 mg, 65%) ca rășină incoloră care s-a solidificat încet. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 3H), 4,02 (ddd, J = 11,1, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 9,3, 6,6 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,92 (dq, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 2H), 0,87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 382,16592, găsit 383,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,26 min (Metodă LC B).

Etapă 3: Acid 6-[[3-carboxi-3-(4,4-dimetilpentoxi)propil]amino]-2-cloro-piridin-3-carboxilic



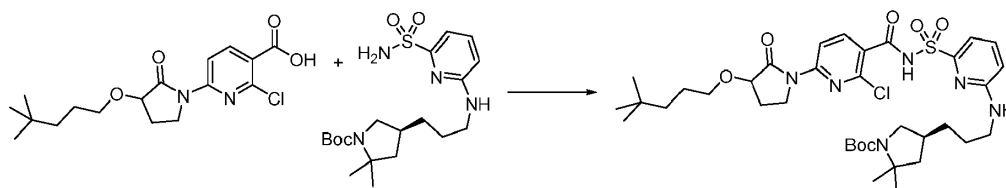
Într-un flacon de 100 mL, 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxopirolidin-1-il] piridin-3-carboxilatul de etil (335 mg, 0,8749 mmol) în metanol (5 mL) și tetrahidrofuranul (5 mL) au fost agitate până la omogenizare. La amestec s-a adăugat hidroxid de sodiu (1 mL de 2 M, 2,000 mmol) (2 M apos) și amestecul tulbure a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 9 ore. S-a adăugat mai mult hidroxid de sodiu (1 mL de 6 N) și amestecul a fost agitat peste noapte. Reacția a fost diluată cu apă (40 mL). Soluția a fost acidulată prin adăugarea lentă de 6 N acid clorhidric până când pH = 2. Solidul a fost extras cu acetat de etil (2 × 50 mL, 1 × 25 mL) și fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solventii au fost evaporati pentru a da acidul 6-[[3-carboxi-3-(4,4-dimetilpentoxi)propil]amino]-2-cloropiridin-3-carboxilic (333 mg, randament cantitativ) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,60 (s, 2H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 8,9, 3,8 Hz, 1H), 3,50 (dt, J = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1 H), 3,34 (larg s, suprapus parțial cu semnalul apei, 1H), 3,25 (dt, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 372,1452, găsit 373,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,47 min (Metodă LC B).

Etapă 4: Acid 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic

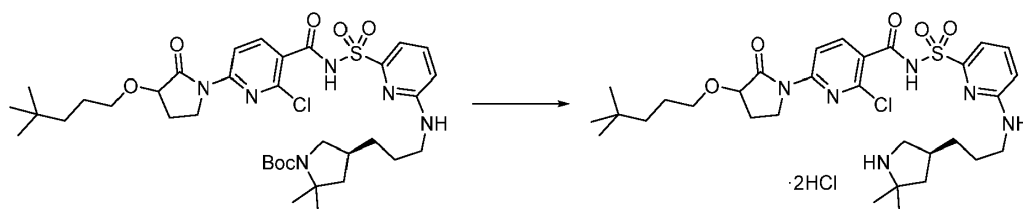


Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 6-[[3-carboxi-3-(4,4-dimetilpentoxi)propil]amino]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (281 mg, 0,7537 mmol), HATU (292 mg, 0,7680 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (6 mL) (suspensie parțială). S-a adăugat trietilamină (0,34 mL, 2,439 mmol) (s-a transformat repede într-o soluție galbenă omogenă) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. S-a adăugat apă (30 mL) urmată de acid clorhidric (200 μL de 6 M, 1,200 mmol) (6 N apos, final pH = 4). Solidul alb rezultat a fost filtrat și spălat cu apă pentru a da acid 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic pur (196 mg, 73%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 7,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J = 11,2, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 9,2, 6,6 Hz, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 1,91 (dq, J = 12,4, 8,9 Hz, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 2H), 1,27 - 1,14 (m, 2H), 0,87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 354,13464, găsit 355,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,91 min (Metodă LC B).

Etapă 5: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil piridin-3-



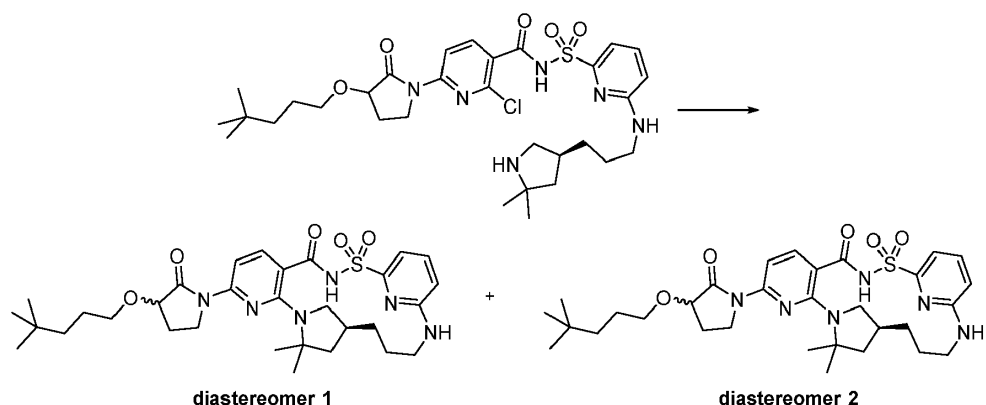
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carboxilic (182 mg, 0,5129 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (3 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (102 mg, 0,6291 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 3 ore. O altă cantitate de 35 mg de carbonil diimidazol a fost adăugată și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Într-un flacon separat de 20 mL, s-a preparat o soluție de (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (211 mg, 0,5115 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1,5 mL) sub atmosferă de azot și ea a fost adăugată ulterior *prin* seringă în soluția ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,38 mL, 2,541 mmol) printr-o seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot peste noapte. După 2 zile, solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (20 mL) și apă (20 mL). S-a adăugat încet acid clorhidric (600 μ L de 6 M, 3,600 mmol) (pH final =5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 100% în 30 min) în hexani dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (138 mg, 36%, 90% puritate) ca rășină incoloră. ESI-MS m/z calc. 748,3385, găsit 749,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,42 min (Metodă LC B).



Etapă 6: 2-Cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)

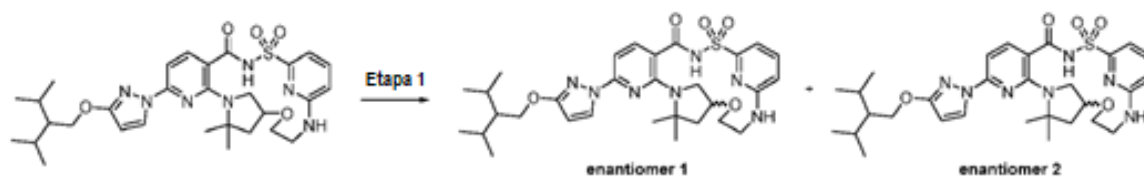
Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (138 mg, 0,1842 mmol), diclorometan (2 mL) și acid clorhidric (300 μ L of 4 M în dioxan, 1,200 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 3,5 ore (conversie de 60%). S-a adăugat o cantitate suplimentară de acid clorhidric (300 μ L de 4 M, 1,200 mmol) și reacția a fost agitată timp de 2 ore suplimentare. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporati. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamida (sare diclorhidrat) (125 mg, 94%) ca solid alb. Produsul a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 648,2861, găsit 649,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,62 min (Metodă LC B).

Etapă 7: (14S)-8-[3-[(4,4-Dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 246) și (14S)-8-[3-[(4,4-dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 247)

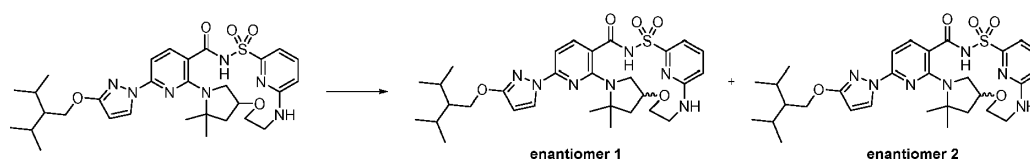


Un balon cu fund rotund de 50 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-6-[3-(4,4-dimetilpentoxi)-2-oxo-pirolidin-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (125 mg, 0,1731 mmol), NMP anhidru (7 mL) și carbonat de potasiu (465 mg, 3,365 mmol) (325 mesh). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 155°C sub azot timp de 20 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost turnat în apă răcită (50 mL) și a fost acidulat prin adăugare de acid clorhidric (1 mL de 6 M, 6,000 mmol) (spumare slabă). Solidul rezultat a fost filtrat și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan dând un amestec de diastereomeri care a fost supus la separare SFC chirală (ChiralCel OJ-H (250 × 10 mm), coloană de 5 μm; fază mobilă 24% acetonitril/metanol (90:10, 20 mM NH₃), 76% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 23 mg/mL în acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH₃); volum de injecție 70 μL, 100 bar) dând ca prim diastereomer care a eluat, (14S)-8-13-[(4,4-dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 246) (22 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (larg s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95-3,87 (br m, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 9,2, 6,6 Hz, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,94 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,42 (dq, J = 13,0, 7,9, 6,3 Hz, 1H), 2,11 (larg s, 1H), 1,92 (dq, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 1,85 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 10H), 1,36 - 1,13 (m, 4H), 0,87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 612,3094, găsit 613,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,17 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-8-{3-[(4,4-dimetilpentil)oxi]-2-oxopirolidin-1-il}-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 247) (21 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (larg s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 9,2, 6,6 Hz, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,94 (br d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,95 - 1,68 (m, 3H), 1,64 - 1,42 (m, 10H), 1,36 - 1,14 (m, 4H), 0,87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 612,3094, găsit 613,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,17 min (Metodă LC B).

Exemplul 76: Preparare de 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 248) și 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 249)

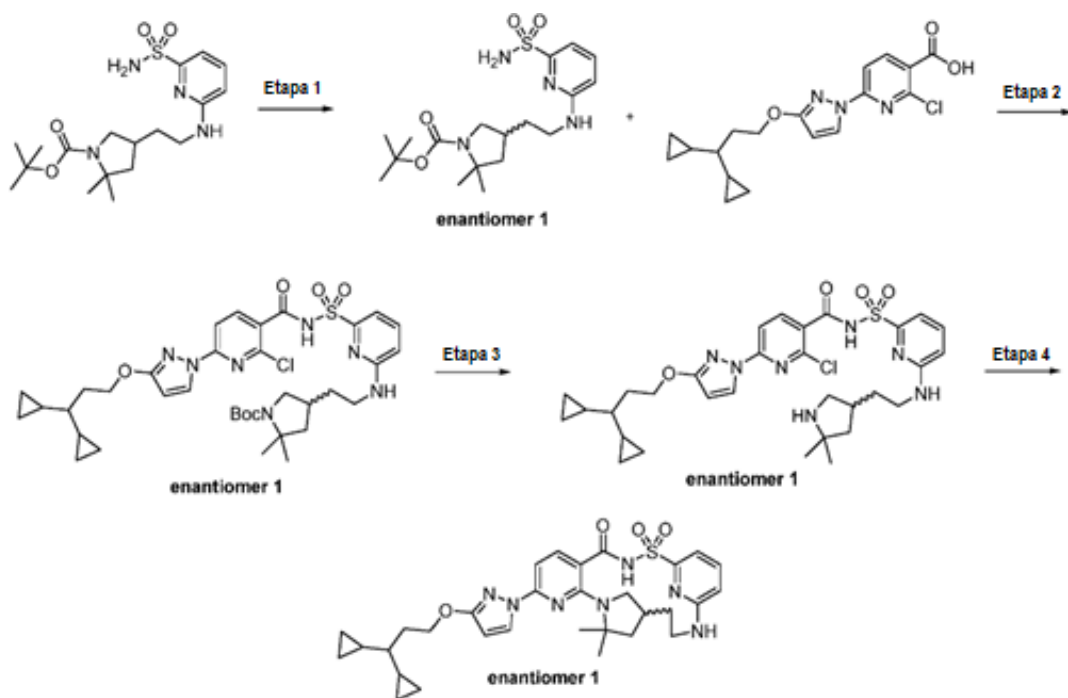


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 248) și 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 249)

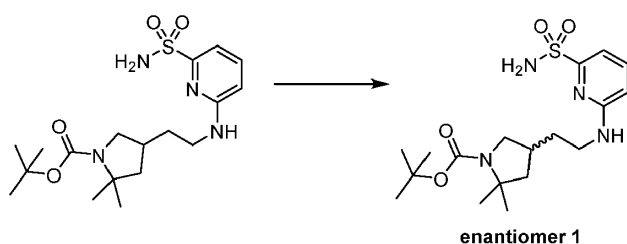


12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19, 21-hexan-2,2,4-triona racemică (60 mg, 0,09612 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 × 2,1mm), 3 μ m; 35°C Fază mobilă: 30% acetonitril:metanol (90:10), 70% dioxid de carbon. Primul enantiomer care a eluat a fost 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 248) (21 mg, 71%). ESI-MS m/z calc. 611,289, găsit 612,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,30 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 12,12-dimetil-8-{3-[3-metil-2-(propan-2-il)butoxi]-1H-pirazol-1-il}-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 249) (22 mg, 74%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,79 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,35 (p, J = 5,2 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 611,289, găsit 612,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,29 min (Metodă LC B).

Exemplul 77: Preparare de 11-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9, 11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 251)

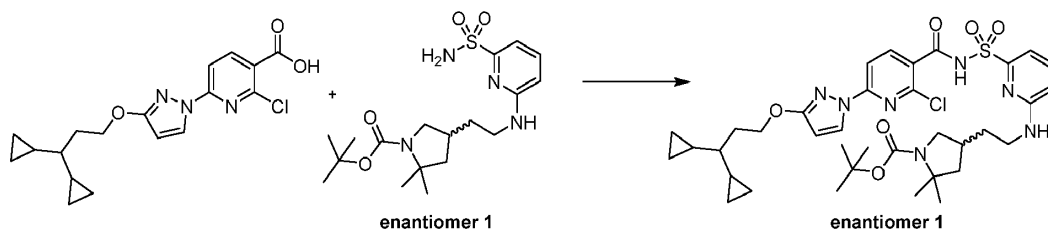


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



2,2-Dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil racemic (1,475 g, 3,701 mmol) a fost separat prin SFC chirală utilizând o ChiralPak IG (coloană de 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 32% metanol (fără modificator)/68% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (enantiomer 1) (670 mg, 91%) ca spumă albă. ESI-MS m/z calc. 398,19876, găsit 399,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,59 min (Metodă LC B).

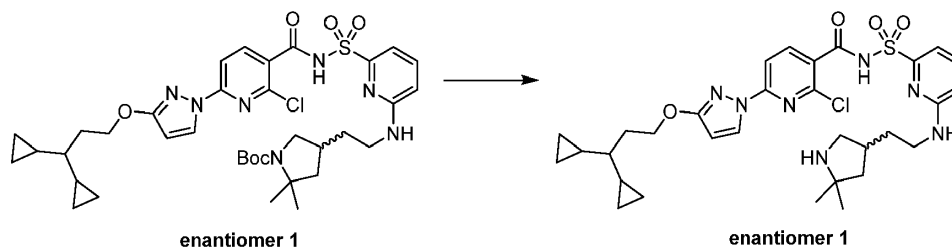
Etapa 2: 4-[2-[[6-[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 1)



La un flacon s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (147,7 mg, 0,4082 mmol), carbonil diimidazol recristalizat (66,2 mg, 0,4083 mmol) și tetrahidrofuran (4 mL). Reacția a fost agitată la 40°C timp de 90 min. S-a adăugat apoi 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 1) (130 mg, 0,3262 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (150 μL, 1,003 mmol). Reacția a fost agitată timp de 2 zile. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (gradient 30% - 99% acetonitril:apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric)

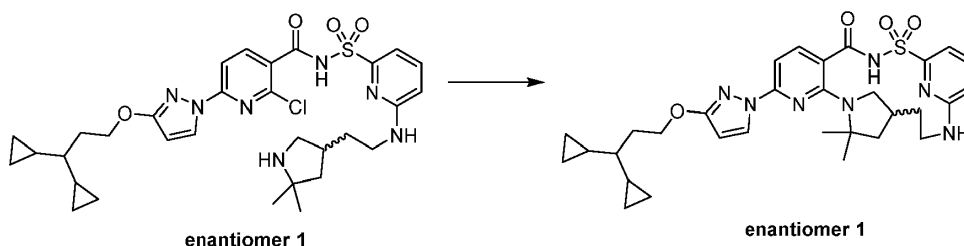
pentru a furniza 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (enantiomer 1) (30,4 mg, 13%). ESI-MS m/z calc. 741,30756, găsit 742,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC G).

Etapă 3: 2-Cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (enantiomer 1)



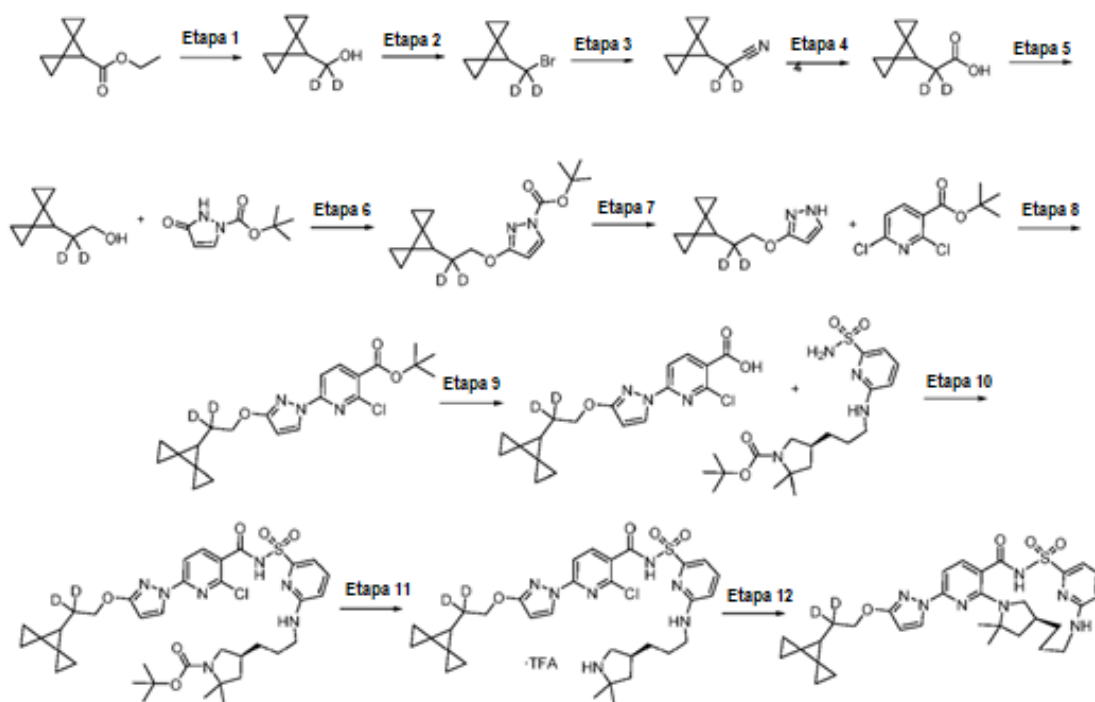
La un flacon conținând 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (enantiomer 1) (30,4 mg, 0,04095 mmol) s-a adăugat diclorometan (3 mL) și acid trifluoroacetic (125 μ L, 1,622 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția a fost evaporată la sec și spălată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat pentru a furniza 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (enantiomer 1) (24 mg, 91%). ESI-MS m/z calc. 641,2551, găsit 642,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,76 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 11-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 251)

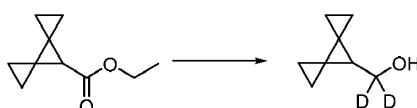


La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (35 mg, 0,2532 mmol), fluorură de cesiu (12 mg, 0,07900 mmol), site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (enantiomer 1) (24 mg, 0,03737 mmol) în dimetil sulfoxid (1,5 mL). Reacția a fost plasată într-o baie de ulei la 150°C și lăsată să se agite peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și purificată prin HPLC (gradient 10% - 99% acetonitril:apă cu un modificador 0,1% acid clorhidric) dând 11-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 251) (9,3 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 33,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,49 (s, 2H), 0,68 (dtd, J = 13,4, 8,6, 5,0 Hz, 2H), 0,46 - 0,34 (m, 5H), 0,30 (ddd, J = 15,8, 8,9, 6,7 Hz, 1H), 0,25 - 0,15 (m, 2H), 0,09 - 0,02 (m, 2H). Doi protoni ascunși de solvent. ESI-MS m/z calc. 605,27844, găsit 606,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC B).

Exemplul 78: Preparare de (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 252)

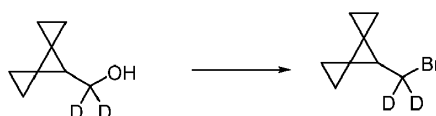


Etapa 1: Dideuterio(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metanol



O soluție de dispiro [2,0,2,1]heptan-7-carboxilat de etil (2,8 g, 16,84 mmol) în tetrahidrofuran (35 mL) a fost răcită într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat deuteridă de litiu aluminu (678mg, 16,14 mmol) în porții mici în 3 min și amestecul de reacție a fost agitat sub o atmosferă de azot la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Reacția a fost răcită cu o baie de apă cu gheață și amestecul de reacție a fost diluat cu eter (40 mL) și stins încet prin adăugarea de soluție salină apoasă saturată Rochelle (-30 mL) până când straturile au fost clar separate. Stratul apos inferior a fost extras cu dietil eter (2 × 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate pentru a da dideuterio (dispiro[2,0,2,1] heptan-7-il)metanol (2,5 g, 98%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,82 (bs, 1 H), 1,62 (s, 1 H), 0,87 (m, 4 H), 0,65-0,48 (m, 4 H).

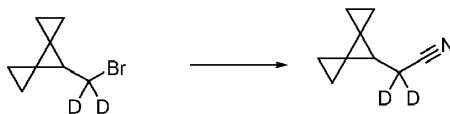
Etapa 2: 7-[Bromo(dideuterio)metil]dispiro[2,0,2,1]heptan



La o soluție de trifenilfosfină (5,3 g, 20,1 mmol) în diclorometan (74 mL) sub atmosferă de azot la -15°C s-a adăugat o soluție de brom (1,1 mL, 21,3 mmol) în diclorometan (9 mL) timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost agitat 15 min suplimentare la -15°C și apoi răcit la -30°C . S-a adăugat în picătură o soluție de dideuterio(dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metanol (2,5 g, 16,6 mmol) și piridină (1,65 mL, 20,5 mmol) în diclorometan (18 mL). Amestecul a fost încălzit la -5°C și agitat timp de 1 oră și a fost turnat în pentan (1 L). Precipitatul format a fost separat prin filtrare și filtratul a fost concentrat. S-a adăugat pentan (300 mL) la reziduu și amestecul a fost sonicat și filtrat. Filtratul a fost concentrat pentru a da un solid alb care a fost din nou tratat cu pentan (300 mL) și filtrat. Filtratul a fost concentrat și reziduu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% - 5% dietil eter în pentan. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate și concentrate la 300 mbar cu o baie cu apă la 30°C .

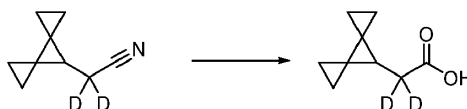
pentru a da 7-[bromo(dideuterio)metil]dispiro[2,0,2,1]heptan (2 g, 58%) ca solid alb. ^1H RMN (250MHz, Cloroform-d) δ 1,88 (s, 1H), 0,8-1,0 (m, 4 H), 0,63-0,72 (m, 2H), 0,48-0,6 (m, 2H).

Etapa 3: 2,2-Dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-acetonitril



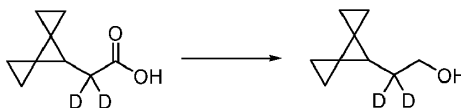
La o soluție de 7-[bromo(dideuterio)metil]dispiro[2,0,2,1]heptan (2,3 g, 22,02 mmol) în dimetil sulfoxid (30 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (753 mg, 27,53 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu saramură (40 mL) și extras cu pentan (2×50 mL). Straturile de pentan combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate pentru a da 2, 2-dideuterio-2-dispiro [2,0,2,1] heptan-7-il-acetonitril (1,8 g, 77%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250MHz, Cloroform-d) δ 1,68 (s, 1H), 0,8-1,05 (m, 4 H), 0,65-0,8 (m, 2H), 0,54-0,62 (m, 2H).

Etapa 4: Acid 2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-acetic



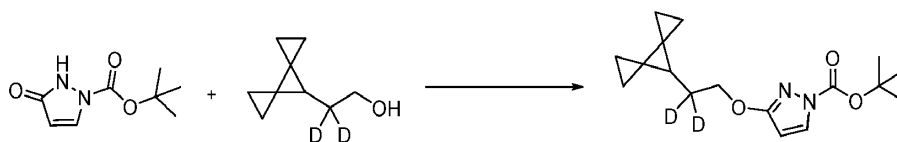
2,2-Dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-acetonitrilul (7,7 g, 56,951 mmol) a fost dizolvat în apă CH_3CD (105 mL) la temperatura camerei. S-a adăugat deuteroxid de sodiu (52,2 g, 40% g/g, 509,23 mmol), urmat de apă CH_3CD (105 mL). Amestecul a fost încălzit la 72°C într-o baie cu ulei sub o atmosferă de azot (balon) timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit într-o baie de apă cu gheață timp de 15 min. S-a adăugat D_2O (-20 mL). Eterul (2×50 mL) a fost utilizat pentru a extrage amestecul apos. Stratul apos a fost reținut și tratat cu acid clorhidric (6 N) până când pH $\sim$ 2. Amestecul a fost extras cu eter (3×50 mL). Straturile de eter combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate pentru a da acidul 2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-acetic (6 g, 65%) ca solid galben pal. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 1,64 (s, 1H), 1,01 - 0,73 (m, 4H), 0,67 (ddd, $J = 8,3, 4,9, 3,5$ Hz, 2H), 0,58 - 0,35 (m, 2H).

Etapa 5: 2,2-Dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanol



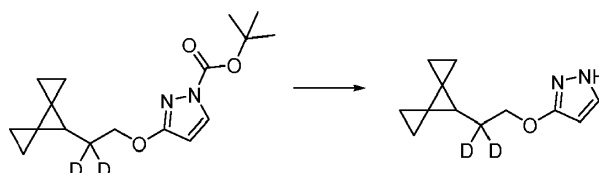
Hidrura de litiu aluminu (2,84 g, 74,827 mmol) a fost cântărită într-un balon cu fund rotund și răcită într-o baie de apă cu gheață sub o atmosferă de azot (balon). S-a adăugat tetrahidrofuran (150 mL) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 min. Apoi, s-a adăugat în picătură soluție de acid 2,2-dideuterio-2-dispiro [2,0,2,1] heptan-7-il-acetic (8,1 g, 52,528 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL, 10 mL clătiți) timp de 20 min. Amestecul a fost încălzit încet la temperatura camerei și agitat timp de 15 ore. El a fost apoi răcit într-o baie de apă cu gheață și stins încet cu soluție salină Rochelle. S-a adăugat eter (200 mL) și straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu mai mult eter (2×150 mL). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate pentru a da 2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanol (7,5 g, 89%) ca ulei galben pal. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 3,62 (s, 2H), 1,69 (s, 1H), 0,73-1,0 (m, 4 H), 0,60-0,75 (m, 2H), 0,45-0,59 (m, 2H).

Etapa 6: 3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



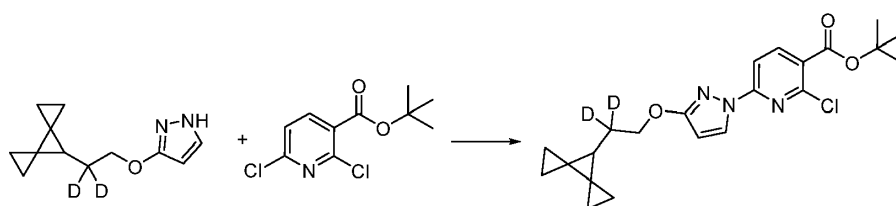
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *tert*-butil (10,25 g, 55,65 mmol) și 2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanol (8,193 g, 58,43 mmol) în tetrahidrofuran (128,1 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (15,33 g, 58,45 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (11,82 g, 58,45 mmol) în picătură timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (11,57 g, 68%) ca sirop clar. ESI-MS m/z calc. 306,19125, găsit 307,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,8 min (Metodă LC A).

Etapa 7: 3-(2,2-Dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazol



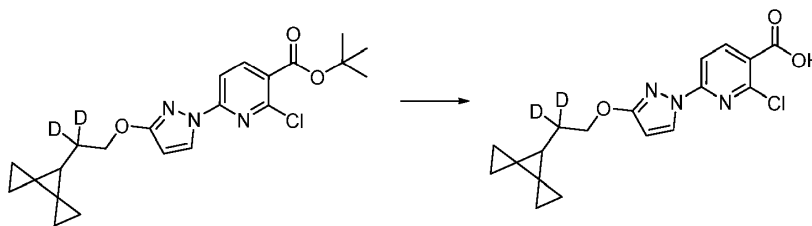
3-(2,2-Dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (11,57 g, 37,76 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (115,7 mL) cu acid trifluoroacetic (43,64 mL, 566,4 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Porțiunea apoasă a fost extrasă de două ori suplimentar cu acetat de etil, apoi organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da 3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazol (7,789 g, 100%) ca un ulei. ESI-MS m/z calc. 206,13881, găsit 207,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,59 min (Metodă LC A).

Etapa 8: 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



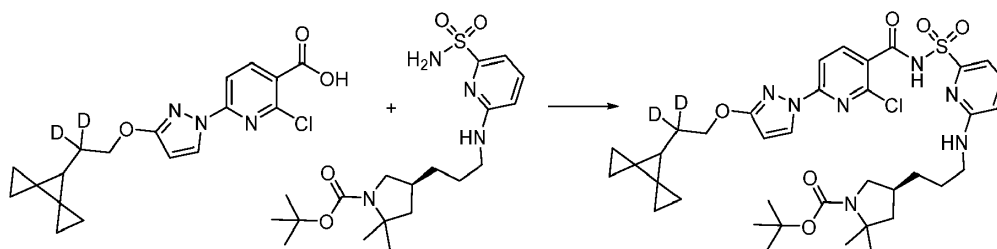
2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (9,368 g, 37,76 mmol), 3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazolul (7,789 g, 37,76 mmol) și carbonatul de potasiu (6,268 g, 45,35 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (155,8 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (848 mg, 7,560 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (300 mL) și agitat timp de 15 min. S-a separat solidul prin filtrare și s-a spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan, uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a da 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (15,54 g, 98%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 417,17883, găsit 418,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,97 min (Metodă LC A).

Etapa 9: Acid 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro [2,0,2,1] heptan-7-il-etoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



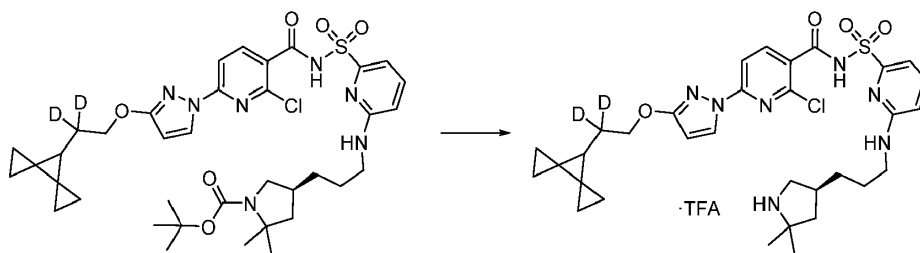
2-Cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (15,54 g, 37,18 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (155,4 mL) cu acid trifluoroacetic (42,97 mL, 557,7 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Solventul a fost evaporat și la solidul rezultat s-a adăugat eter și eterul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă. Acest lucru a fost repetat încă de două ori conducând la un solid alb care a fost recristalizat din diclorometan pentru a da produsul pur ca solid. Produsul care a rămas în filtratul care s-a evaporat dând un solid alburui a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu 5N hidroxid de sodiu (2X), apoi 1N acid clorhidric (1X), apoi uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 20% - 80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25C) dând un material produs pur care a fost combinat cu materialul cristalizat inițial pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (10,43 g, 78%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 361,1162, găsit 362,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,78 min (Metodă LC A).

Etapă 10: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



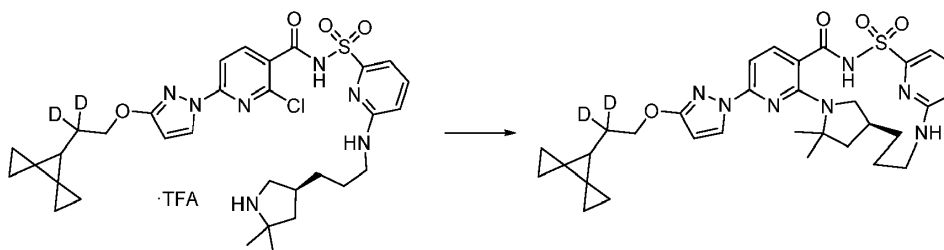
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (2 g, 5,528 mmol) în tetrahidrofuran (13,66 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (1,12 g, 6,907 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,383 g, 5,776 mmol) ca soluție în tetrahidrofuran (5 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (2,594 mL, 17,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu apă și acetat de etil și apoi s-a adăugat acid clorhidric (6,178 mL de 6 M, 37,07 mmol) la stratul apos (pH = 1). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (1X) și saramură (1X) apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat la o spumă albă care a fost purificată pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275g eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril/apă pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (3,0854 g, 74%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 755,32007, găsit 756,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,93 min (Metodă LC A).

Etapă 11: 2-Cloro-6-[3-(2, 2-dideuterio-2-dispiro [2,0,2,1] heptan-7-il-etoxi) pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil] piridin-3-carboxamidă



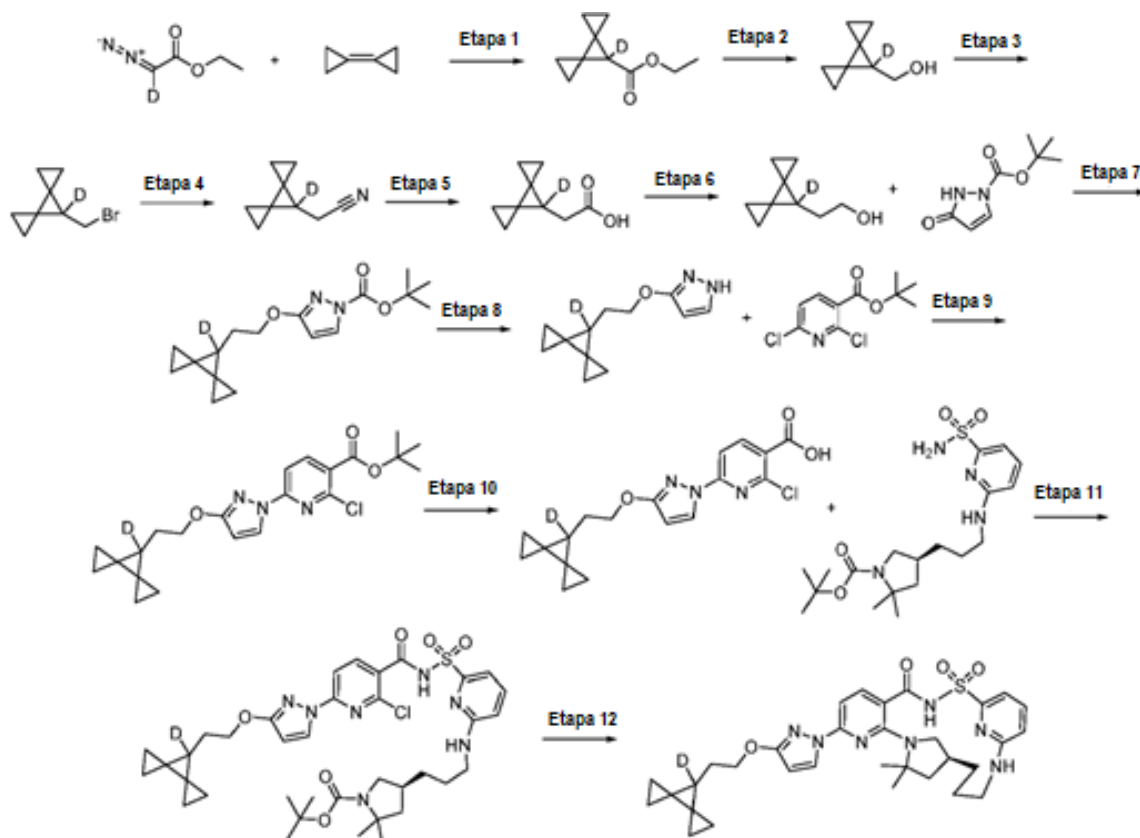
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (3,0854 g, 4,079 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (13,46 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (12,57 mL, 163,2 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 90 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă. S-a adăugat toluen (50 mL) și amestecul a fost evaporat prin evaporare rotativă (baie de apa la 45°C). S-a adăugat din nou toluen (50 mL) și a fost îndepărtat prin evaporare rotativă (baie de apa la 45°C) apoi uscat sub vid dând 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (3,142 g, 100%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 655,26764, găsit 656,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

Etapă 12: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2Λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 252)

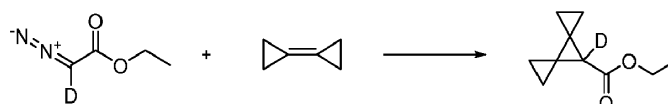


La o soluție de 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (3,142 g, 4,079 mmol) în NMP (188,5 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (3,946 g, 28,55 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat la apă (~200mL) rezultând un solid alburiu. Amestecul a fost acidulat cu grijă cu acid clorhidric (6,798 mL de 6 M, 40,79 mmol) rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare și turta umedă de filtrat a fost dizolvată în acetat de etil și spălată cu saramură (1×) și o cantitate mică de 6N acid clorhidric pentru a menține claritatea în straturi. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub vid rezultând un ulei galben deschis care a fost cromatografiat pe o coloana cu fază inversă C₁₈ de 275 g eluând cu 50% - 100% acetonitril/apă pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1] heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2Λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 252) (2,16 g, 85%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,86 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 0,83 (s, 4H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 619,29095, găsit 620,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B).

Exemplul 79: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{(7-deuterio)dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il] etoxil-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2Λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 253)

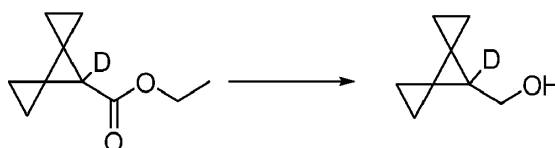


Etapa 1: 7-Deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilat de etil



O soluție de ciclopropilideneciclopropan (5,3 g, 66,1 mmol) în diclorometan (15 mL) a fost răcită într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat dimer de acetat de rodiu (II) (600 mg, 5,2038 mmol) într-o porție. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la 0 - 5°C timp de 5 min. S-a adăugat apoi 2-deuterio-2-diazo-acetat de etil (20 mL, 152 mmol), preparat în conformitate cu JACS, 1993, 115, 2239, *printr-o* pompa de seringă la o viteză de 0,11 mL/oră. Adăugarea a durat 26 ore. Amestecul a fost agitat alte 10 min după ce adăugarea a fost finalizată. Amestecul a fost concentrat la un volum de 50 mL și filtrat printr-un tampon din gel de siliciu. Tamponul a fost spălat cu diclorometan (200 mL) și filtratele combinate au fost concentrate la un volum de 50 mL, au fost filtrate din nou și spălate cu diclorometan (300 mL). Filtratul a fost concentrat pentru a da 7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilatul de etil (9 g, 66,25%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 - 1,14 (m, 4H), 1,11 - 0,92 (m, 3H), 0,91 - 0,67 (m, 4H)..

Etapa 2: (7-Deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metanol



O soluție de etil 7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilat (9 g, 53,82 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL) a fost răcită într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat hidruură de litiu aluminiu (2,5 g, 65,78

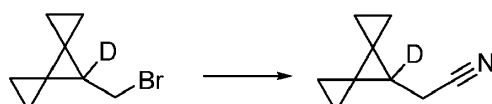
mmol) în porții mici în 5 min și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de azot la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Reacția a fost răcită cu o baie de apă cu gheață timp de 5 min, diluată cu eter (200 mL) și stinsă încet prin adăugarea de soluție salină apoasă saturată Rochelle (aprox. 30 mL) până când straturile au fost clar separate. Stratul apos a fost extras cu dietil eter (2 × 50 mL). Straturile de eter combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe sulfat de magneziu și concentrate pentru a da 7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metanol (4,7 g, 98%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 3,72 (s, 2H), 1,00 - 0,75 (m, 4H), 0,74 - 0,44 (m, 4H).

Etapă 3: 7-(Bromometil)-7-deuterio-dispiro[2,0,2,1]heptan



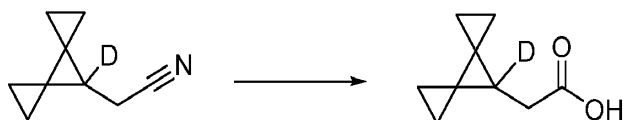
O soluție de trifenilfosfină (9,38 g, 35,65 mmol) în diclorometan (130 mL) sub o atmosferă de azot a fost răcită la -15°C utilizând o baie de acetona cu gheață uscată. O soluție de brom (1,85 mL, 35,65 mmol) în diclorometan (17 mL) a fost adăugată timp de 15 min și amestecul de reacție a fost agitat 15 min suplimentare la -15°C . Amestecul a fost răcit la -30°C și s-a adăugat în picătură o soluție de 7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metanol (4,5 g, 35,95 mmol) și piridină (2,9 mL, 36 mmol) în diclorometan (34 mL). Apoi amestecul a fost încălzit la -5°C și agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în pentan (1 L) conducând la formarea unui precipitat alb. Solidul a fost separat prin filtrare pe Celite și filtratul a fost concentrat (250 mbar cu aproximativ o baie cu apă la 30°C) pentru a da un solid alb. S-a adăugat pentan (300 mL) și amestecul a fost sonicat și filtrat. Filtratul a fost concentrat pentru a da un solid alb care a fost din nou tratat cu pentan (300 mL) și filtrat. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient 0% - 5% dietil eter în pentan. Frațiunile conținând produsul au fost concentrate la 300 mbar cu o baie cu apă la 30°C pentru a da 7-(bromometil)-7-deuterio-dispiro[2,0,2,1]heptan (6,4 g, 95%) ca ulei clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 3,49 (s, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 2H), 1,12 - 0,81 (m, 2H), 0,79 - 0,64 (m, 2H), 0,62 - 0,43 (m, 2H).

Etapă 4: 2-(7-Deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetonitril



La o soluție de 7-(bromometil)-7-deuterio-dispiro[2,0,2,1]heptan (2,3 g, 22,02 mmol) în dimetil sulfoxid (30 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (753 mg, 27,53 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu saramură (40 mL) și extras cu pentan (2 × 50 mL). Stratul de pentan combinat a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a da 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetonitril (4 g, 87%) ca ulei clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 2,42 (s, 2H), 1,04 - 0,79 (m, 4H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,65 - 0,44 (m, 2H).

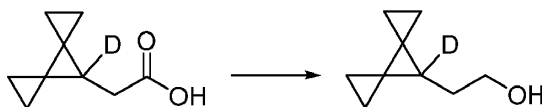
Etapă 5: Acid 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetic



La o soluție de 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetonitril (4 g, 29,8 mmol) în etanol (60 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (12 g, 300 mmol) în apă (25 mL) și soluția rezultată a fost agitată la 73°C timp de 15 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă (-40°C) și extras cu dietil eter (2 × 25 mL). Faza apoasă a fost ajustată la pH = 1 prin adăugarea de 6 M acid clorhidric și apoi extras cu dietil eter (2 × 40 mL). Straturile de eter combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate pentru a da acidul 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetic (2,6g,

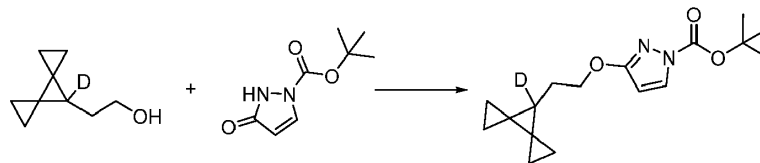
57%) ca un solid puțin galben. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 2,44 (s, 2H), 1,03 - 0,73 (m, 4H), 0,75 - 0,61 (m, 2H), 0,59 - 0,38 (m, 2H).

Etapă 6: 2-(7-Deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etanol



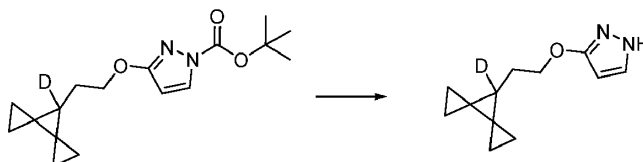
O suspensie de hidrură de litiu aluminiu (836 mg, 22 mmol) în tetrahidrofuran (35 mL) a fost răcită într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat în picătură acid 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)acetic (2,59 g, 16,9 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) timp de 10 min. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitat sub o atmosferă de azot timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost răcit cu o baie de apă cu gheață timp de 5 min, apoi diluat cu dietil eter (60 mL) și stins încet prin adăugarea de soluție salină apoasă saturată Rochelle (-40 mL) până când straturile au fost clar separate. Stratul apos inferior a fost extras cu dietil eter (2 $\times$ 50 mL). Straturile de eter combinate au fost spălate cu saramură (40 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate pentru a da 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etanol (2,4 g, randament cantitativ) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 3,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,94 - 0,72 (m, 4H), 0,72 - 0,57 (m, 2H), 0,57 - 0,38 (m, 2H).

Etapă 7: 3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat (1,26 g, 6,84 mmol) și 2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etanol de *terț*-butil (1g, 6,48 mmol), trifenilfosfină (1,78 g, 6,8 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL), s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (1,34 mL, 7,18 mmol) în picătură și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 12 ore. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 10% acetat de etil în hexani pentru a da 3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,75 g, 80%) ca solid alb. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 7,82 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,93 - 0,73 (m, 4H), 0,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 0,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 306,2, găsit 307,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 4,85 min (Metodă LC P).

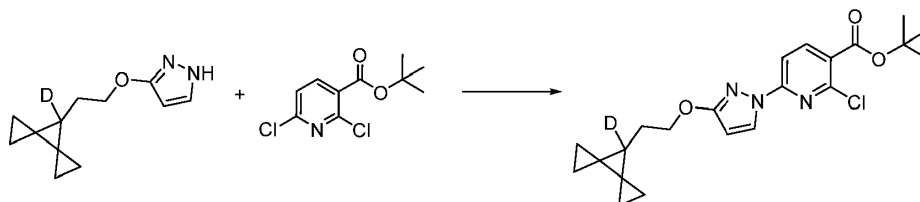
Etapă 8: 3-[2-(7-Deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]-1H-pirazol



La o soluție de 3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,75 g, 5,72 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (10 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost partiționat între acetat de etil (50 mL) și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (25 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 $\times$ 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a da 3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]-1H-pirazol (1,2 g, randament cantitativ) ca solid alb. ^1H RMN

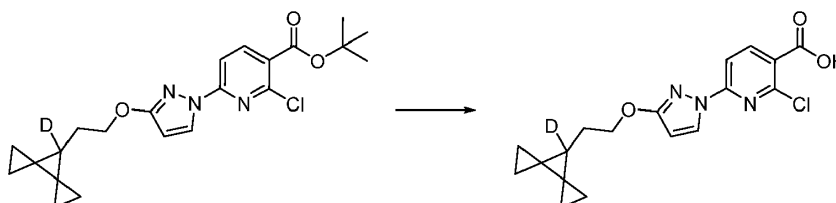
(250 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,96 - 0,73 (m, 4H), 0,70 - 0,58 (m, 2H), 0,56 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 205,1, găsit 206,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,95 min (Metodă LC P).

Etapă 9: 2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



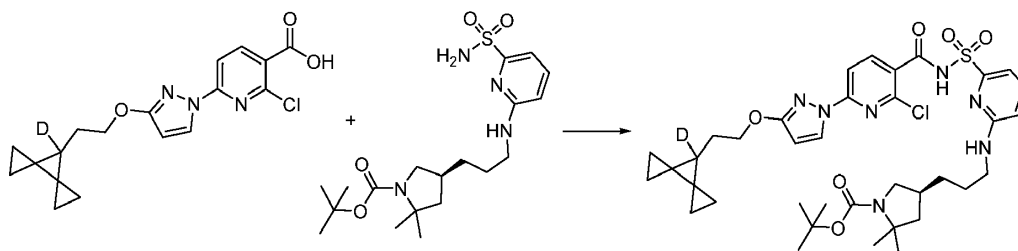
La un amestec de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (1,44 g, 5,8 mmol) și 3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]-1H-pirazol (1,2 g, 3,93 mmol) în dimetil sulfoxid anhidru (24 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (965 mg, 6,97 mmol) și 1,4-diazabisciclo[2,2,2]octan (130 mg, 1,16 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost apoi diluat cu apă (45 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă (2 × 20 mL). Solidul a fost uscat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxilpirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,8 g, randament cantitativ) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,34 (dd, $J = 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 10H), 1,48 (s, 1H), 0,93 - 0,77 (m, 4H), 0,71 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 416,2, găsit 417,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 4,87 min (Metodă LC P).

Etapă 10: Acid 2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



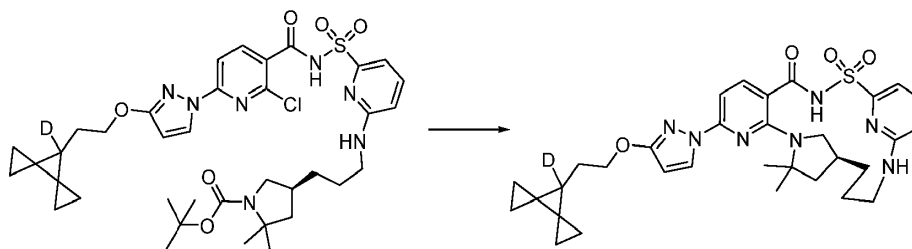
La o soluție de 2-cloro-6-[3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (1,8 g, 4,32 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (5 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost triturat cu un amestec de dietil eter/pentan (20 mL fiecare). Solidul precipitat a fost colectat prin filtrare pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,19 g, randament 76%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 8,46 - 8,34 (m, 2H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 2,9, 0,8$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 0,92 - 0,74 (m, 4H), 0,64 (dd, $J = 7,6, 4,3$ Hz, 2H), 0,50 (dd, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 361,1, găsit 361,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,85 min (Metodă LC P).

Etapă 11: (4S)-4-[3-[[6-[2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



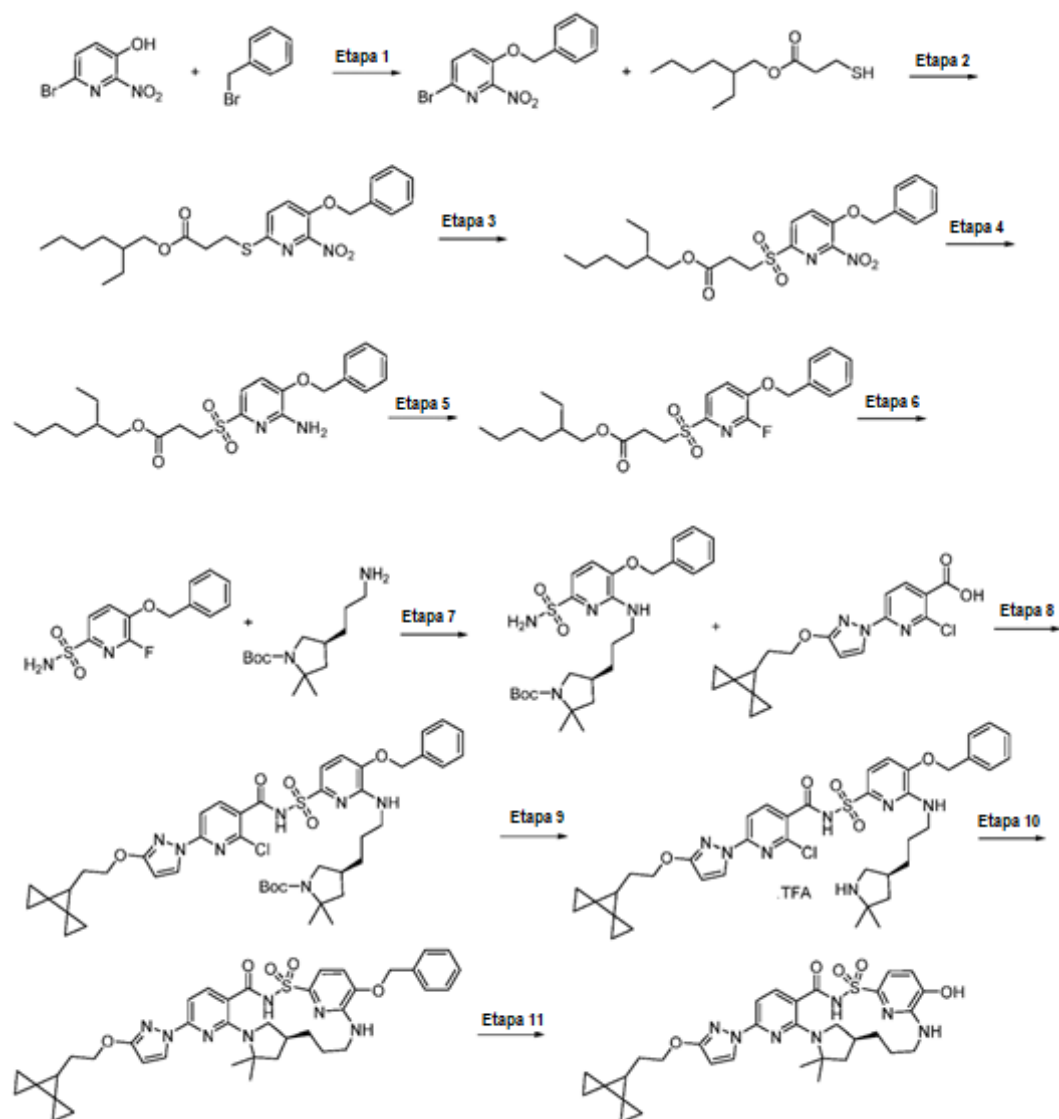
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2772 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (54 mg, 0,3330 mmol) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de azot (balon) la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi, s-a adăugat (4S)-2, 2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (121 mg, 0,2933 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (130 μ L, 0,8693 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu un raport 1:1 clorură de amoniu saturată/soluție de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (77 mg, 31%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 754,3138, găsit 755,46 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC G).

Etapă 12: (14S)-8-(3-[2-[(7-deuterio)dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxil-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 253)

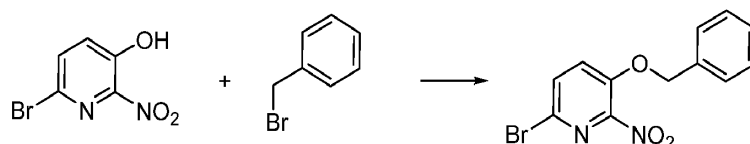


O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-(7-deuteriodispiro[2,0,2,1]heptan-7-il)etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (77 mg, 0,1019 mmol) în diclorometan (400 μ L) și acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,307 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați prin evaporare și reziduul rezultat a fost dizolvat în acetat de etil. S-a spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul evaporat. Uleiul gros rezultat a fost uscat mai departe sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (49 mg, 0,3226 mmol) și carbonat de potasiu (47 mg, 0,3401 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% -99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-8-(3-[2-[(7-deuterio)dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxil-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9, 11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 253) (26,9 mg, 43%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 37,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,06 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,74 - 1,37 (m, 10H), 0,85 (q, J = 2,4 Hz, 4H), 0,75 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,42 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 618,2847, găsit 619,15 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC G).

Exemplul 80: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 254)



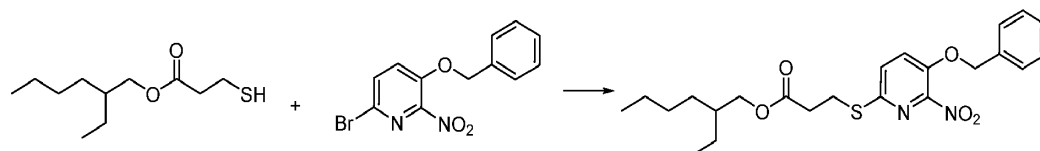
Etapa 1: 3-Benziloxi-6-bromo-2-nitro-piridină



O soluție de 6-bromo-2-nitro-piridin-3-ol (12 g, 54,796 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (100 mL) sub azot a fost răcită cu o baie de apă cu gheață. S-a adăugat într-o porție hidruură de sodiu (2,49 g, 62,256 mmol, 60% în ulei mineral) și reacția a fost agitată timp de 10 min. Apoi s-a adăugat clorură de benzil (7,5900 g, 6,9 mL, 59,961 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Reacția a fost agitată la 60°C timp de două zile. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, stinsă cu apă (200 mL) și extrasă cu acetat de etil (5 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 × 70 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost triturat într-un amestec 4:1 heptani/acetat de etil (50 mL). Solidul rezultat

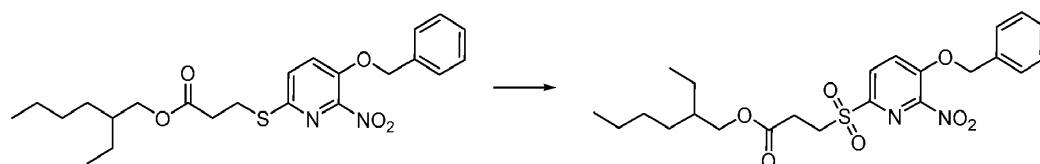
a fost filtrat, spălat cu heptani și uscat sub presiune redusă pentru a da 3-benziloxi-6-bromo-2-nitro-piridină (13,643 g, 81%) ca solid galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,23 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 6H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 307,9797, găsit 309,0 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,155 min (Metodă LC I).

Etapa 2: 3-[(5-Benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil



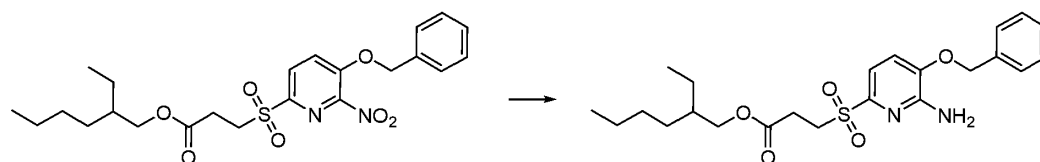
La o soluție degazată de 3-benziloxi-6-bromo-2-nitro-piridină (13,143 g, 42,518 mmol) și diizopropiletilamină (11,130 g, 15 mL, 86,117 mmol) în toluen uscat (260 mL) s-a adăugat Xantphos (1,49 g, 2,5751 mmol), tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (1,155 g, 1,2613 mmol) și diizopropiletilamină (11,130 g, 15 mL, 86,117 mmol). Reacția a fost echipată cu un condensator de reflux și agitată peste noapte la 110°C. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și spălată cu acetat de etil. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu. Însușitorul a fost încărcat cu heptan (gradient de la 100% heptan până la 30% acetat de etil în heptan) pentru a da 3-[(5-benziloxi-6-nitro-2-piridil) sulfanil]propanoat de 2-etilhexil (18,977 g, 95%). ESI-MS m/z calc. 446,1875, găsit 447,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,262 min (Metodă LC I).

Etapa 3: 3-[(5-Benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



Acidul *m*-cloroperbenzoic (19,795 g, 88,326 mmol) a fost adăugat în porții la o soluție de 3-[(5-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil (19,65 g, 44,003 mmol) în diclorometan (170 mL). Reacția a fost exotermică și a devenit tulbură. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat acetat de etil (200 mL) și reacția a fost spălată succesiv cu 5% soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (200 mL) și 0,5 M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 × 200 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-[(5-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil (20,905 g, 99%) ca ulei galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83-0,94 (m, 6H), 1,22-1,32 (m, 6H), 1,50-1,64 (m, 2H), 2,87 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 4,01 (dd, $J=6,0, 2,2$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 478,1774, găsit 367,1 ($M-\text{C}_8\text{H}_{16}+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,419 min (Metodă LC I).

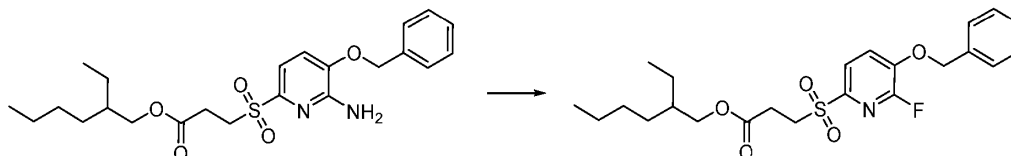
Etapa 4: 3-[(6-Amino-5-benziloxi-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



La o soluție de 3-[(5-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (6,24 g, 13,039 mmol) în etanol (250 mL) și apă (50 mL) s-a adăugat fier (2,525 g, 45,214 mmol) și clorură de amoniu (2,021 g, 37,782 mmol). Reacția a fost agitată la 100°C timp de 1,5 ore, răcită la temperatura camerei, filtrată pe Celite și spălată cu diclorometan (200 mL). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, diluat în diclorometan (100 mL) și spălat cu apă (2 × 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da 3-[(6-amino-5-benziloxi-2-

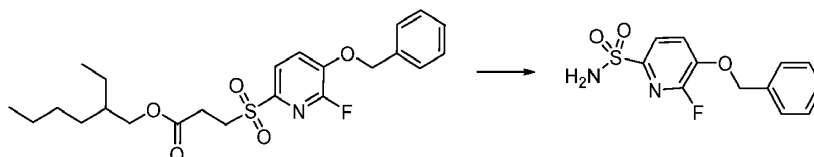
piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil (6,25 g, randament cantitativ) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 448,2032, găsit 449,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,565 min (Metodă LC N).

Etapă 5: 3-[(5-Benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



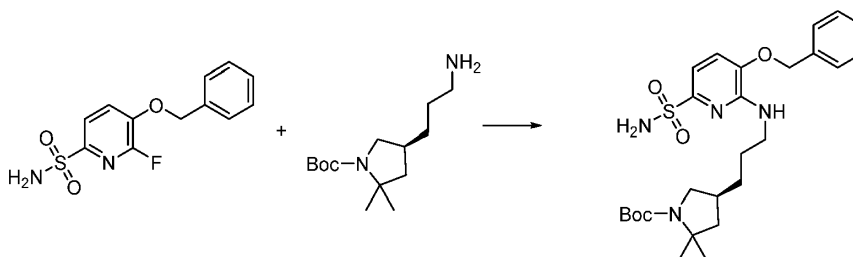
O soluție de 3-[(6-amino-5-benziloxi-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (6,25 g, 13,933 mmol) în fluorură de hidrogen în piridină (71,500 g, 65 mL, 721,45 mmol) a fost răcită la -40°C. Soluția roșie rezultată a fost tratată cu nitrit de sodiu (1,92 g, 27,828 mmol) și lăsată să se încălzească la temperatura camerei. S-a observat o eliberare de gaz și reacția a devenit portocalie și tulbure. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și a fost turnată încet peste gheață și apă (400 mL). Amestecul a fost neutralizat prin adăugarea cu grijă de bicarbonat de sodiu apos și a fost extras cu acetat de etil (4 × 150 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu încărcat cu heptan (gradient de la 100% heptan până la 40% acetat de etil în heptan) pentru a da 3-[(5-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil (3,691 g, 59%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 451,1829, găsit 452,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,648 min (Metodă LC O).

Etapă 6: 5-Benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă



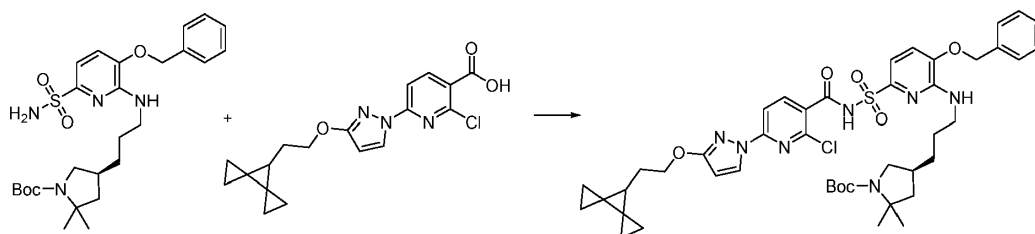
La o soluție de 3-[(5-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (3,09 g, 6,8431 mmol) în dimetilsulfoxid (19 mL) s-a adăugat 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (2,0200 g, 2 mL, 13,269 mmol). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție de acid hidroxilamină-O-sulfonic (3,873 g, 34,246 mmol) și acetat de sodiu (2,246 g, 27,379 mmol) în apă (12 mL). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, diluată cu apă (50 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu încărcat cu heptan (gradient heptan/acetat de etil 100:0 până la 50:50) pentru a da 5-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamida (1,58 g, 80%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 5,33 (s, 2H), 7,34-7,52 (m, 7H), 7,79-7,95 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ -83,6 (d, J=12,2 Hz, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 282,0474, găsit 283,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,33 min (Metodă LC H).

Etapă 7: (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-sulfamoi-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



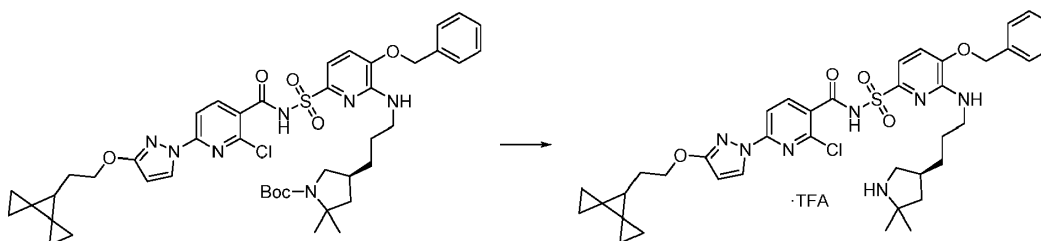
La o soluție agitată de (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (200 mg, 0,7801 mmol) în dimetil sulfoxid anhidru (2,5 mL), s-au adăugat 5-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă (221 mg, 0,7829 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (200 μ L, 1,148 mmol), în această ordine, sub azot. Soluția galbenă rezultată a fost agitată la 85°C timp de 9 ore, apoi la 40°C timp de 13 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă, diluat cu acetat de etil (60 mL) și s-a adăugat apă (50 mL). Soluția a fost apoi acidulată cu 10% acid citric (10 mL) și straturile au fost separate. Faza organică a fost spălată cu saramură (20 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă rezultând un material galben vâscos. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (40 g gel de siliciu, eluând cu un gradient de la 10-60% acetat de etil în hexani în 30 min) pentru a furniza (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil dorit (370 mg, 91%) ca spumă albă. ESI-MS m/z calc. 518,2563, găsit 519,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC B).

Etapă 8: (4S)-4-[3-[(3-Benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție agitată de acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,4169 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (75 mg, 0,4625 mmol) și agitarea a continuat la temperatura ambiantă sub azot timp de 2 ore. La reacție, s-a adăugat o soluție de (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (196 mg, 0,3779 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL), urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (220 μ L, 1,471 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (20 mL) și apă (10 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu acid clorhidric (1,6 mL de 1,0 M, 1,600 mmol) până la aproximativ pH = 4,0. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (10 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (24g coloană cu gel de siliciu, gradient 0-70% acetat de etil în hexani timp de 35 min) pentru a furniza (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (171 mg, 37%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 859,34937, găsit 860,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC G).

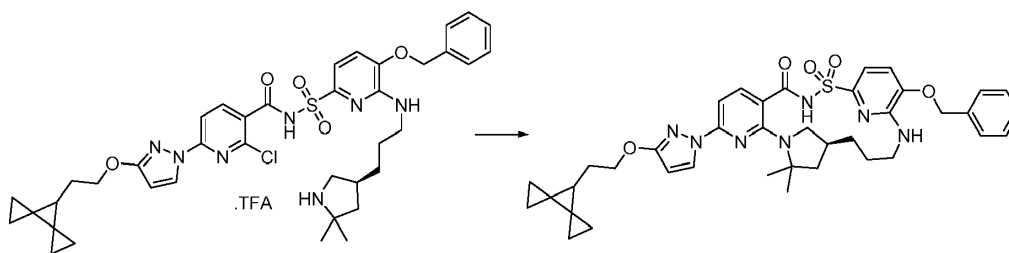
Etapă 9: *N*-[[5-Benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



La o soluție agitată de (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (75 mg, 0,08716 mmol) în clorură de metilen anhidră (3 mL), s-a adăugat acid trifluoroacetic

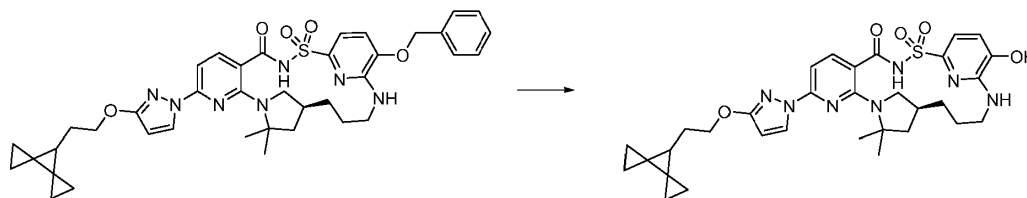
(350 μ L, 4,543 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Soluția portocalie a fost agitată timp de 1 oră apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu, s-a adăugat toluen (20 mL) și a fost concentrat sub presiune redusă la sec. Procedeu a fost repetat încă o dată pentru a îndepărta orice acid trifluoroacetic rezidual și în final a fost uscat sub vid timp de 2 ore pentru a obține *N*-[[5-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (sare trifluoroacetat) (66 mg, 87%). Materialul a fost luat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 759,29694, găsit 760,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC B).

Etapa 10: (14*S*)-20-(Benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



O fiolă de 20 mL a fost încărcată cu *N*-[[5-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (60 mg, 0,06862 mmol), carbonat de potasiu (60 mg, 0,4341 mmol), fluorură de cesiu (21 mg, 0,1382 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (4 mL), în această ordine. Fiola a fost purjată cu un curent de azot timp de 2 min, acoperită și agitată la 160°C timp de 15 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul eterogen a fost diluat cu acetat de etil (30 mL) și apă (20 mL) și acidulat cu acid clorhidric (1,0 mL de 1,0 M, 1,000 mmol). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil suplimentar (20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (0% - 10% metanol în diclorometan în 30 min) rezultând (14*S*)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3, 1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (41 mg, 83%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 723,3203, găsit 724,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC G).

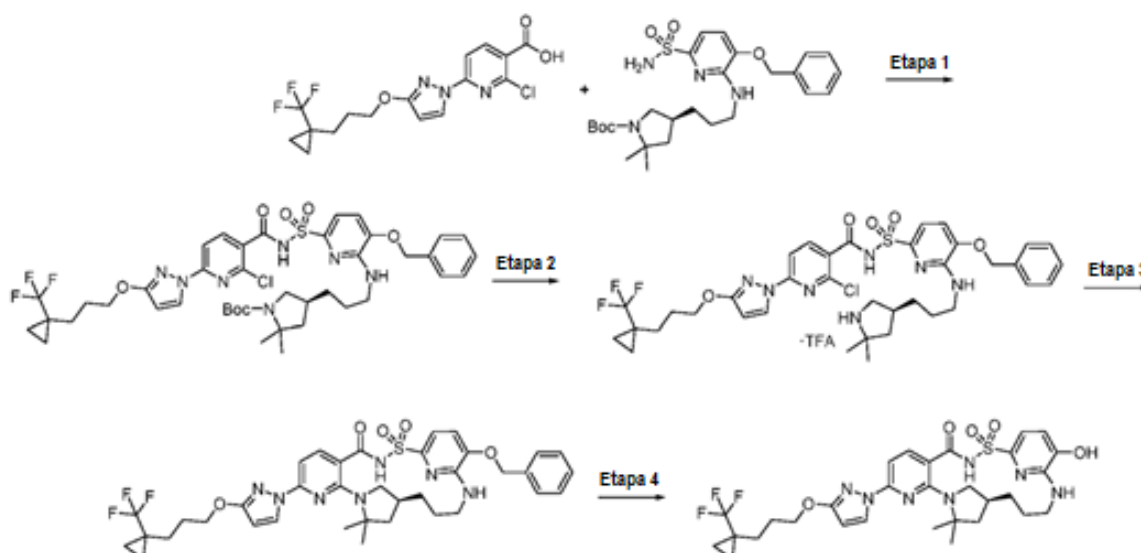
Etapa 11: (14*S*)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 254)



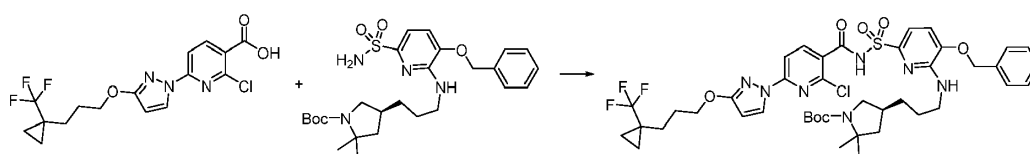
La o soluție agitată de (14*S*)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il} etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (30 mg, 0,04144 mmol) în metanol anhidru (6 mL) s-a adăugat 10% Pd pe carbon (umed, Degussa) (16 mg, 0,01503 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (din balon) timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Balonul de hidrogen a fost îndepărtat și flaconul a fost purjat cu azot și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând

HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30% - 99% acetonitril în apă timp de 15 min (fără modificator)] pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 254) (20 mg, 75%) ca solid albastru-verzui pal. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,14 (dt, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,88 (q, J = 6,7 Hz, 4H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,63 - 1,60 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,92 - 0,78 (m, 4H), 0,66 (ddd, J = 8,7, 4,6, 3,3 Hz, 2H), 0,56 - 0,47 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC G).

Exemplul 81: Preparare de (14S)-20-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 255)



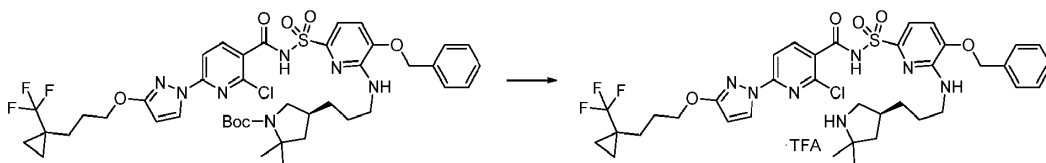
Etapă 1: (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-[(2-cloro-6-[3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție agitată de acid 2-cloro-6-[3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (150 mg, 0,3849 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (68 mg, 0,4194 mmol) și agitarea a continuat la temperatura ambiantă sub azot timp de 2 ore. La această reacție, s-a adăugat o soluție de (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (180 mg, 0,3470 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL), urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (200 μL, 1,337 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (20 mL) și apă (10 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu acid clorhidric (1,5 mL de 1,0 M, 1,500 mmol) până la aproximativ pH = 4,0. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu

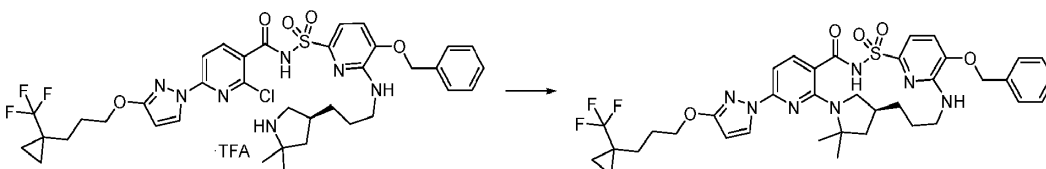
acetat de etil (10 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 70% gradient de acetat de etil în hexani timp de 35 min) pentru a furniza (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (170 mg, 22%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 889,3211, găsit 890,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,32 min (Metodă LC G).

Etapa 2: N-[[5-Benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



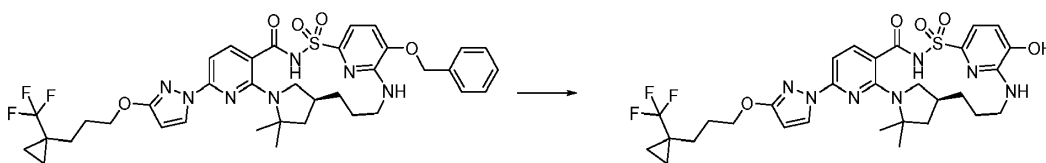
La o soluție agitată de (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (80 mg, 0,08985 mmol) în clorură de metilen anhidră (2,0 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (350 μ L, 4,543 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Soluția portocalie a fost agitată timp de 1 oră și apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu, s-a adăugat toluen (20 mL) și apoi a fost concentrat sub presiune redusă la sec. Procedul a fost repetat încă o dată pentru a îndepărta orice acid trifluoroacetic rezidual și în final a fost uscat *in vid* timp de 2 ore pentru a obține N-[[5-benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (sare trifluoroacetat) (81 mg, 100%). Materialul a fost luat direct în etapa următoare fără nici o purificare. ESI-MS m/z calc. 789,2687, găsit 790,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Etapa 3: (14S)-20-(Benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



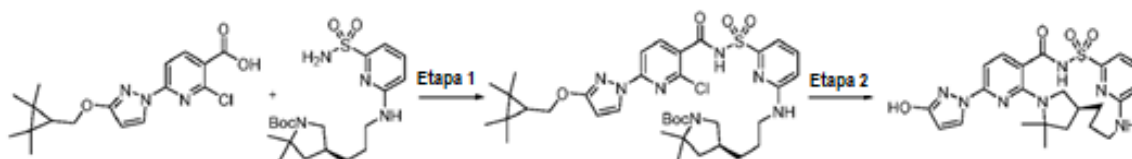
O fiolă de 20 mL a fost încărcată cu N-[[5-benziloxi-6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (80 mg, 0,08846 mmol), carbonat de potasiu (75 mg, 0,5427 mmol), fluorură de cesiu (27 mg, 0,1777 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (5 mL), în această ordine. Fiola a fost purjată cu un curent de azot timp de 2 min și a fost acoperită și agitată la 160°C timp de 15 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul eterogen a fost diluat cu acetat de etil (30 mL) și apă (20 mL) și acidulat cu acid clorhidric (1,5 mL de 1,0 M, 1,500 mmol). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în diclorometan în 30 min) rezultând (14S)-20-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (55 mg, 82%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 753,29205, găsit 754,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC G).

Etape 4: (14S)-20-Hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 255)

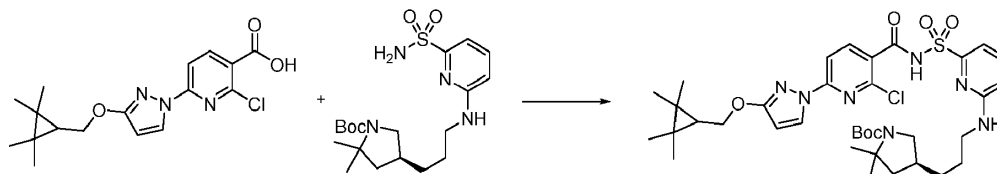


La o soluție agitată de (14S)-20-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (42 mg, 0,05572 mmol) în metanol anhidru (5 mL) s-a adăugat 10% Pd pe carbon (umed, Degussa) (8 mg, 0,007517 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub hidrogen (din balon) timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Bslonul de hidrogen a fost îndepărtat și flaconul a fost purjat cu azot și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-UO-AX), (rulare cu gradient dual de la 30% - 99% acetonitril în apă timp de 15 min (fără modificator)] dând (14S)-20-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5, 7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 255) (27 mg, 72%) ca solid albastru-verzui pal. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 1H), 3,14 (dt, J = 13,9, 4,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,32 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 4H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,63 - 1,60 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,40 (dd, J = 13,3, 10,1 Hz, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,69 (ddd, J = 6,0, 4,2, 3,0 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,7 min (Metodă LC G).

Exemplul 82: Preparare de (14S)-8-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 256)



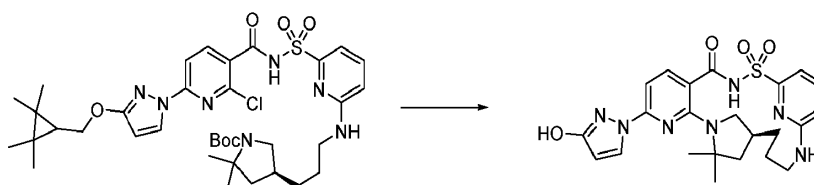
Etape 1: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (200 mg, 0,5717 mmol) și carbonil diimidazolul (116 mg, 0,7154 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran, spălat cu eter rece și uscat pe vid înaintat) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi a fost adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-

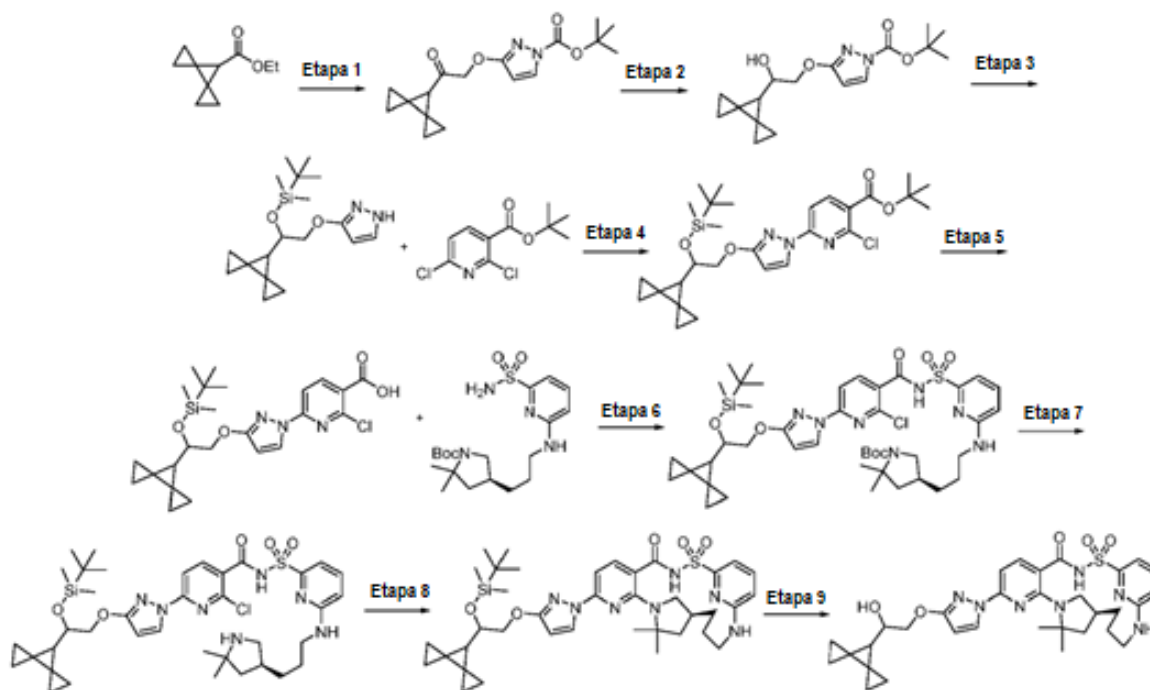
piridil)amino]propil] pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (275 mg, 0,6666 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (500 μ L, 3,343 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu clorură de amoniu saturată și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat (sulfat de magneziu), filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (172 mg, 40%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 743,3232, găsit 744,45 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,97 min (Metodă LC A).

Etapă 2: (14S)-8-(3-Hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 256)

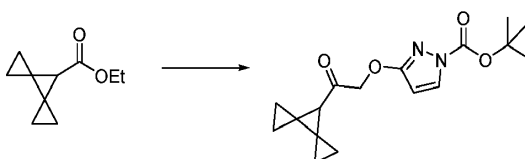


O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (172 mg, 0,2311 mmol) în diclorometan (1,5 mL) și acid trifluoroacetic (500 μ L, 6,534 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. S-a spălat cu 2 mL de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul îndepărtat *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (10 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi s-au adăugat fluorură de cesiu (115 mg, 0,7571 mmol) și carbonat de potasiu (107 mg, 0,7742 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și filtrat prin Celite și la filtrat s-a adăugat soluție saturată de clorură de amoniu. Amestecul a fost extras cu acetat de etil, stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril. Debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da (14S)-8-(3-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 256) (19,5 mg, 17%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 0H), 2,18 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 1,95 (dd, *J* = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 1,86 (s, 0H), 1,70 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 13,3 Hz, 5H), 1,61 (s, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 497,1845, găsit 498,33 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,47 min (Metodă LC B).

Exemplul 83: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 257)

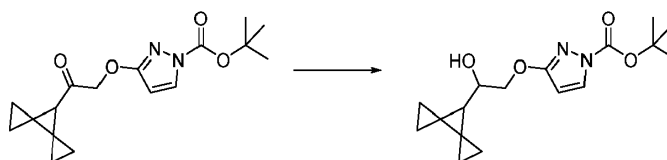


Etapa 1: 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil



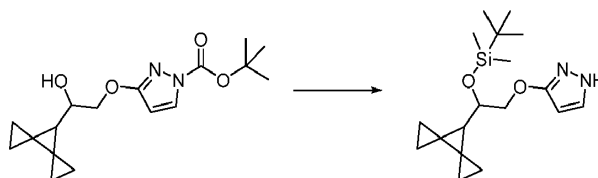
O soluție de *n*-BuLi (16 mL of 2,5 M în hexani, 40,000 mmol) a fost adăugată la o soluție de tetrahidrofuran (50 mL) de diizopropil amină (4,0432 g, 5,6 mL, 39,957 mmol) care a fost prerăcită la -30°C (flacon 1). Amestecul a fost agitat timp de 20 min într-o baie de apă cu gheață înainte de a fi răcit la -78°C. Într-un flacon separat, dispiro[2,0,2,1]heptan-7-carboxilatul de etil (1,66 g, 9,9869 mmol) a fost dizolvat în 100 mL de tetrahidrofuran. S-a adăugat cloro(iodo)metan (8,8112 g, 3,7 mL, 48,956 mmol) și soluția a fost răcită la -78°C sub un balon de azot (flacon 2). Conținutul flaconului 1 a fost transferat *prin* canulă în -15 min (foarte rapid în picătură) în flaconul 2. Amestecul rezultat a fost agitat suplimentar la -78°C timp de 1 oră. S-a adăugat un amestec de acid acetic/tetrahidrofuran (15 mL/15 mL) în picătură. Baia cu gheață uscată a fost îndepărtată și amestecul a fost lăsat să se încălzească până la ~0°C. Acesta a fost apoi partiționat între apă și acetat de etil. S-au separat straturile și s-a spălat stratul apos încă o dată cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (15 mL) la temperatura camerei. S-a adăugat 3-hidroxi-pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (810 mg, 4,3976 mmol), urmat de carbonat de potasiu (1,25 g, 9,0445 mmol) și iodură de potasiu (62 mg, 0,3735 mmol). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 48 ore. El a fost apoi răcit la temperatura camerei și diluat cu acetat de etil/apă (30 mL fiecare). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras încă o dată cu acetat de etil (20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (20 mL), saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 5% până la 40% acetat de etil în hexani. S-a obținut produsul dorit (mai puțin izomerul polar), 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (620 mg, 47%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,85 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,62 (s, 1H), 1,60 (s 9H), 1,34 - 1,16 (m, 2H), 1,14 - 0,63 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 318,158, găsit 319,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 3,59 min (Metodă LC P).

Etapa 2: 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-hidroxi-etoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil



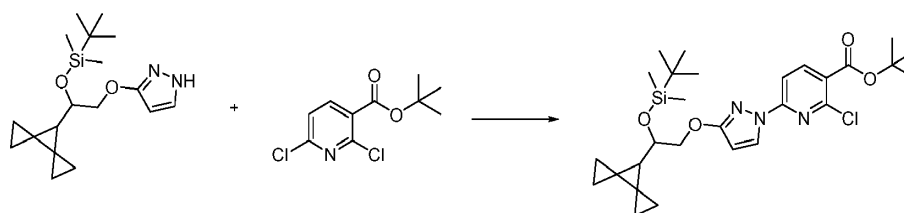
3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (620 mg, 1,7527 mmol) a fost dizolvat în etanol (10 mL) și amestecul a fost răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat borohidruură de sodiu (66,309 mg, 0,0702 mL, 1,7176 mmol). După 5 min, s-a adăugat metanol (0,5 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. El a fost apoi stins cu clorură de amoniu apoasă saturată și partiționat între acetat de etil și apă (20 mL fiecare). Straturile au fost separate și stratul organic a fost filtrat printr-un tampon anhidru de sulfat de sodiu și concentrat. Materialul brut, 3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-hidroxi-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil, a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (600 mg, 91%). ESI-MS m/z calc. 320,1736, găsit 321,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,44 min (Metodă LC P).

Etapă 3: [1-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1*H*-pirazol-3-iloxi)etoxi]-dimetil-silan de *terț*-butil



3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-hidroxi-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (300 mg, 0,8896 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (10 mL) și amestecul a fost agitat într-o baie de apă cu gheață sub un balon de azot. S-a adăugat 2,6-lutidină (686,96 mg, 0,75 mL, 6,3469 mmol), urmată de TBDMSOTf (1,2408 g, 1,1 mL, 4,6001 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 30 min. S-a adăugat mai multă 2,6-lutidină (551 mg, 0,6 mL, 5 mmol), urmată de TBDMSOTf (1,2408 g, 1,1 mL, 4,6001 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 12 ore. El a fost apoi diluat cu diclorometan (40 mL) și tratat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (30 mL). Straturile au fost separate și stratul de diclorometan a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% până la 30% acetat de etil în hexani pentru a da [1-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1*H*-pirazol-3-iloxi)etoxi]-dimetil-silanul de *terț*-butil (300 mg, 81%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 334,2077, găsit 335,6 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 4,55 min (Metodă LC P).

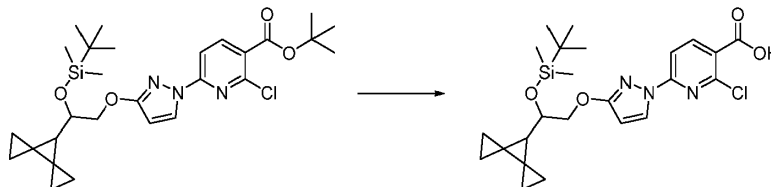
Etapă 4: 6-[3-[2-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



[1-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1*H*-pirazol-3-iloxi)etoxi]-dimetil-silanul de *terț*-butil (300 mg, 0,8071 mmol) a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (8 mL) la temperatura camerei. S-a adăugat 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (210 mg, 0,8464 mmol), urmat de carbonat de potasiu (138 mg, 0,9985 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (18 mg, 0,1605 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. S-a adăugat acetat de etil (-25 mL), urmat de apă (-20 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras încă odată (-20 mL) cu acetat de etil. Organicele combinate au fost concentrate și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, utilizând un gradient 0% - 10% acetat de etil în hexani pentru a da 6-[3-[2-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (490 mg, 100%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,35 (dd, *J* = 2,8, 0,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* =

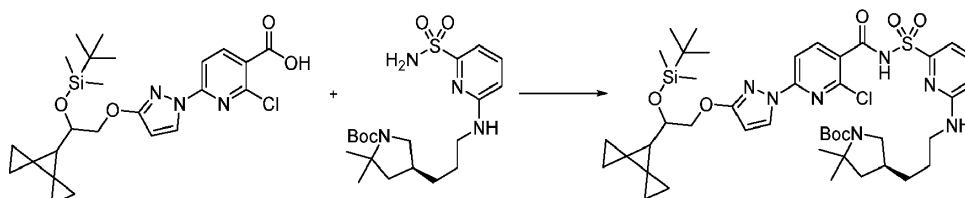
2,9, 0,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 5,5, 0,9 Hz, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 1H), 1,78 - 1,43 (m, 13H), 1,38 - 1,16 (m, 4H), 1,15 - 0,45 (m, 22H), 0,20 - -0,01 (m, 6H).

Etapă 5: Acid 6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic



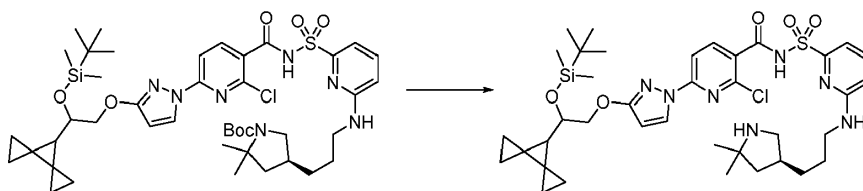
6-[3-[2-[*Tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (200 mg, 0,3296 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (4 mL) și răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat trietilamină (200,11 mg, 0,2756 mL, 1,9776 mmol), urmată de TBDMSOTf (609,88 mg, 2,3072 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore și diluat cu diclorometan (10 mL). S-a adăugat apă (-10 mL) și straturile au fost separate. Stratul de diclorometan a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, utilizând un gradient 0% - 10% metanol/diclorometan, pentru a da acidul 6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (50 mg, 22%). ¹H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 8,49 - 8,17 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,89 (dt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,12 - 0,41 (m, 19H), 0,06 (d, J = 2,2 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 489,1851, găsit 490,7 (M+1)⁺; Timp de retenție: 4,53 min (Metodă LC P).

Etapă 6: (4S)-4-[3-[6-[6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



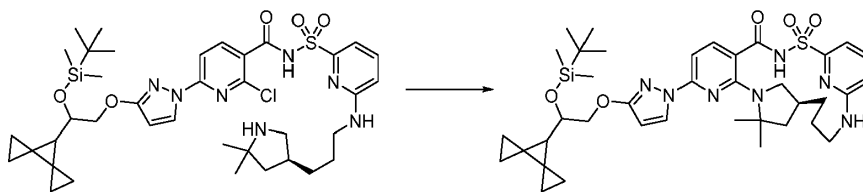
Acidul 6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (750 mg, 1,5304 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (5 mL) la temperatura camerei sub un balon de azot. S-a adăugat carbonil diimidazol (345 mg, 2,0851 mmol) într-o porție. Reacția a fost agitată timp de 4 ore. Într-un flacon separat a fost cântărit (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (695 mg, 1,6847 mmol) și s-a adăugat tetrahidrofuran (5 mL), urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (249,90 mg, 0,25 mL, 1,6087 mmol). Amestecul de acid activat a fost apoi transferat la soluția de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă *prin* pipetă. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul a fost apoi concentrat, luat în acetat de etil (-30 mL) și spălat cu saramură. Frațiunea organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată. A fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 25% - 80% acetat de etil în hexani dând (4S)-4-[3-[6-[6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (500 mg, 35%) ca un ulei. ESI-MS m/z calc. 883,3889, găsit 884,8 (M+1)⁺; Timp de retenție: 5,39 min (Metodă LC P).

Etapă 7: 6-[3-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă



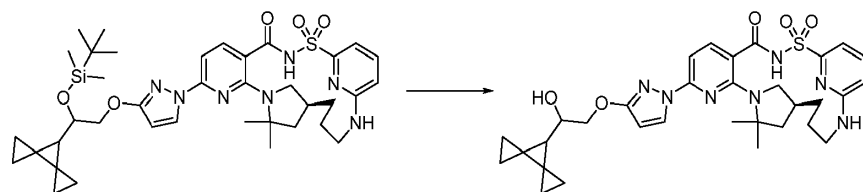
(4S)-4-[3-[[[6-[3-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (500 mg, 0,5370 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (15 mL) și răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat trietilamină (232,32 mg, 0,3200 mL, 2,2500 mmol), urmată de TBDMSOTf (1,1510 g, 1,0000 mL, 4,2672 mmol) adăugat în picătură. Amestecul a fost apoi agitat la temperatura camerei timp de 15 ore și ulterior diluat cu diclorometan (~ 20 mL) și stins cu bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, utilizând un gradient 0% - 5% metanol în diclorometan pentru a da 6-[3-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (310 mg, 70%). ESI-MS *m/z* calc. 783,3365, găsit 785,0 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 3,29 min (Metodă LC P).

Etapa 8: (14S)-8-(3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi}-2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il} etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



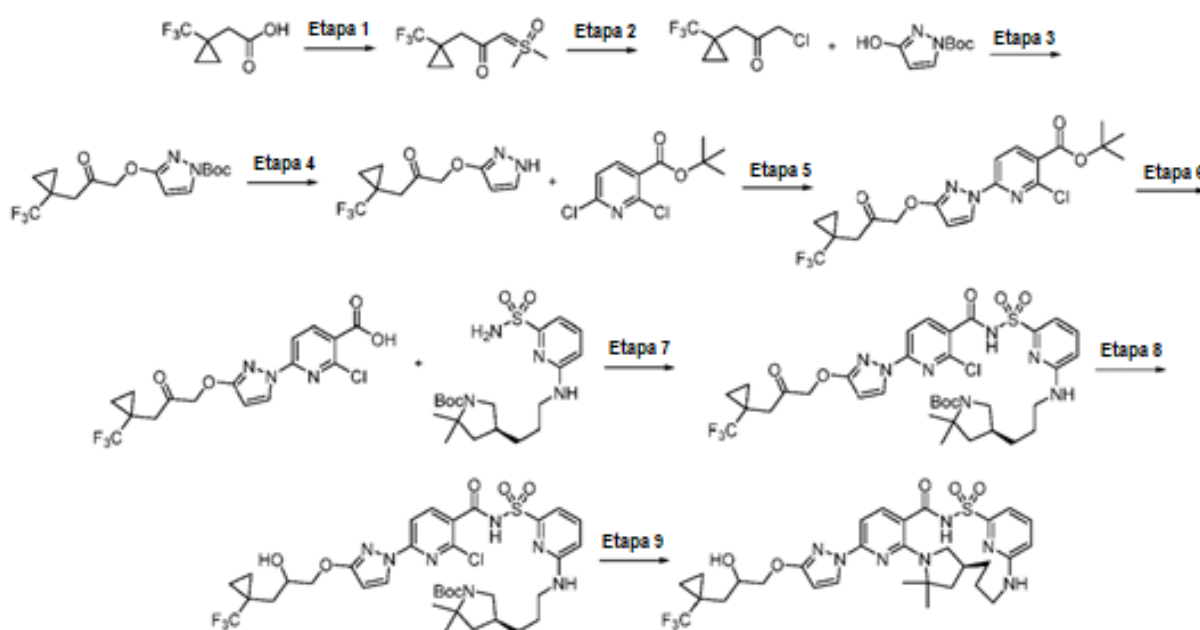
6-[3-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamida (310 mg, 0,3952 mmol) a fost dizolvată în dimetil sulfoxid (40 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (329 mg, 2,3805 mmol), urmat de site moleculare (0,3952 mmol). Amestecul a fost degazat și protejat sub balon de azot. El a fost apoi încălzit într-o baie de ulei la 140°C timp de 12 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu saramură (20 mL) și extras cu diclorometan (2 × 20 mL). Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat cu un tampon scurt de gel de siliciu eluând cu acetat de etil pentru a da (14S)-8-(3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil]oxi)-2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-triona (170 mg, 55%) (170 mg, 55%). ¹H RMN (250 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,19 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,02 - 3,73 (m, 2H), 3,54 - 2,88 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,40 (m, 8H), 1,26 (s, 6H), 1,11 - 0,45 (m, 17H), 0,08 (2s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 747,3598, găsit 748,8 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 4,9 min (Metodă LC P).

Etapa 9: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxietoxi)-1*H*-pirazol-1-il] -12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 257)



(14S)-8-(3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-triona (170 mg, 0,2273 mmol) a fost dizolvată în tetrahidrofuran (5 mL) într-o sticlă de plastic și răcită într-o baie de gheață cu apă. S-a adăugat 70% g/g fluorură-piridină de hidrogen (0,5 mL). Amestecul a fost agitat timp de 10 min la temperatura camerei și a fost răcit în baie de gheață cu apă. O altă porțiune de 70% g/g fluorură-piridină de hidrogen (-0,5 mL) a fost adăugată și amestecul a fost agitat 10 min cu baia de gheață cu apă îndepărtată. O a treia porțiune de 70% g/g fluorură piridină de hidrogen (~ 0,5 mL) a fost adăugată și amestecul a fost agitat timp de 10 min. El a fost apoi diluat cu acetat de etil (30 mL) și saramură (20 mL). Straturile au fost separate și organicele au fost concentrate sub vid. Au fost văzute unele precipitate albe aproape de terminarea îndepărtării solventului. Reziduul a fost tratat cu un amestec de acetat de etil și apă (30 mL fiecare) și lăsat să stea la temperatura camerei timp de ~ 2 ore. Straturile au fost separate și stratul organic a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% - 5% metanol în diclorometan pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxietoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 257) (63 mg, 44%). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,38 - 4,03 (m, 3H), 4,03 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,25 - 2,89 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,62 (m, 6H, care se suprapune cu maximul apei), 1,38 - 1,16 (m, 4H), 1,08 (dd, $J = 8,6, 4,1$ Hz, 1H), 1,04 - 0,76 (m, 5H), 0,67 (d, $J = 12,8$ Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,87 min (Metodă LC R).

Exemplul 84: Preparare de (14S)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclo propil] propoxil-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 259)



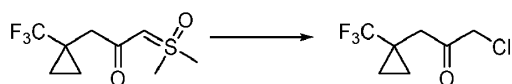
Etapa 1: Dimetil({2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propilidene))- λ^6 -sulfană



Într-un vas de reacție s-a adăugat acid 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (3,0 g, 17,85 mmol) și a fost dizolvat în diclorometan (30 mL). Amestecul a fost răcit la 0°C și s-au adăugat *N,N*-dimetilformamidă (50 μL , 0,6457 mmol) și clorură de oxalil (1,9 mL, 21,78 mmol). Reacția rezultată a fost

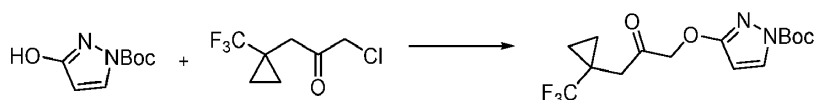
agitată timp de 2 ore inițial la 0°C permițând să se încălzească la temperatura camerei după această perioadă. Volatilele au fost apoi îndepărtate prin evaporare rotativă (vid setat la 100 mbar și baie de apă la 20°C) pentru a da clorura acidă pură dorită. Soluția de clorură acidă a fost utilizată direct fără purificare suplimentară. Într-un vas separat, s-a adăugat iodură de trimetilsulfoxoniu (12,2 g, 55,44 mmol) și s-a dizolvat în tetrahidrofuran (30 mL). S-a adăugat t-butoxid de potasiu (6,2 g, 55,25 mmol) ca 1 M soluție în tetrahidrofuran și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 0°C și clorura acidă preparată ca mai sus a fost adăugată ca soluție în tetrahidrofuran (30 mL), menținând temperatura sub 5°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. La amestec s-au adăugat Celite apoi a fost filtrat pe Celite (solidele au fost spălate cu acetat de etil și volatilele au fost concentrate prin evaporare rotativă). S-a spălat amestecul rezultat în pâlnie separatoare cu apă și s-a extras cu acetat de etil (2 × 100 mL). Straturile de acetat de etil combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da dimetil({2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propiliden})- Λ^6 -sulfanonă (1,9 g, 44%) ca un ulei. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,39 (s, 6H), 2,99 (s, 1H), 2,40 (s, 2H), 1,01 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,94 - 0,81 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 242,05884, găsit 243,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC E).

Etapa 2: 1-Cloro-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă



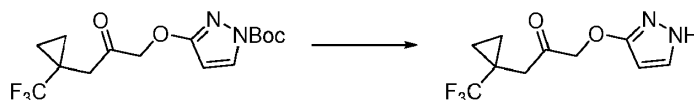
La un balon cu fund rotund de 100 mL s-a adăugat dimetil({2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propiliden})- Λ^6 -sulfanonă (1,9 g, 7,843 mmol) sub azot dizolvat în tetrahidrofuran uscat (16,0 mL) și apoi s-a adăugat acid clorhidric (4 M în dioxan) (2,5 mL de 4 M, 10,00 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 60°C și a fost agitat timp de 3 ore. Solventul a fost evaporat *in vid* (130 mbar și baie de apă la 20°C) și reziduul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și apă apoi s-a adăugat o oarecare cantitate de saramură și s-au separat straturile. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid* (100 mbar și baie de apă la 30 °C) pentru a da 1-cloro-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă (1,57 g, 100%) ca un ulei portocaliu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,70 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 0,85 (tt, J = 3,8, 2,8, 2,2 Hz, 2H).

Etapa 3: 3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil



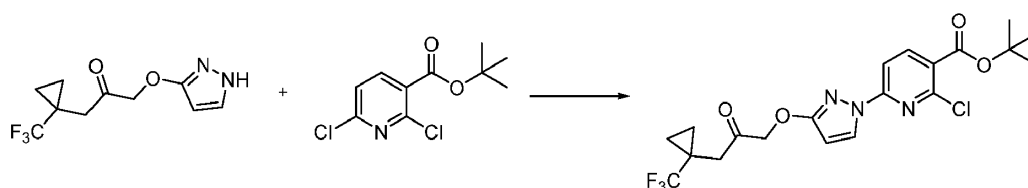
Într-un flacon de 100 mL stropit cu azot s-au adăugat 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (1,20 g, 6,515 mmol), carbonat de potasiu (1,81 g, 13,10 mmol) și iodură de sodiu (11 mg, 0,07339 mmol) dizolvată în *N,N*-dimetilformamidă (15 mL). Amestecul a fost agitat timp de 5 min și apoi s-a adăugat 1-cloro-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă (1,57 g, 7,827 mmol) ca soluție în *N,N*-dimetilformamidă (10 mL). Amestecul rezultat a fost încălzit la 65°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție de saramură saturată. Materialul a fost extras cu acetat de etil (2 × 150 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 150 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a da 3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (700 mg, 31%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 348,1297, găsit 349,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC E).

Etapa 4: 1-(1*H*-Pirazol-3-iloxi)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă



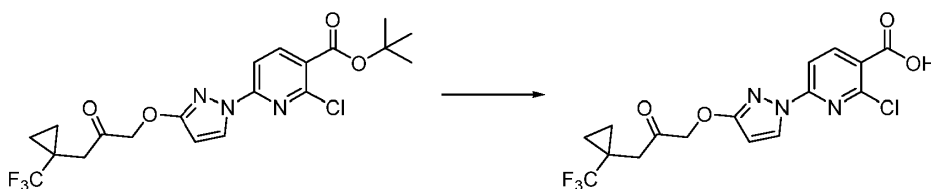
La o soluție de 3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (700 mg, 2,010 mmol) în diclorometan (14 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (3,1 mL, 40,24 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat și uleiul rezultat a fost evaporat și uscat sub vid pentru a da un solid galben deschis. S-a dizolvat solidul în acetat de etil și s-a adăugat bicarbonat de sodiu apos saturat și s-au separat straturile. S-a uscat stratul organic pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a da 1-(1H-pirazol-3-iloxi)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă (498 mg, 100%). ESI-MS m/z calc. 248,07726, găsit 249,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,11 min (Metodă LC E).

Etapă 5: 2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (497 mg, 2,003 mmol), 1-(1H-pirazol-3-iloxi)-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-2-onă (498 mg, 2,006 mmol) și carbonatul de potasiu (625 mg, 4,522 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (14 mL), s-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (45 mg, 0,4012 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (16 mL) și agitat timp de 15 min. Amestecul rezultat a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă (3 × 50 mL). Stratul organic uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a da un ulei galben deschis care a fost apoi uscat sub vid pentru a da 2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (500 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,62 (s, 10H), 1,14 - 1,09 (m, 2H), 0,85 (dd, *J* = 3,0, 1,7 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 459,11728, găsit 460,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC E).

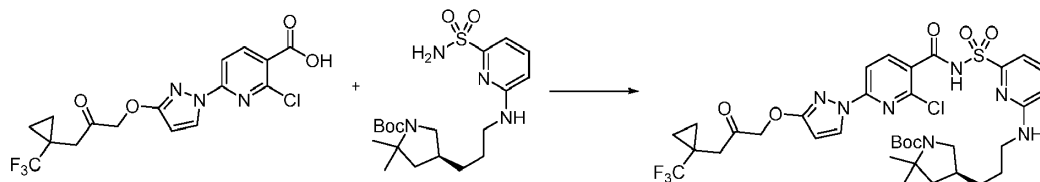
Etapă 6: Acid 2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (500 mg, 1,087 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (11 mL) și răcit la 0°C într-o baie de gheață. La amestec s-a adăugat încet acid clorhidric (1,5 mL de 4 M în dioxan, 6,000 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. S-a adăugat suplimentar acid clorhidric (5,5 mL de 4 M în dioxan, 22,00 mmol) și s-a agitat timp de 30 min la 0°C apoi 2 ore la temperatura camerei. S-a adăugat suplimentar acid clorhidric (5,435 mL de 4 M în dioxan, 21,74 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă la un solid alb care a fost apoi suspendat în dietil eter, filtrat și suspendat din nou în dietil eter. Solidul a fost colectat prin filtrare în vid și uscat sub vid timp de 20 ore pentru a furniza acidul 2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic.

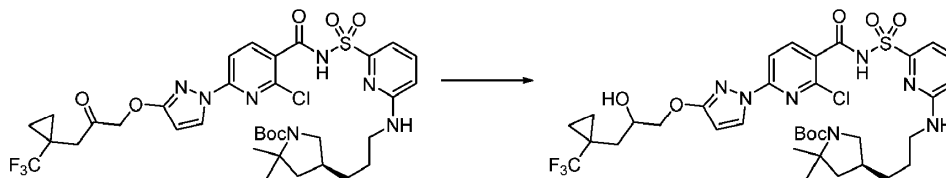
(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (237,5 mg, 54%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 403,05466, găsit 404,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,59 min (Metodă LC E).

Etapa 7: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclo propil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



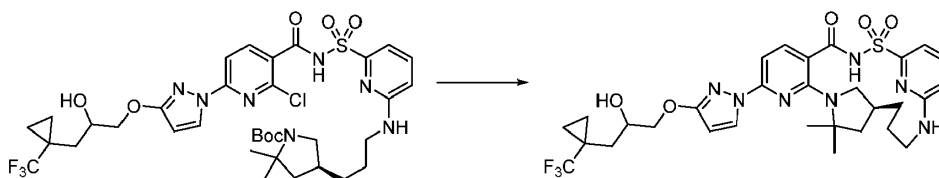
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (166 mg, 0,4112 mmol) și carbonil diimidazolul (75 mg, 0,4625 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (4,0 mL) și agitate timp de 110 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil] amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (187 mg, 0,4533 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă anhidră (160 μL, 1,070 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, evaporat și apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil urmat de o a doua coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 15% metanol în diclorometan pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (173,7 mg, 53%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 797,25854, găsit 798,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC E).

Etapa 8: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



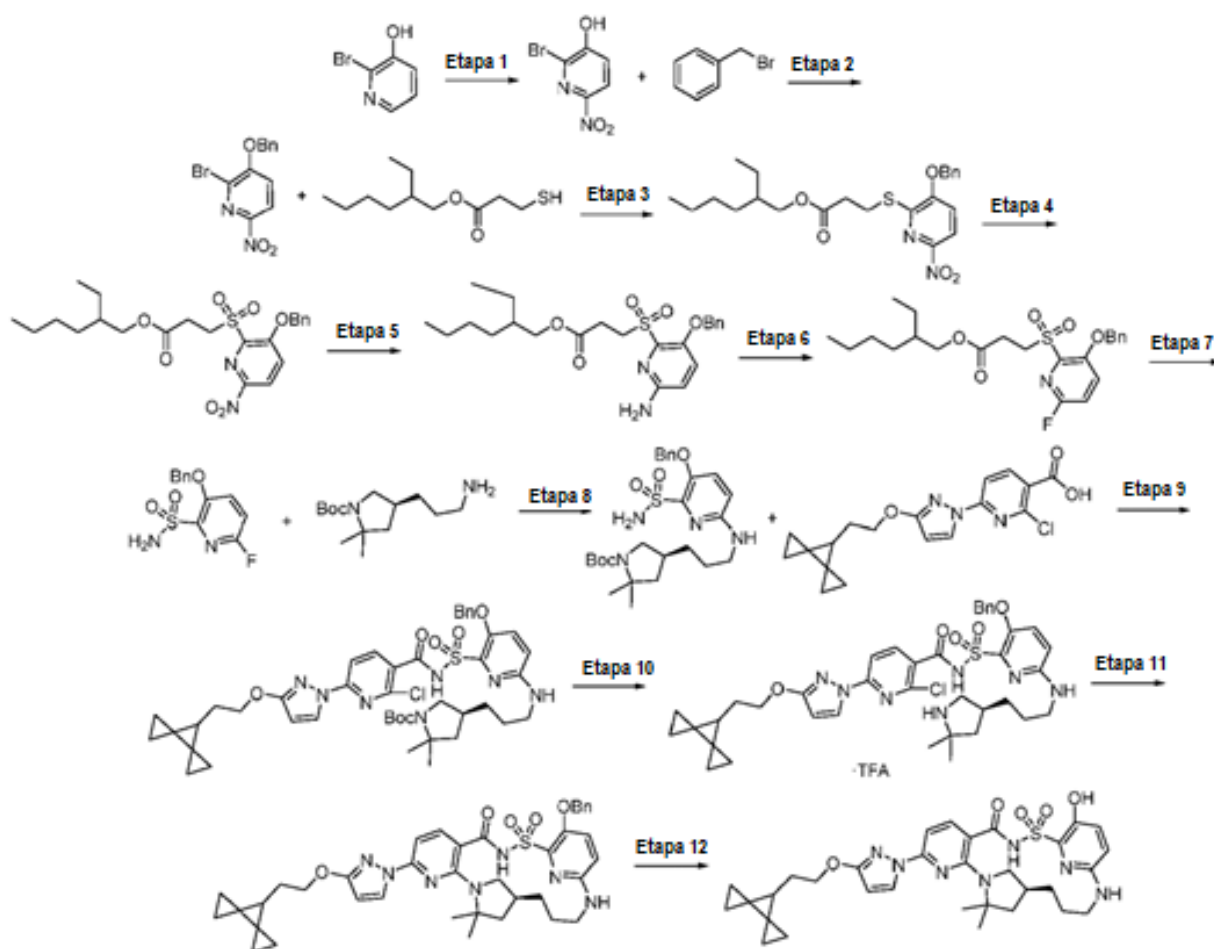
La o soluție agitată de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (80 mg, 0,1002 mmol) în metanol (1,25 mL) sub azot s-a adăugat borohidruură de sodiu (10 mg, 0,2643 mmol) în porții pentru a controla efervescența semnificativă. După completarea adăugării (care a durat 1 min) reacția a fost o soluție. Reacția a fost concentrată prin evaporare rotativă și apoi diluată cu acetat de etil și spălată cu apă (2 × 20 mL), urmată de saramură (1X). Stratul organic a fost apoi separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost uscat sub vid pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (80 mg, 100%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 799,2742, găsit 800,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC E).

Etapa 9: (14S)-8-(3-{2-Hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol -1-il)-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 259)

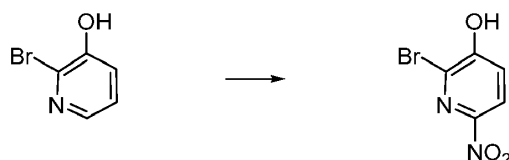


La un flacon conținând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (80 mg, 0,09996 mmol) s-au adăugat diclorometan (2,5 mL) și acid clorhidric (500 μ L de 4 M în dioxan, 2,000 mmol). După 90 min de agitare, amestecul a fost evaporat la sec apoi diluat cu eter (5 mL) și reconcentrat prin evaporare rotativă. Reziduul a fost apoi diluat cu eter (5 mL) și reconcentrat prin evaporare rotativă din nou. A fost uscat sub vid peste noapte la un reziduu care a fost combinat cu carbonat de potasiu (139 mg, 1,006 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (3,5 mL) într-o fiolă purată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 4 ore. A fost răcit la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu apă (2 $\times$ 20 mL), urmată de saramură. Stratul organic a fost spălat suplimentar cu apă, apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14S)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 259) (27,91 mg, 42%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 4,9, 2,4 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,98 (dd, J = 13,7, 3,4 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC E).

Exemplul 85: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-22-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetracyclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 260)

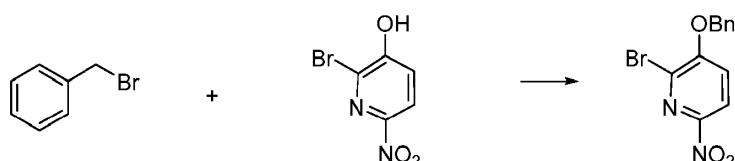


Etapa 1: 2-Bromo-6-nitro-piridin-3-ol



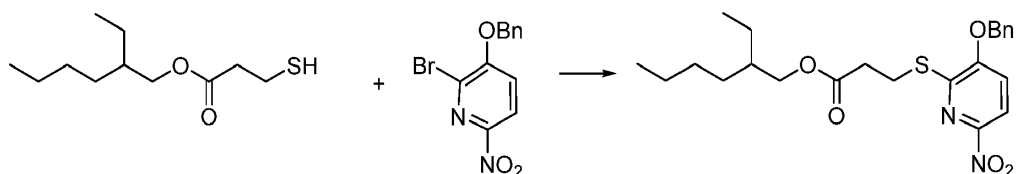
La o soluție de 2-bromopiridin-3-ol (46 g, 264,38 mmol) în acid sulfuric (230 mL) s-a adăugat acid azotic (24,989 g, 17,685 mL, 277,60 mmol) (70%) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 min apoi la temperatura camerei timp de 48 ore, apoi a fost turnat pe apă rece (200 mL) și extras cu acetat de etil (2 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (150 mL) și saramură (150 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și filtratul a fost concentrat *in vid*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (gel de siliciu, 0% până la 20% acetat de etil în heptan) pentru a da 2-bromo-6-nitro-piridin-3-ol (9,2 g, 16%) ca solid galben. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,37 (br. s., 1H). ESI-MS m/z calc. 217,9327, găsit 221,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,492 min (Metodă LC N).

Etapa 2: 3-Benziloxi-2-bromo-6-nitro-piridină



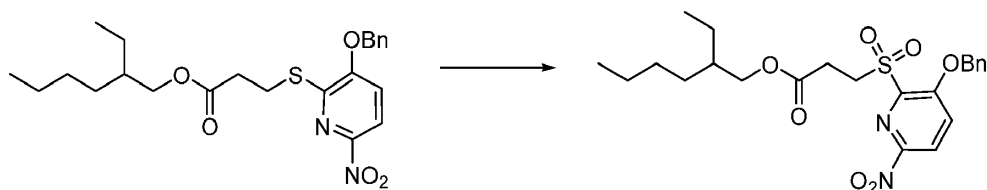
S-a adăugat în picătură o soluție de 2-bromo-6-nitro-piridin-3-ol (9 g, 41,097 mmol) în dimetilformamidă (60 mL) la o soluție de hidru de sodiu (2 g, 50,005 mmol) la 0°C în dimetilformamidă (30 mL). După 30 min, s-a adăugat bromură de benzil (7,4776 g, 5,2 mL, 43,720 mmol), baia rece a fost îndepărtată și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul brut a fost diluat cu apă (75 mL) și extras cu acetat de etil (3 × 75 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 75 mL), saramură (100 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul solid a fost triturat într-un amestec de acetat de etil/heptan (9/1) (50 mL), apoi filtrat și spălat cu acetat de etil/heptan (9/1) suplimentar (50 mL) pentru a da 3-benziloxi-2-bromo-6-nitro-piridina (8,7 g, 68%) ca solid galben. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,42 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,30-7,59 (m, 5H), 5,43 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 307,9797, găsit 311,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,956 min (Metodă LC S).

Etapă 3: 3-[(3-Benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil



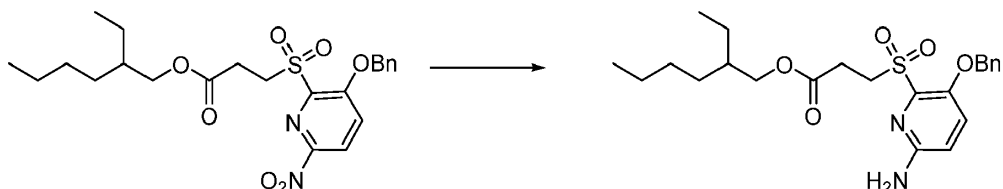
La o soluție de 3-benziloxi-2-bromo-6-nitro-piridină (14,5 g, 46,908 mmol), Xantphos (1,7 g, 2,9380 mmol), Pd2(dba)₃ (1,35 g, 1,4743 mmol) în toluen (300 mL) s-a adăugat 3-sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (11,5 g, 52,666 mmol) urmat de adăugarea de *N,N*-diizopropiletilamină (12,614 g, 17 mL, 97,599 mmol). Soluția rezultată a fost evacuat și reumplută cu azot de trei ori și apoi a fost refluxată la 110°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost filtrată printr-un strat de Celite și spălată cu acetat de etil (75 mL). Filtratele combinate au fost concentrate și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% până la 15% de acetat de etil în heptani) pentru a furniza 3-[(3-benziloxi-6-nitro-2-piridil) sulfanil]propanoatul de 2-etilhexil (20 g, 95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,32-7,51 (m, 5H), 7,09-7,17 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,97-4,12 (m, 2H), 3,51 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,51-1,67 (m, 1H), 1,20-1,43 (m, 8H), 0,81-0,96 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 446,1875, găsit 447,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 4,181 min (Metodă LC T).

Etapă 4: 3-[(3-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



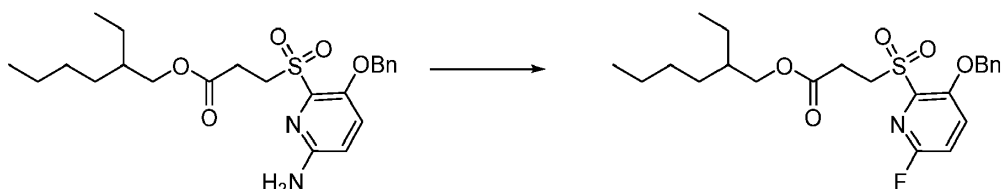
S-a adăugat încet acid *m*-cloroperbenzoic (21 g, 77% g/g în tetrahidrofuran, 93,703 mmol) la o soluție de 3-[(3-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil (20 g, 44,787 mmol) în diclorometan (400 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la această temperatură peste noapte. Solidul a fost separat prin filtrare și amestecul a fost spălat cu 10% soluție de tiosulfat de sodiu (150 mL), 5% soluție de bicarbonat de sodiu (2 × 100 mL), apă (100 mL) și saramură (100 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 3-[(3-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (20,5 g, 96%) ca solid galben. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,31-7,52 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,03 (dd, J=5,7, 2,5 Hz, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,04 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,50-1,66 (m, 1H), 1,22-1,41 (m, 8H), 0,83-0,95 (m, 6H).

Etapă 5: 3-[(6-amino-3-benziloxi-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



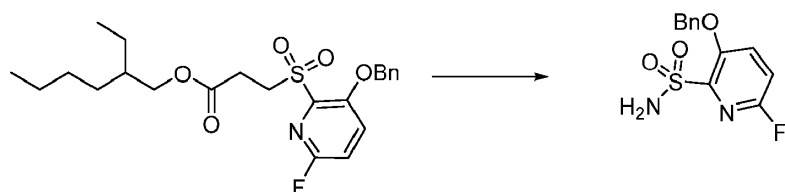
La o soluție de 3-[(3-benziloxi-6-nitro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (5 g, 10,448 mmol) în etanol (280 mL) și apă (80 mL) s-au adăugat fier (2,4 g, 42,976 mmol) și clorură de amoniu (1,7 g, 31,781 mmol). Reacția a fost agitată la 100°C timp de 1,5 ore. Soluția închisă a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, filtrată pe Celite și spălată cu diclorometan (150 mL). Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost diluat în apă (100 mL) și extras cu diclorometan (2 × 75 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Brutul rezultat a fost purificat prin triturare în metil de *terț*-butil eter (50 mL), suspensia a fost filtrată și spălat cu metil de *terț*-butil eter (50 mL). Solidul alburiu rezultat a fost uscat sub vid peste noapte pentru a furniza 3-[(6-amino-3-benziloxi-2-piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil (4,5 g, 96%). ESI-MS *m/z* calc. 448,2032, găsit 449,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,35 min (Metodă LC I).

Etapă 6: 3-[(3-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



O soluție de 3-[(6-amino-3-benziloxi-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (4,5 g, 10,032 mmol) în piridină fluorură de hidrogen (55,0 g, 50 mL, 554,96 mmol) a fost răcită la -52°C. Soluția roșie rezultată a fost tratată cu nitrit de sodiu (1,4 g, 20,291 mmol) și a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. S-a observat o eliberare de gaz și reacția a devenit portocalie și tulbure. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și turnată încet peste gheață și apă (50 mL). Amestecul a fost neutralizat cu grijă prin adăugarea de bicarbonat de sodiu apos și a fost extras cu acetat de etil (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 3-[(3-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoatul de 2-etilhexil brut (4 g, 88%). ESI-MS *m/z* calc. 451,1829, găsit 452,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,46 min (Metodă LC I).

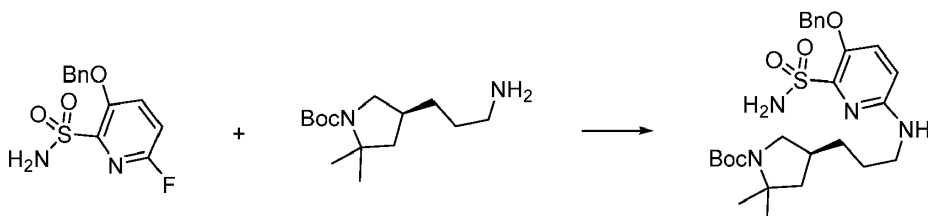
Etapă 7: 3-Benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă



La o soluție de 3-[(3-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (8 g, 17,717 mmol) în dimetilsulfoxid (48 mL) s-a adăugat 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-enă (5,5550 g, 5,5 mL, 36,489 mmol). Reacția a fost agitată 1 oră la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție de acid hidroxilamină-O-sulfonic (10,1 g, 89,307 mmol) și acetat de sodiu (6 g, 73,141 mmol) în apă (32 mL). Reacția a fost agitată 1 oră la temperatura camerei, diluată cu apă (100 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 × 75 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (gradient de la 10% până la 40% acetat de etil în heptan) pentru a da 3-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă (4,1 g, 82%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 5,38 (s, 2H), 7,25-7,48 (m, 4H), 7,49-7,57 (m, 4H), 7,96 (dd, *J*=9,0, 6,0 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, dimetil sulfoxid-

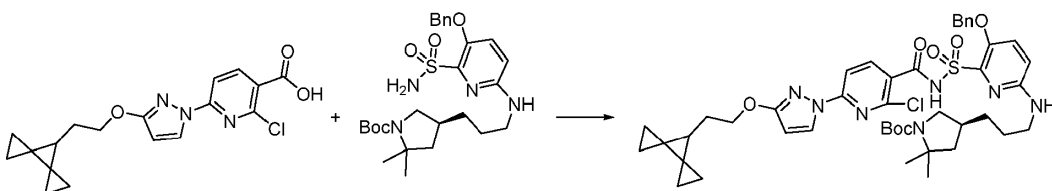
d_6) δ - 78,5-78,2 (m, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 282,0474, găsit 283,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC H).

Etapă 8: (4S)-4-[3-[(5-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă de 20 mL a fost încărcată sub azot cu (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (291 mg, 1,135 mmol), 3-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă (321 mg, 1,137 mmol), dimetil sulfoxid anhidru (3 mL) și *N,N*-diizopropilehtilamină (0,3 mL, 1,722 mmol). Fiola a fost acoperită și agitată la 85°C timp de 3 ore apoi la 110°C timp de 16 ore apoi la 120°C timp de 29 ore. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (50 mL), apă (50 mL) și 10% acid citric (10 mL). Cele două faze au fost separate. Faza organică a fost spălată cu saramură (30 mL) uscată pe sulfat de sodiu și solvenții au fost evaporați. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 60% în 30 min.) în hexani dând (4S)-4-[3-[(5-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (342 mg, randament 58%, puritate 92%) ca solid spumos. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,55 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,79 (q, J = 10,1 Hz, 1H), 2,10 (larg s, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 518,2563, găsit 519,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC B).

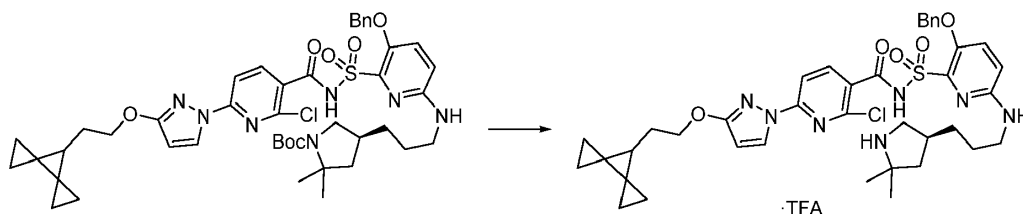
Etapă 9: (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă de 20 mL a fost încărcată sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro [2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2779 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (2 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (45 mg, 0,2775 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat o a doua cantitate de carbonil diimidazol (45 mg, 0,2775 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Într-un flacon separat de 20 mL, s-a preparat o soluție de (4S)-4-[3-[(5-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (121 mg, 0,2333 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL) sub atmosferă de azot și ea a fost adăugată ulterior *prin* seringă în soluția de ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,18 mL, 1,204 mmol) printr-o seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot. După 17 ore, solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (25 mL) și apă (25 mL). S-a adăugat încet acid clorhidric apos (250 μ L de 6 M, 1,500 mmol) (pH final = 5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După filtrarea și evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 100% în 30 min) în hexani dând (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-

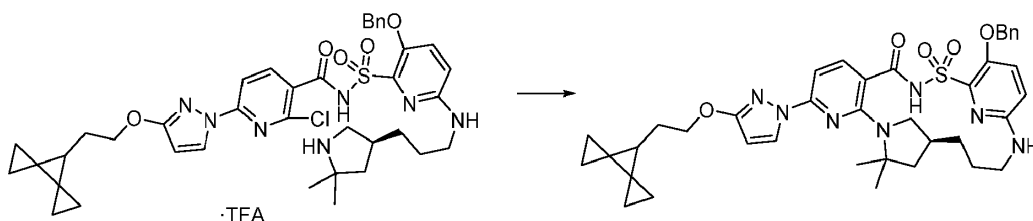
dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (99 mg, 49% randament, 93% puritate) ca film incolor. ESI-MS m/z calc. 859,34937, găsit 860,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC B).

Etapa 10: *N*-[[3-Benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat).



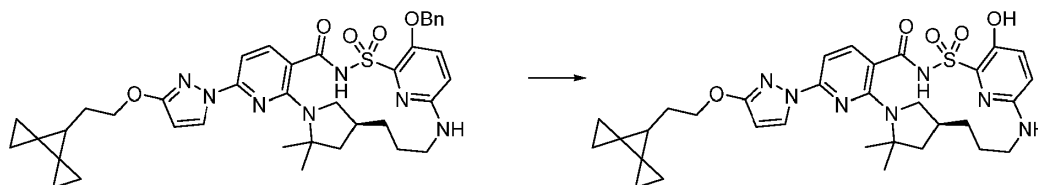
La o soluție de (4*S*)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (99 mg, 0,1151 mmol) în diclorometan (0,5 mL) și toluen (0,2 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,298 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 23 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setată la 40°C rezultând un ulei gros galben. Uleiul a fost diluat cu toluen (5 mL) și solventul îndepărtat *in vid* la 40°C rezultând *N*-[[3-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (100 mg, 99%) ca rășină galbenă. ESI-MS m/z calc. 759,29694, găsit 760,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Etapa 11: (14*S*)-22-(Benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



La o soluție de *N*-[[3-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (100 mg, 0,1144 mmol) în NMP (2 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (180 mg, 1,302 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și s-a adăugat în apă (8 mL). Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric apos (500 μ L de 6 M, 3,000 mmol) până când pH = 1 rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare pe hârtie. Solidul umed a fost dizolvat în acetat de etil și soluția a fost uscată pe sulfat de sodiu apoi filtrată. Solvenții au fost îndepărtați și reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan dând (14*S*)-22-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (31 mg, 37%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 723,3203, găsit 724,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC B).

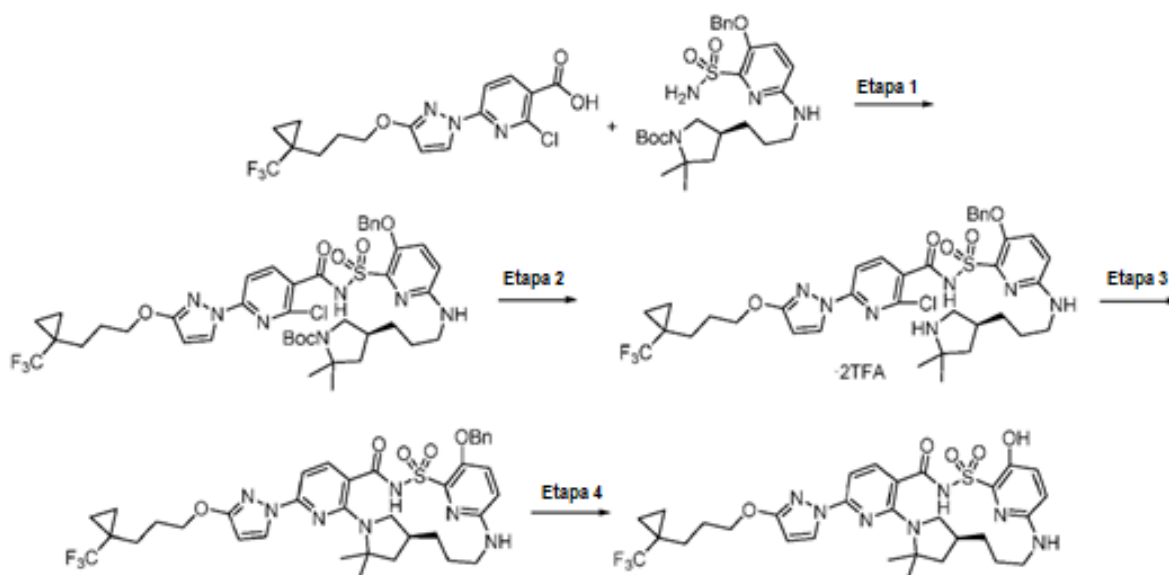
Etapa 12: (14*S*)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-22-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 260)



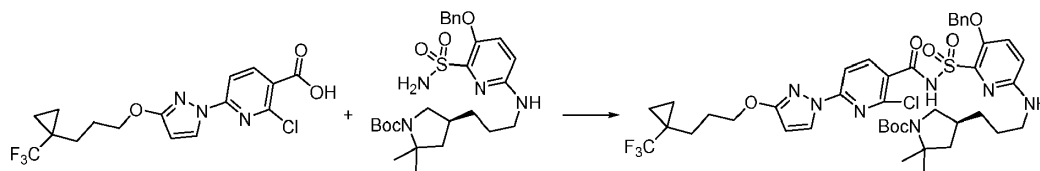
Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu (14S)-22-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (31 mg, 0,04282 mmol) și metanol (6 mL). Soluția a fost stropită cu azot. S-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 21 mg, 0,01973 mmol) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (balon) timp de 3 ore. Soluția a fost stropită cu azot, diluată cu metanol și filtrată prin celite. După evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (1 mL). Soluția a fost microfiltrată și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (30% până la 99% timp de 15 min, 950 μ L injecție, fără modificator). Frațiunile pure au fost colectate și solvenții îndepărtați sub evaporare. Reziduul a fost tratat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporați pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-22-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 260) (10 mg, 36%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,39 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H, exch.), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,91 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H, exch.), 6,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H),

3,77 (br s, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,12 (br s, 1H), 1,91 - 1,50 (m, 13H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,29 (m, 1H), 0,89 - 0,78 (m, 4H), 0,68 - 0,60 (m, 2H), 0,53 - 0,44 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,39 min (Metodă LC B).

Exemplul 86: Preparare de (14S)-22-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 261)

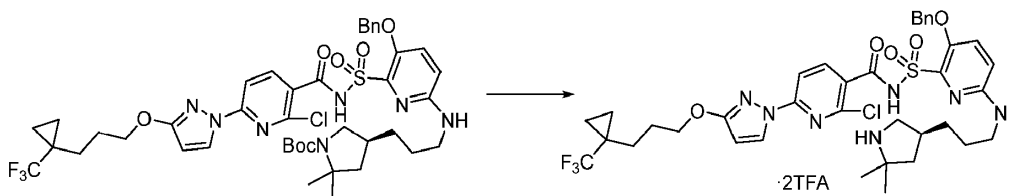


Etapa 1: (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



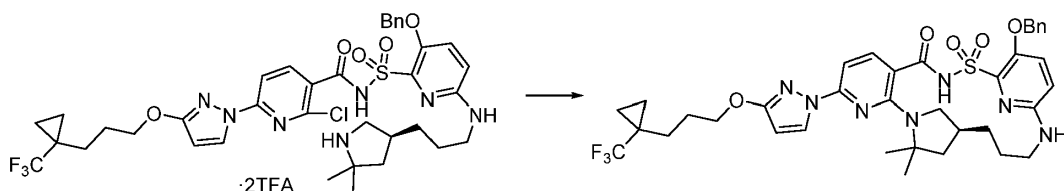
O fiolă de 20 mL a fost încărcată sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (188 mg, 0,4824 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (3 mL). S-a adăugat carbonil diimidazol (75 mg, 0,4625 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat o a doua cantitate de carbonil diimidazol (75 mg, 0,4625 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Într-un flacon separat de 20 mL, s-a preparat o soluție de (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (204 mg, 0,3933 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) sub atmosferă de azot și ea a fost adăugată ulterior *prin* seringă în soluția dd ester activată. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,31 mL, 2,073 mmol) printr-o seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot timp de 5 zile. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (50 mL) și apă (50 mL). S-a adăugat încet acid clorhidric (450 μ L de 6 M, 2,700 mmol) (pH final = 5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După filtrarea și evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 100% în 30 min) în hexani. Produsul a coeluat cu o impuritate care a fost îndepărtată printr-o a doua purificare prin cromatografie pe gel de siliciu sub aceleași condiții ca prima coloană. Frațiunile conținând materialul așteptat au fost combinate și solvenții evaporati pentru a da (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (109 mg, randament 31%, puritate 86%) ca un film albicios. ESI-MS m/z calc. 889,3211, găsit 890,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC B).

Etapă 2: *N*-[[3-Benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare ditrifluoroacetat)



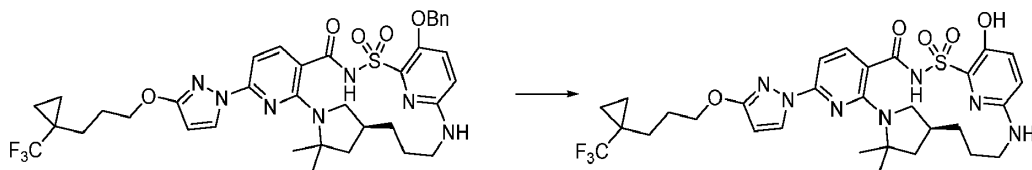
La o soluție de (4S)-4-[3-[[5-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (109 mg, 0,1224 mmol) în diclorometan (0,5 mL) și toluen (0,2 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,298 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 23 ore. Solvenții au fost îndepărtați *in vid* cu temperatura băii setată la 40°C. Reziduul a fost diluat cu toluen (5 mL) și solventul îndepărtat *in vid* cu temperatura băii setată la 40°C. Reziduul a fost tratat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporati pentru a da *N*-[[3-benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (disare trifluoroacetat) (130 mg, randament cantitativ) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 789,2687, găsit 790,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC B).

Etapă 3: (14S)-22-(Benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxil-1H-pirazol-1-il]-2- λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



La o soluție de *N*-[[3-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (disare trifluoroacetat) (130 mg, 0,1277 mmol) în NMP (3 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (230 mg, 1,664 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost încălzit la 150°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat în apă (10 mL). Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric apos (500 μ L de 6 M, 3,000 mmol) până când pH = 1, rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare pe hârtie. Solidul umed a fost dizolvat în acetat de etil și soluția a fost uscată pe sulfat de sodiu și filtrată. Solvenții au fost evaporati și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan dând (14*S*)-22-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (38 mg, 39%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 753,29205, găsit 754,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B).

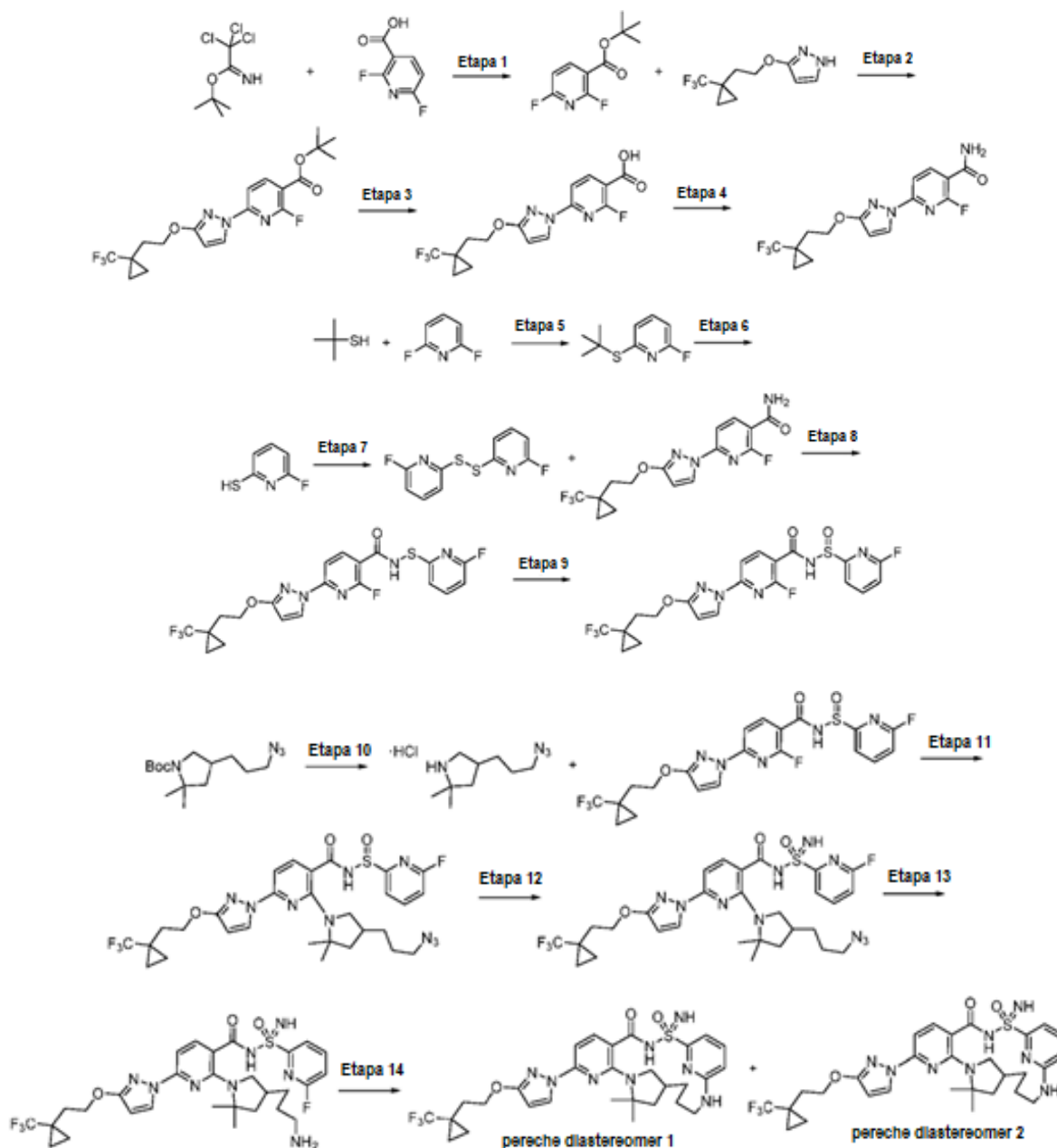
Etape 4: (14*S*)-22-Hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 261)



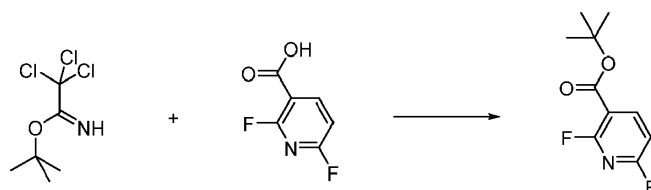
Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu (14*S*)-22-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (39 mg, 0,05174 mmol) și metanol (8 mL). Soluția a fost stropită cu azot. S-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 27 mg, 0,02537 mmol) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (balon) timp de 4 ore. Soluția a fost stropită cu azot, diluată cu metanol și filtrată prin celite. După evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (1 mL). Soluția a fost microfiltrată și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă (*C*₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (30% până la 99% timp de 15 min, 950 μ L injecție, fără modificador). Frațiunile pure au fost colectate și solvenții îndepărtați sub evaporare. Reziduul a fost tratat cu diclorometan/hexani și solvenții au fost evaporati pentru a da (14*S*)-22-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 261) (22 mg, 63%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,38 (larg s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,28 (br s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,21 (br s, 1H), 2,98 - 2,75 (m, 2H), 2,12 (br s, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,78 - 1,66 (m, 3H), 1,68 - 1,46 (m, 8H), 1,37 (br m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 663,24506, găsit 664,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,24 min (Metodă LC B).

Exemplul 87: Preparare de 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 262) și 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxil-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-

pentaazatetraciclo [17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 263)



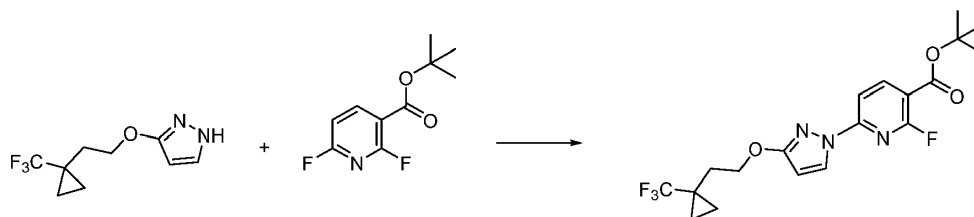
Etapa 1: 2,6-difluoropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de acid 2,6-difluoropiridin-3-carboxilic (10 g, 62,858 mmol) și $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,4 mL, 3,2 mmol, 0,05 echiv.) în tetrahidrofuran uscat (60 mL) la 0°C s-a adăugat încet 2,2,2-tricloroetanimidat de *terț*-butil (10 g, 45,8 mmol) timp de 10 min. Soluția de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore sub atmosferă de azot. S-au adăugat mai mult 2,2,2-tricloroetanimidat de *terț*-butil (20 g, 91,5

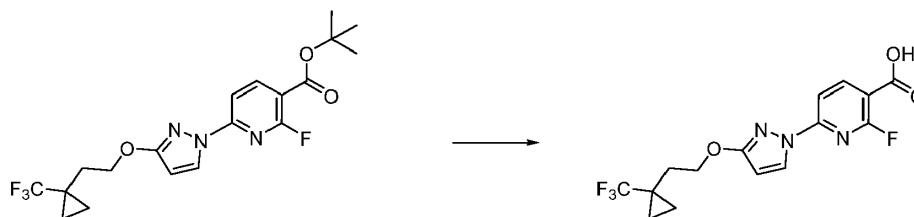
mmol) și $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,4 mL) la temperatura camerei. Reacția a fost agitată timp de 1 oră. Ea a fost apoi lăsată să stea în timpul sfârșitului de săptămână înainte de a fi stinsă cu bicarbonat de sodiu apos saturat. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (2×60 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 20% acetat de etil în heptani pentru a obține 2,6-difluoropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (12 g, 89%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 215,0758, găsit 216,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,13 min (Metodă LC I).

Etapă 2: 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



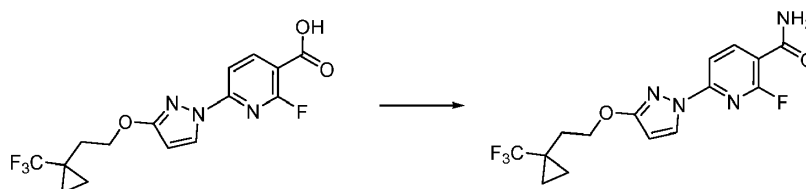
S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (125 mg, 1,1144 mmol) la o soluție de 2,6-difluoropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (1,2 g, 5,5763 mmol) și 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (1,29 g, 5,8585 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 10 min și s-a adăugat carbonat de potasiu (1,2 g, 8,6827 mmol). Amestecul a fost agitat la 20°C sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (100 mL), spălat cu apă (3×30 mL), saramură (30 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe siliciu, eluând cu un gradient de acetat de etil în heptani (0% - 15%) pentru a da 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (1,46 g, randament 63%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 1,01-1,05 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 2,10 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,95 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,2, 1,2$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -69,9 (s, 3F), -62,4 (d, $J=9,2$ Hz, 1F). ESI-MS m/z calc. 415,1519, găsit 416,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,69 min (Metodă LC U).

Etapă 3: Acid 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



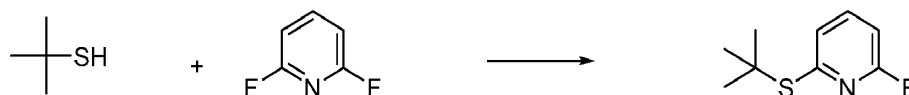
S-a adăugat acid trifluoroacetic (3 mL) la o soluție de 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (1,46 g, 3,5148 mmol) în diclorometan (12 mL). Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 4 ore. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă și uscat sub vid pentru a furniza acidul 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,26 g, 100%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84-, 0,91 (m, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 2,09 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,35 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 6,21 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J=9,3, 8,5$ Hz, 1H), 13,48 (br. s., 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -68,38 (s, 3F), -63,25 (d, $J=9,5$ Hz, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 359,0893, găsit 360,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC I).

Etapă 4: 2-Fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



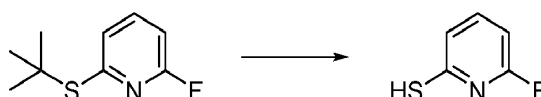
La o suspensie de acid 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,26 g, 3,5071 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat o picătură de *N,N*-dimetilformamidă (0,015 mL) urmată de adăugarea în picătură de clorură de oxalil (625,65 mg, 0,43 mL, 4,9293 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore până când barbotarea a fost oprită. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Solidul alb rezultat a fost dizolvat în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) și adăugat la un amestec de 28% hidroxid de amoniu apos (10 mL) și tetrahidrofuran (5 mL) care a fost răcit cu o baie de apă cu gheață. Reacția a fost apoi agitată la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi diluată cu acetat de etil (100 mL), spălată cu apă (20 mL), uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (1,3 g, randament cantitativ) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,10 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,42 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,80 (br.s, 1H), 5,97 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,61-6,71 (m, 1H), 7,74 (dd, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J=9,8, 8,3$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -69,86 (s, 3F), -65,44 (t, $J=8,8$ Hz, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 358,1053, găsit 359,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC I).

Etapă 5: sulfanil-6-fluoro-piridină de 2-terț-butil



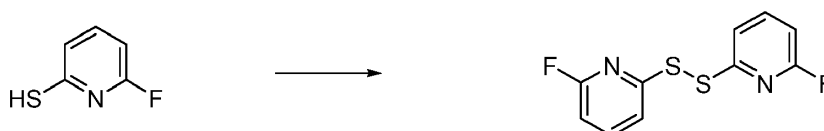
2-Metilpropan-2-tiol (9,0400 g, 11,3 mL, 100,24 mmol) a fost adăugat la o suspensie de hidrură de sodiu (4,8 g, 120 mmol, 60% în ulei, spălat cu 20 mL eter anhidru) în tetrahidrofuran anhidru (200 mL) la 0°C. Suspensia gri a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min apoi s-a adăugat 2,6-difluoropiridină (10 mL, 110,3 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost apoi răcit cu o baie de apă cu gheață și apoi stins cu apă. Amestecul rezultat a fost diluat cu acetat de etil (60 mL), spălat cu apă (20 mL), saramură (20 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da sulfanil-6-fluoro-piridină de 2-terț-butil (22 g, randament 96%, puritate 81%) ca ulei galben pal care a fost luat direct în etapa următoare. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55 (s, 9 H), 6,64 (ddd, $J=8,1, 2,9, 0,5$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=7,6, 2,2, 0,5$ Hz, 1 H), 7,57 (q, $J=8,0$ Hz, 1 H). ESI-MS m/z calc. 185,0674, găsit 186,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC I).

Etapă 6: 6-Fluoropiridin-2-tiol



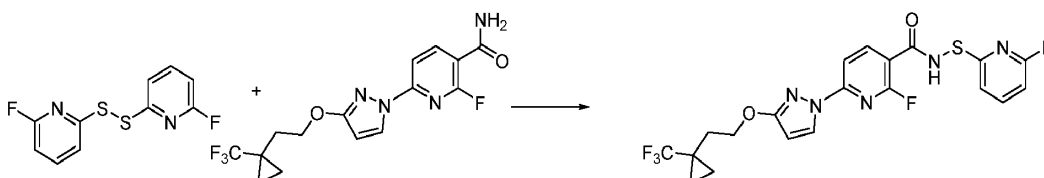
La temperatura camerei (aproximativ 20°C), 100 mL (100 mmol) dintr-o soluție 1 M de tribromură de bor în diclorometan au fost adăugați în picătură la o soluție de sulfanil-6-fluoro-piridină de 2-terț-butil (22 g, puritate 81%, 96,188 mmol) în 150 mL de diclorometan. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore. S-a adăugat suplimentar tribromură de bor (50,00 mL de 1 M în diclorometan, 50 mmol). După 10 min, reacția a fost diluată cu 100 mL de diclorometan, spălată cu apă (2×100 mL), agitată viguros până când s-au obținut două faze clare, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 6-fluoropiridin-2-tiol brut (28 g, randament 100%, puritate 45%) ca ulei galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,65 (dd, $J=8,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=7,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (q, $J=7,9$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -66,78 (s, 1F).

Etapă 7: 2-Fluoro-6-[(6-fluoro-2-piridil)disulfanil]piridină



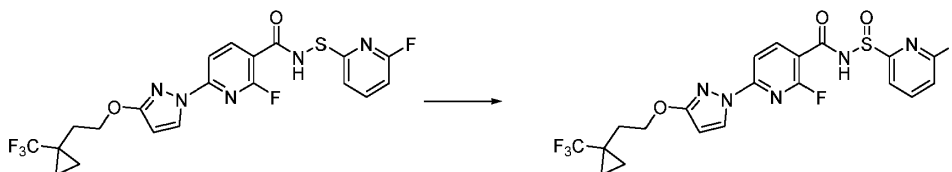
S-a adăugat încet brom (17,063 g, 5,5 mL, 106,77 mmol) la o soluție de 6-fluoropiridin-2-tiol (28 g, puritate 45%, 97,557 mmol) în etil eter (160 mL) la temperatura camerei până când a rămas o culoare portocalie. Adăugarea a fost oprită și amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (100 mL), spălat cu un amestec 1:1 de bicarbonat de sodiu saturat și 10% soluție de tiosulfat de sodiu, saramură, și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de acetat de etil în heptani (0% - 20%) pentru a da 2-fluoro-6-[(6-fluoro-2-piridil)disulfanil]piridina (10,5 g, 84%) ca solid maro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,75 (dd, $J=8,0$, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=7,7$, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (q, $J=7,7$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -66,37 (d, $J=6,8$ Hz, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 255,994, găsit 257,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC I).

Etapă 8: 2-Fluoro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfanil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



S-a adăugat încet brom (310,25 mg, 0,1000 mL, 1,9414 mmol) la o soluție de 2-fluoro-6-[(6-fluoro-2-piridil)disulfanil]piridină (520 mg, 2,0289 mmol) în acetonitril anhidru (4 mL) la 0°C. După ce a fost agitată timp de 2 min la aceeași temperatură, soluția roșie a fost adăugată la o soluție de 2-fluoro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (720 mg, 2,0095 mmol) în acetonitril anhidru (4 mL) și piridină (6 mL) la 0°C. Amestecul închis rezultat fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost coevaporat cu toluen și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, utilizând un gradient de la 0% - 30% acetat de etil în heptani pentru a da 2-fluoro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfanil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (700 mg, 72%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 485,0945, găsit 486,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC I).

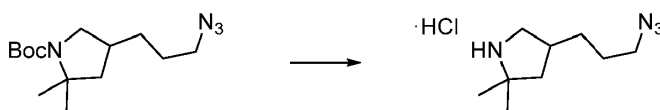
Etapă 9: 2-Fluoro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



S-a adăugat acid *meta*-cloroperoxibenzoic (355 mg, puritate 77%, 1,58 mmol) la o soluție de 2-fluoro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfanil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (700 mg, 1,4420 mmol) în diclorometan (20 mL) la 0°C și reacția a fost agitată la aceeași temperatură timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (70 mL), spălat succesiv cu 10% m/v tiosulfat de sodiu apos, 5% m/v bicarbonat de sodiu apos, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de la 0% - 40% acetat de etil în heptani pentru a da 2-fluoro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida racemică (700

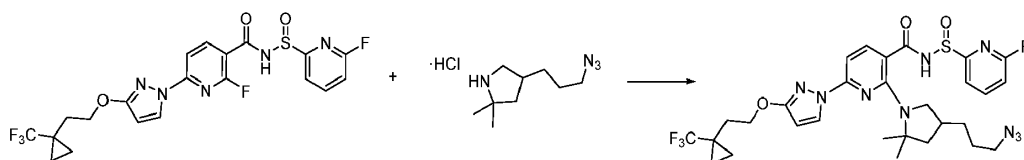
mg, 97%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 501,0894, găsit 502,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC I).

Etape 10: 4-(3-Azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidină (sare clorhidrat)



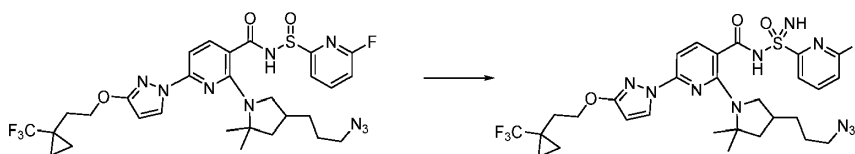
S-a adăugat acid clorhidric (2 mL de 4 M în 1,4-dioxan, 8,0 mmol) la o soluție de 4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,2 g, 4,2496 mmol) în diclorometan (10 mL) răcită cu o baie de apă cu gheață. Amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost coevaporat cu toluen (40 mL) de două ori pentru a da 4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidina brută (sare clorhidrat) (930 mg, 100%) ca ulei galben deschis. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 3H), 1,38-1,54 (m, 8H), 1,99 (dd, J=12,7, 7,7Hz, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 3H), 9,00 (br.s., 1H), 9,11 (br.s., 1H). ESI-MS m/z calc. 182,1531, găsit 183,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,94 min (Metodă LC I).

Etape 11: 2-[4-(3-Azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil) sulfinil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



S-a adăugat hidrură de sodiu (193 mg, 60% g/g dispersie în ulei mineral, 2,6 mmol) la o soluție de 4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidină (sare clorhidrat) (528 mg, 2,4 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (10 mL) răcită cu o baie de apă cu gheață. Amestecul a fost agitat timp de 5 min și s-a adăugat 2-fluoro-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfinil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (930 mg, 1,85 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min și apoi plasat într-o baie cu ulei (50°C) și agitat timp de 4 ore. După aceea, amestecul a fost lăsat să se răcească și să stea peste noapte. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (100 mL). Amestecul rezultat a fost spălat cu apă (3 × 30 mL), saramură (30 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 70% acetat de etil în heptani pentru a obține 2-[4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfinil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (600 mg, 49%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 663,2363, găsit 664,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,61 min (Metodă LC I).

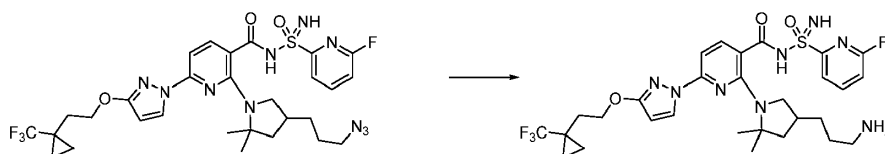
Etape 12: 2-[4-(3-Azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil) sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



S-a adăugat amoniac (10 mL a unei soluții 0,5 M în 1,4-dioxan, 5 mmol) la o soluție de 2-[4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfinil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (580 mg, 0,87 mmol) în acetonitril anhidru (5 mL) la 0°C. S-a adăugat într-o porție N-clorosuccinimidă (140 mg, 1,05 mmol) (amestecul a devenit portocaliu) și reacția a fost agitată la 0°C timp de 1 oră. S-a adăugat suplimentar N-clorosuccinimidă (100 mg, 0,75 mmol) și reacția a fost agitată la aceeași temperatură timp de 30 min.

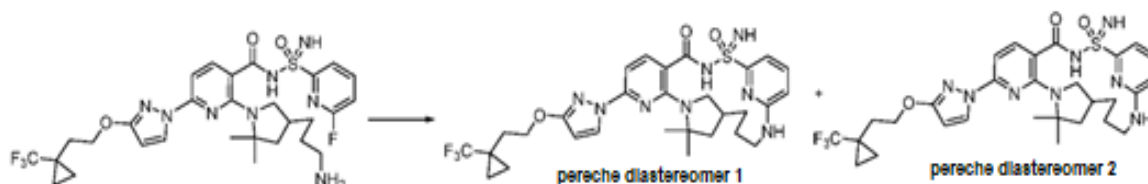
Reacția a fost apoi stinsă cu 10% m/v soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și extrasă cu acetat de etil (50 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (20 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de la 0% - 55% acetat de etil în heptani pentru a da 2-[4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (400 mg, 67%) ca solid galben cleios.

Etapă 13: 2-[4-(3-Aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil) sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un amestec de 2-[4-(3-azidopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (360 mg, 0,5304 mmol), soluție de amoniac în metanol (7 N, 1 mL) și 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 200 mg, 0,094 mmol) în metanol (10 mL) a fost hidrogenat sub 1 atm de H₂ (balon) la temperatura camerei timp de 3 ore. Flaconul a fost evacuat și reumplut cu azot. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da 2-[4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (380 mg, randament 81%, puritate 74%) ca solid galben. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare. ESI-MS m/z calc. 652,2567, găsit 653,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,70 min (Metodă LC I).

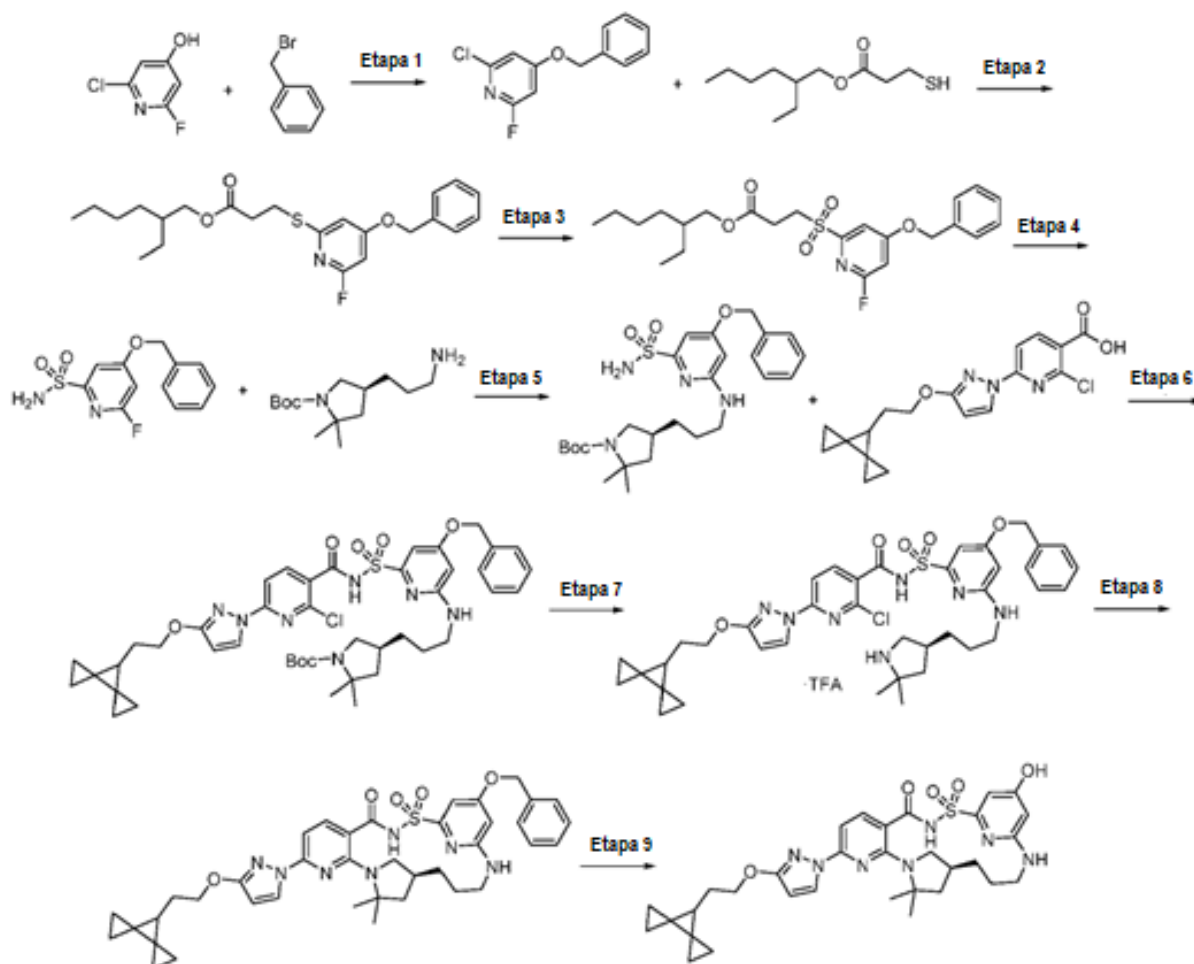
Etapă 14: 2-Imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 262) și 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 263)



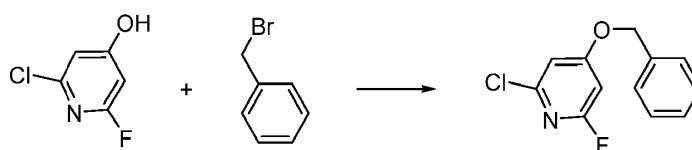
Un amestec de 2-[4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonimidoil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (380 mg, 0,5822 mmol), trietilamină (239,58 mg, 0,33 mL, 2,3676 mmol) și dimetil sulfoxid uscat (25 mL) a fost agitat într-un tub etanșat la 100°C timp de 4 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei apoi a fost diluat cu apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (3 × 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 30 mL), saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 60% acetat de etil în heptani pentru a obține ca primă pereche diastereomerică de enantiomeri care eluează, 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1) (Compusul 262) (88,76 mg, randament 23%) ca solid alb, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 0,72-0,80 (m, 2H), 0,96-1,05 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 1H), 1,29-1,44 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,00-2,31 (m, 4H), 3,09-3,34 (m, 2H), 3,60 (t, J=11,0 Hz, 1H), 3,75-3,94 (m, 1H), 4,39 (t, J=7,0 Hz, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,86 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 2H), 7,30 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,2, 7,3 Hz,

1H), 8,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) ppm -70,0 (br. s., 3F). ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,3 ($\text{M}+1$)⁺; Timp de retenție: 3,98 min (Metodă LC H) și ca a doua pereche diastereomerică de enantiomeri care eluează, 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il}-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2) (Compusul 263) (97,02 mg, randament 25%) ca solid alb. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,97-1,05 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 7H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,82 (dd, J=11,3, 5,4 Hz, 1H), 2,08-2,12 (m, 3H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,29-3,42 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 3H), 5,09 (br. s., 2H), 5,84 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 7,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -70,0 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,3 ($\text{M}+1$)⁺; Timp de retenție: 3,77 min (Metodă LC H).

Exemplul 88: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-21-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 264)

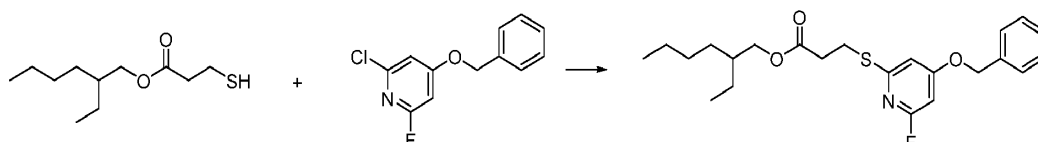


Etapa 1: 4-Benziloxi-2-cloro-6-fluoro-piridină



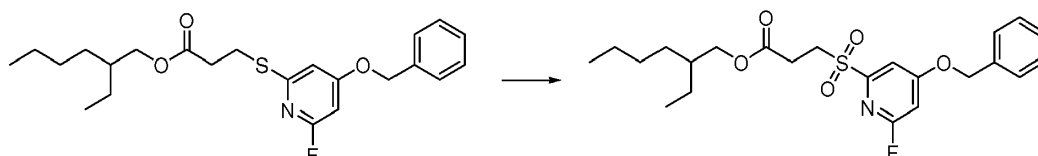
La o soluție de 2-cloro-6-fluoro-piridin-4-ol (4,62 g, 31,315 mmol) în acetonitril (90 mL) s-au adăugat carbonat de cesiu (15,3 g, 46,959 mmol) și bromură de benzil (5,8958 g, 4,1 mL, 34,472 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Soluția a fost dizolvată în acetat de etil (350 mL) și apă (100 mL). Faza apoasă a fost îndepărtat și faza organică a fost spălată cu apă (100 mL) și saramură (75 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0% până la 10% acetat de etil în heptani pentru a da 4-benziloxi-2-cloro-6-fluoro-piridină (7,01 g, 94%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 237,0357, găsit 238,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC N).

Etapa 2: 3-[(4-Benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil



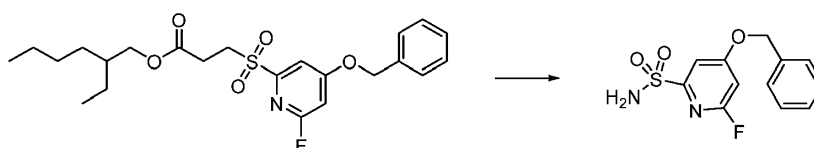
O soluție de 4-benziloxi-2-cloro-6-fluoro-piridină (6,77 g, 28,486 mmol) și diizopropiletilamină (7,4200 g, 10 mL, 57,411 mmol) în toluen (250 mL) a fost degazată prin barbotarea de azot timp de 5 min. S-au adăugat tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (783 mg, 0,8551 mmol), Xantphos (990 mg, 1,7110 mmol) și 3-sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (6,5280 g, 6,8 mL, 29,896 mmol) și amestecul a fost încălzit la 125°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 10% de acetat de etil în heptan pentru a da 3-[(4-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfanil]propanoatul de 2-etilhexil (12,06 g, randament cantitativ) ca un ulei portocaliu. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,95 (m, 6H), 1,19-1,43 (m, 8H), 1,51-1,63 (m, 1H), 2,77 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,37 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,02 (dd, J=5,9, 1,2 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,18 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,28-7,49 (m, 5H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -65,7 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 419,193, găsit 420,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,8 min (Metodă LC I).

Etapa 3: 3-[(4-Benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil



S-a adăugat încet acid m-cloroperbenzoic (12,9 g, 57,561 mmol) la 0°C la o soluție de 3-[(4-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfanil]propanoat de 2-etilhexil (12,06 g, 28,745 mmol) în diclorometan (150 mL). Amestecul a fost agitat la această temperatură peste noapte. S-a adăugat acetat de etil (150 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (100 mL) și 0,5 M soluție de hidroxid de sodiu (2 × 100 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a da 3-[(4-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (12,05 g, 93%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 451,1829, găsit 452,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,54 min (Metodă LC I).

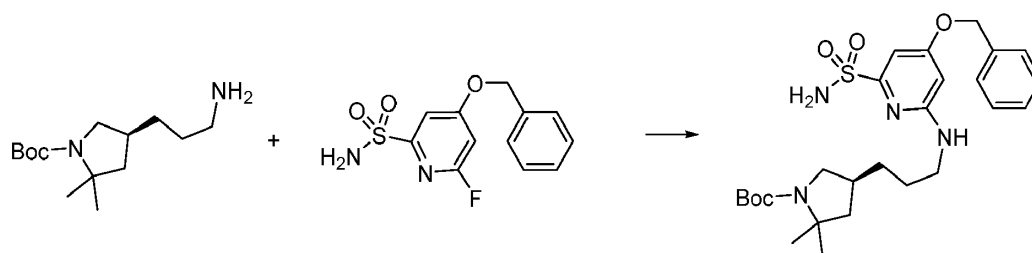
Etapa 4: 4-Benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă



La o soluție de 3-[(4-benziloxi-6-fluoro-2-piridil)sulfonil]propanoat de 2-etilhexil (10,69 g, 23,674 mmol) în dimetilsulfid (60 mL) s-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (7,0700 g, 7 mL, 46,441 mmol). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție de acid hidroxilamină-O-sulfonic (13,3 g, 117,60 mmol) și acetat de sodiu (7,7 g, 93,864 mmol) în apă (40 mL).

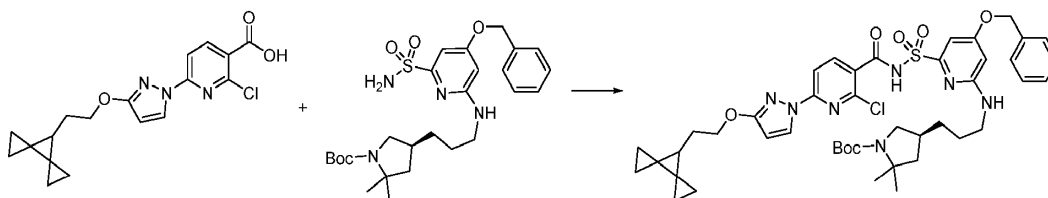
la 10°C. Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, diluată cu apă (300 mL) și extrasă cu acetat de etil (2 × 300 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (300 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost triturat peste noapte cu un amestec de heptan:acetat de etil 9:1 (100 mL). Produsul a fost izolat prin filtrare. Produsul a fost redizolvat în acetat de etil și filtrat pe un strat de gel de siliciu, eluând cu acetat de etil (500 mL) și a fost concentrat pentru a da 4-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă (5,56 g, 83%). ^1H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 5,34 (s, 2H), 7,15 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,30-7,54 (m, 6H), 7,62 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ -66,0 (s, DACĂ). ESI-MS m/z calc. 282,0474, găsit 283,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC I).

Etapă 5: (4S)-4-[3-[(4-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă de 20 mL a fost încărcată sub azot cu (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (312 mg, 1,217 mmol), 4-benziloxi-6-fluoro-piridin-2-sulfonamidă (344 mg, 1,219 mmol), dimetil sulfoxid anhidru (3,5 mL) și diizopropiletilamină (0,32 mL, 1,837 mmol). Fiola a fost acoperită și agitată la 85°C timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (50 mL), apă (50 mL) și 10% acid citric (10 mL). Cele două faze au fost separate. Faza organică a fost spălată cu saramură (30 mL) uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și solvenții au fost evaporati. Produsul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 70% în 30 min) în hexani dând (4S)-4-[3-[(4-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (427 mg, 68%) ca alb solid spumos. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,47 - 7,29 (m, 5H), 7,07 (s, 2H), 6,83 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,55 (q, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,25 (larg q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,78 (q, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 518,2563, găsit 519,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC B).

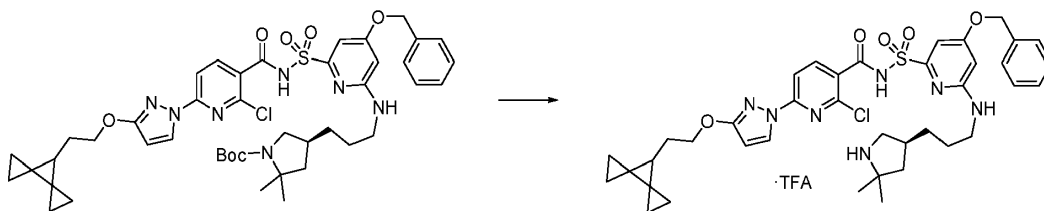
Etapă 6: (4S)-4-[3-[(4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil -pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție agitată de acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (130 mg, 0,3613 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (60 mg, 0,3700 mmol) și agitarea a continuat la temperatura ambiantă sub azot timp de 2 ore. La reacție, s-a adăugat o soluție de (4S)-4-[3-[(4-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (160 mg, 0,3085 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL), urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (200 μL , 1,337 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu acetat de etil (20 mL) și apă (20 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu 4 M acid clorhidric apos (350 μL de 4 M, 1,400 mmol) până la aproximativ pH = 4,0. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu

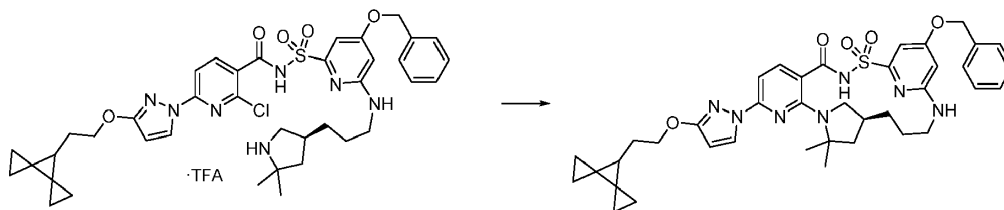
acetat de etil (15 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0% - 70% acetat de etil în hexani timp de 35 min) pentru a furniza (4S)-4-[3-[[4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (72 mg, 27%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 859,34937, găsit 860,6 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,41 min (Metodă LC G).

Etape 7: N-[[4-Benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



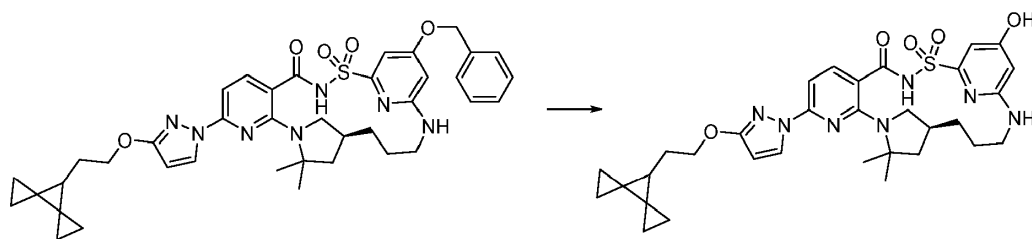
La o soluție agitată de (4S)-4-[3-[[4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (70 mg, 0,08135 mmol) în clorură anhidră de metilen (2 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (300 μ L, 3,894 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Soluția portocalie a fost agitată timp de 1 oră apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu, s-a adăugat toluen (20 mL) și a fost concentrat sub presiune redusă la sec. Procedul a fost repetat încă o dată pentru a îndepărta orice acid trifluoroacetic rezidual și în final a fost uscat *in vid* timp de 2 ore pentru a obține N-[[4-benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă brută (sare trifluoroacetat) (71 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 759,29694, găsit 760,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,01 min (Metodă LC B).

Etape 8: (14S)-21-(Benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol -1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



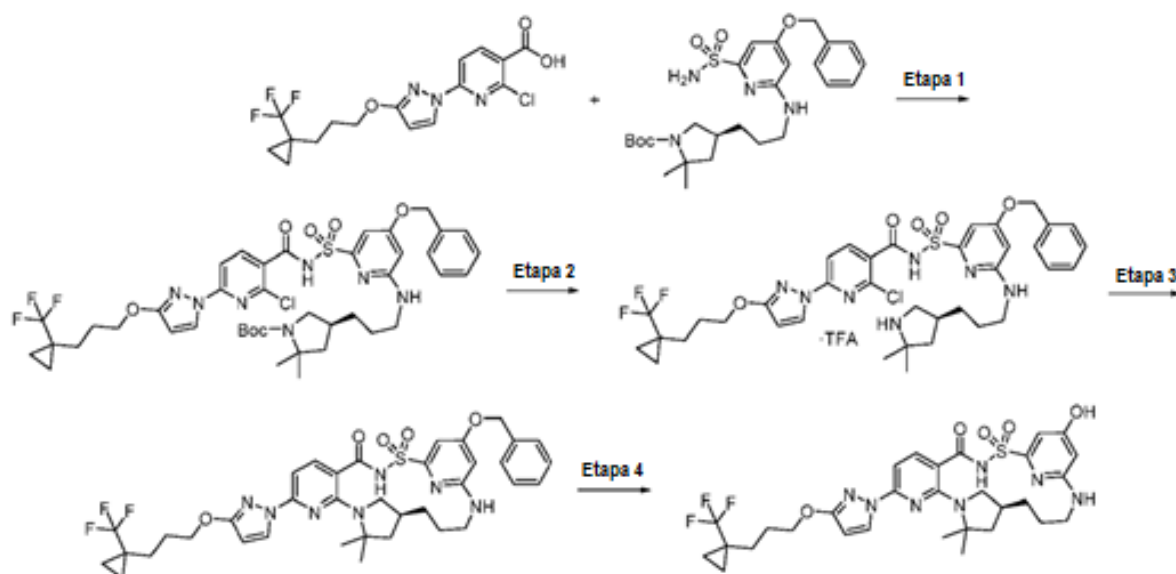
O fiola de 20 mL a fost încărcată cu N-[[4-benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan -7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (67 mg, 0,07663 mmol), carbonat de potasiu (65 mg, 0,4703 mmol), fluorură de cesiu (24 mg, 0,1580 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (5 mL), în această ordine. Fiola a fost purjată cu un curent de azot timp de 2 min, acoperită și agitată la 160°C timp de 15 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul eterogen a fost diluat cu acetat de etil (30 mL) și apă (20 mL) și acidulat cu acid clorhidric (1,0 mL de 1,0 M, 1,000 mmol). Straturile au fost separate și stratul apos a fost reextras cu acetat de etil (20 mL).Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 10% metanol în diclorometan în 30 min) rezultând (14S)-21-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (34 mg, 61%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 723,3203, găsit 724,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC G).

Etapa 9: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-21-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 264)

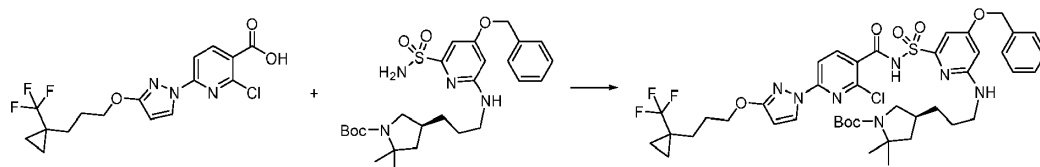


La o soluție agitată de (14S)-21-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,03454 mmol) în metanol anhidru (5 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 12 mg, 0,01128 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub hidrogen (balon) timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Balonul de hidrogen a fost îndepărtat și flaconul a fost purjat cu azot și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30% - 99% acetonitril în apă timp de 15 min (fără modificador)) pentru a obține (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-21-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 264) (8 mg, 36%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,92 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 1H), 1,88 (q, J = 6,6 Hz, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 4H), 0,66 (ddd, J = 8,8, 4,7, 3,4 Hz, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC B).

Exemplul 89: Preparare de (14S)-21-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 265)

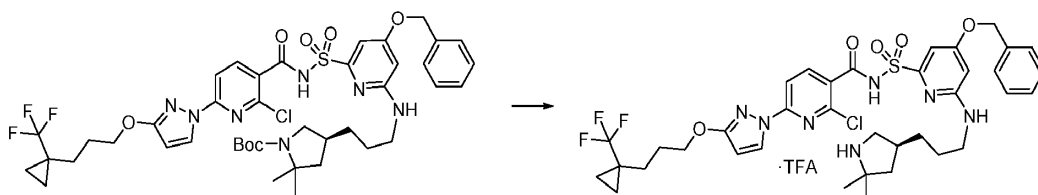


Etapa 1: (4S)-4-[3-[[4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



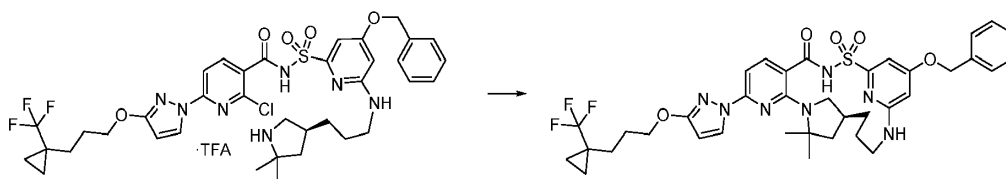
La o soluție agitată de acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (130 mg, 0,3335 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (55 mg, 0,3392 mmol) și agitarea a continuat la temperatura ambiantă sub azot timp de 2 ore. La reacție, s-a adăugat o soluție de (4S)-4-[3-[[4-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (150 mg, 0,2892 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1 mL), urmată de 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (200 μ L, 1,337 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu acetat de etil (20 mL) și apă (20 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu 4 M acid clorhidric apos (350 μ L de 4 M, 1,400 mmol) până la aproximativ pH = 4,0. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (15 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0% - 70% acetat de etil în hexani timp de 35 min) pentru a furniza (4S)-4-[3-[[4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxilpirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (128 mg, 50%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 889,3211, găsit 890,6 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC G).

Etapa 2: N-[[4-Benziloxi-6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilaminol-2-piridil] sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



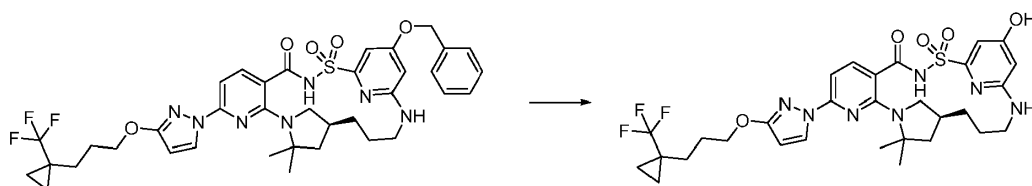
La o soluție agitată de 4-[3-[[4-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (121 mg, 0,1359 mmol) în clorură anhidră de metilen (3 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (500 μ L, 6,490 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Soluția portocalie a fost agitată timp de 1 oră și apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu, s-a adăugat toluen (20 mL) și a fost concentrat sub presiune redusă la sec. Procedeu a fost repetat încă o dată pentru a îndepărta orice acid trifluoroacetic rezidual și în final a fost uscat *in vid* timp de 2 ore pentru a obține *N*-[[4-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă brută (sare trifluoroacetat) (122 mg, 99%). Materialul a fost luat direct în etapa următoare fără nici o purificare. ESI-MS *m/z* calc. 789,2687, găsit 790,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Etape 3: (14*S*)-21-(Benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



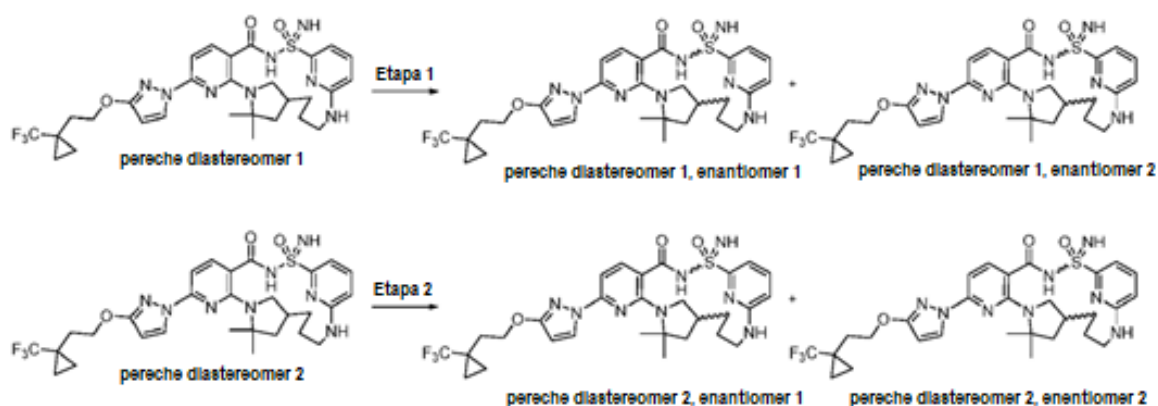
O fiolă de 20 mL a fost încărcată cu *N*-[[4-benziloxi-6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (115 mg, 0,1272 mmol), carbonat de potasiu (110 mg, 0,7959 mmol), fluorură de cesiu (39 mg, 0,2567 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (9 mL), în această ordine. Fiola a fost purjată cu un curent de azot timp de 2 min, acoperită și agitată la 160°C timp de 15 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul eterogen a fost diluat cu acetat de etil (40 mL) și apă (30 mL) și acidulat cu acid clorhidric (1,6 mL de 1,0 M, 1,600 mmol). Straturile au fost separate și stratul apos a fost reextras cu acetat de etil (20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă. Brutul a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0% - 10% metanol în diclorometan în 30 min) rezultând (14*S*)-21-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (54 mg, 56%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 753,29205, găsit 754,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,51 min (Metodă LC J).

Etape 4: (14*S*)-21-Hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2*λ*⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 265)

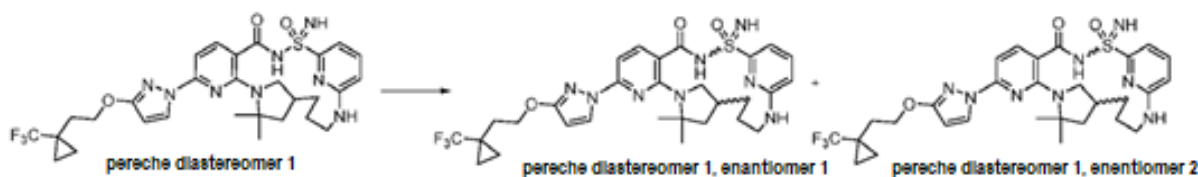


La o soluție agitată de (14S)-21-(benziloxi)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (40 mg, 0,05306 mmol) în metanol anhidru (5 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 19 mg, 0,01785 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub hidrogen (balon) timp de 2,5 ore la temperatura ambiantă. Balonul de hidrogen a fost îndepărtat și flaconul a fost purjat cu azot și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μm. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), (rulare cu gradient dual de la 30% - 99% acetonitril în apă timp de 15 min (fără modificator)] pentru a obține (14S)-21-hidroxi-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxil-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 265) (16 mg, 45%) ca solid albastru-verzui pal. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,02 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,94 (dq, J = 11,0, 6,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -70,92. ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 665,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,13 min (Metodă LC B).

Exemplul 90: Preparare de 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 266), 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 267), 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 271) și 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 272)

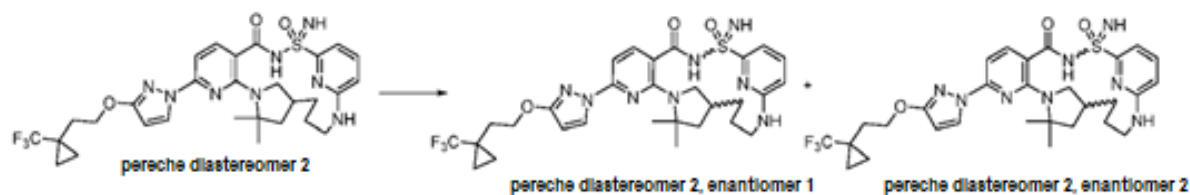


Etapa 1: 2-Imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza -1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 266) și 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 267)



2-Imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-diona racemică (81 mg, 0,1248 mmol) (pereche diastereomer 1) (81 mg) a fost supusă la SFC chirală (ChiralPak AD-H (250 × 10 mm), coloană de 5 μ M; fază mobilă 34% acetonitril/metanol (50:50, 20 mM NH₃), 66% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 12 mg/mL în acetonitril/metanol (50:50 20 mM NH₃); volum de injecție 70 μ L, 100 bar) dând ca prim enantiomer care eluează, 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 1) (Compusul 266) (15,2 mg, 38%), ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 10,8, 7,3 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,53 (d, J = 26,0 Hz, 9H), 1,23 (d, J = 51,9 Hz, 4H), 0,85 (d, J = 28,0 Hz, 4H); ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,16 min (Metodă LC D); și ca al doilea enantiomer care eluează, 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 1, enantiomer 2) (Compusul 267) (15 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,07 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,59 (d, J = 25,3 Hz, 8H), 1,35 (s, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,92 (d, J = 27,7 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,0 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,18 min (Metodă LC D).

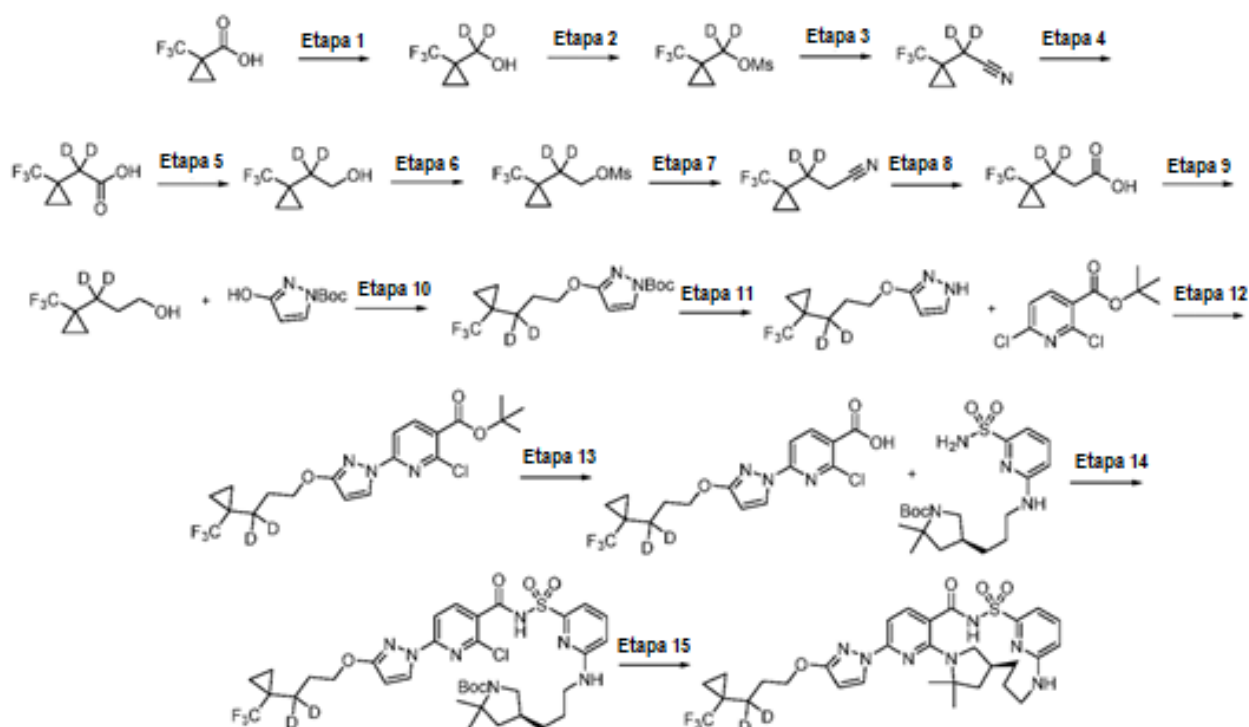
Etapă 2: 2-Imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 271) și 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 272)



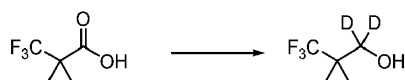
2-Imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2) (91 mg) a fost supusă la SFC chirală (Fenomenex LUX-4 (250 × 21,2 mm), coloană de 5 μ M; fază mobilă 40% acetonitril/metanol (90:10, 20 mM NH₃), 60% dioxid de carbon, 70 mL/min; concentrație 15 mg/mL în acetonitril/metanol (90:10; 20 mM NH₃); volum de injecție 700 μ L, 100 bar). Primul enantiomer care a eluat a fost purificat suplimentar prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ și un gradient de 15 min eluent de 50% până la 99% acetonitril în apă conținând 10 mM format de amoniu pentru a da 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 1) (Compusul 271) (22,4 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆)

δ 8,19 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,89 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,08 (q, $J = 7,0, 6,0$ Hz, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 27,1$ Hz, 10H), 1,31 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 28,7$ Hz, 5H). ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,02 min (Metodă LC D). Al doilea enantiomer care a eluat din separarea SFC a fost 2-imino-12,12-dimetil-8-(3-12-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi)-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,4-dionă (pereche diastereomer 2, enantiomer 2) (Compusul 272) (29,8 mg, 67%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,19 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 12,7, 8,7$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,91 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 2,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 2H), 1,55 (d, $J = 27,0$ Hz, 9H), 1,31 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 29,2$ Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 632,2505, găsit 633,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,07 min (Metodă LC D).

Exemplul 91: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-3,3-dideuterio-propoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 269)



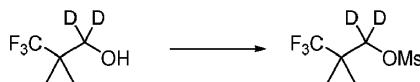
Etapa 1: Dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol



Într-o suspensie de deuteridă de litiu aluminiu (2,86 g, 71,563 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (100 mL) s-a adăugat o soluție de acid 1-(trifluorometil)ciclopropanecarboxilic (10 g, 64,898 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) la 0°C în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (100 mL) și stinsă cu apă (2,9 mL), 15% hidroxid de sodiu (2,9 mL) și apă (8,7 mL) secvențial la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solidul alb a fost separat prin filtrare printr-un strat de celite. Filtratul

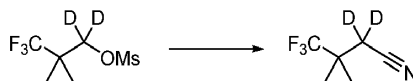
a fost concentrat sub vid pentru a furniza dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (10,855 g, 86%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (s, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

Etapă 2: [Dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]metansulfonat



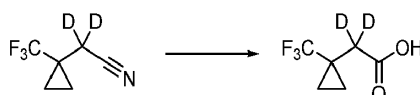
Într-o soluție de dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (8,537 g, 54,064 mmol) și trietilamină (10,942 g, 15,072 mL, 108,13 mmol) în diclorometan (100 mL) s-a adăugat clorură de metansulfonil (7,4318 g, 5,0215 mL, 64,877 mmol) în picătură la 0°C . Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost spălat cu 10% acid citric (50 mL), bicarbonat de sodiu saturat (50 mL) și saramură (50 mL). Soluția organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 0% până la 70% dietil eter în hexan pentru a furniza [dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]metansulfonat (11,203 g, 88%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 3,06 (s, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,02 - 0,81 (m, 2H).

Etapă 3: 2,2-Dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetonitril



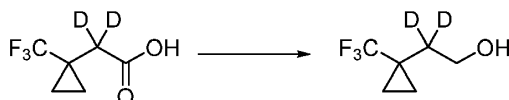
Într-o soluție de [dideuterio-[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]metansulfonat (11,203 g, 47,823 mmol) în dimetil sulfoxid (55 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (2,9296 g, 59,779 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 24 ore. După răcire la temperatura camerei, s-au adăugat apă (50 mL) și dietil eter (50 mL) la amestecul de reacție. Cele două straturi au fost separate. Stratul apos a fost extras cu dietil eter (2×70 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2×50 mL) și saramură (50 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub vid pentru a furniza 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetonitril (6,828 g, 84%) ca lichid galben. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (m, 2H), 0,93 (s, 2H).

Etapă 4: Acid 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic



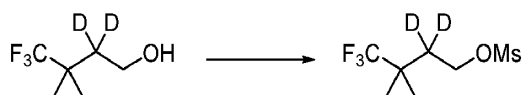
Într-o soluție de 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetonitril (6,828 g, 40,211 mmol) în apă CH_3CD (70 mL) s-a adăugat o soluție de deuteroxid de sodiu (16,487 g, 40% g/g, 160,84 mmol) în oxid de deuteriu (16 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 24 ore. După răcire la temperatura camerei, apa CH_3CD a fost îndepărtată sub presiune redusă. Solventul a fost diluat cu apă (70 mL) și spălat cu dietil eter (2×50 mL). Stratul apos a fost acidulat cu 6 N acid clorhidric la $\text{pH} = 1$ și apoi a fost extras cu dietil eter (3×70 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza acidul 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (6,387 g, 83%) ca lichid galben. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,18 - 1,05 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 2H).

Etapă 5: 2,2-Dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol



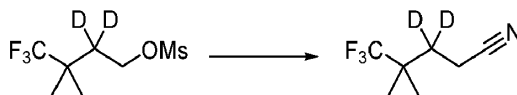
Într-o suspensie de hidruură de litiu aluminiu (952,12 mg, 1,0383 mL, 25,086 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) s-a adăugat o soluție de acid 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (3,35 g, 19,297 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) la 0°C în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (50 mL) și răcită la 0°C. S-au adăugat secvențial apă (1 mL), 15% hidroxid de sodiu apos (1 mL) și apă (3 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. S-a adăugat sulfat de magneziu anhidru și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de alte 15 min. Solidele au fost separate prin filtrare și filtratul a fost concentrat sub vid pentru a furniza 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanolul (3,154 g, 84%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 3,79 (s, 2H), 1,05 - 0,78 (m, 2H), 0,78 - 0,41 (m, 2H).

Etapă 6: [2,2-Dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat



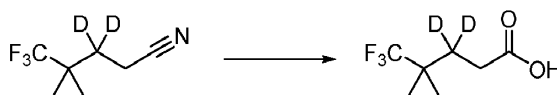
Într-o soluție de 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (3,154 g, 16,160 mmol) în diclorometan (32 mL) s-a adăugat trietilamină (4,9057 g, 6,7572 mL, 48,480 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat în picătură clorură de metansulfonil (2,2214 g, 1,5009 mL, 19,392 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. Reacția a fost diluată cu diclorometan (50 mL) și spălată cu 10% soluție apoasă de acid citric (50 mL), bicarbonat de sodiu saturat (50 mL) și saramură (50 mL). Soluția a fost uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 50% dietil eter în hexan pentru a furniza [2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat (3,28 g, 82%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,36 (s, 2H), 3,20 - 2,87 (s, 3H), 1,15 - 0,94 (m, 2H), 0,79 - 0,59 (m, 2H).

Etapă 7: 3,3-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril



Într-o soluție de [2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil] metansulfonat (3,28 g, 13,303 mmol) în dimetil sulfoxid (17 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (858 mg, 16,6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost turnat în apă (30 mL). Amestecul a fost extras cu dietil eter (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 30 mL) și saramură (50 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,267 g, 99%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,54 (s, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H).

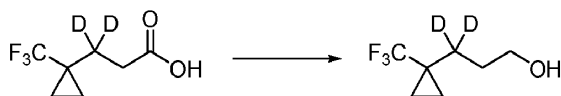
Etapă 8: Acid 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic



Într-o soluție de 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,267 g, 13,178 mmol) în etanol (34 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (2,1083 g, 52,712 mmol) în apă (9 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 20 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat sub vid apoi a fost diluat cu apă (30 mL). Soluția apoasă a fost spălată cu dietil eter (2 × 30 mL) și apoi ea a fost acidulată cu 6 N acid clorhidric (apos) la pH = 1. Soluția apoasă a fost extrasă cu dietil eter (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza acidul

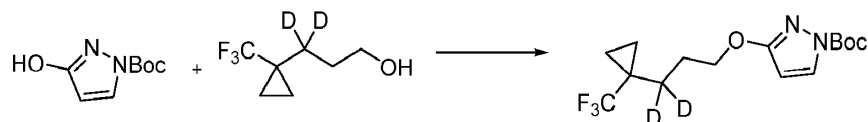
3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propanoic (2,652 g, 92%) ca lichid galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 2H), 1,07 - 0,82 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Etape 9: 3,3-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



Într-o suspensie de hidruură de litiu aluminu (628 mg, 14,940 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) s-a adăugat o soluție de acid 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (2,652 g, 12,097 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) la 0°C în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (20 mL) și răcită la 0°C. S-au adăugat apă (0,63 mL), 15% hidroxid de sodiu apos (0,63 mL) și apă (1,9 mL), secvențial la amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min, apoi s-a adăugat sulfat de magneziu și reacția a fost agitată timp de alte 15 min la temperatura camerei. Precipitatul alb a fost separat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propan-1-ol (1,78 g, 82%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 1,50 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).

Etape 10: 3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



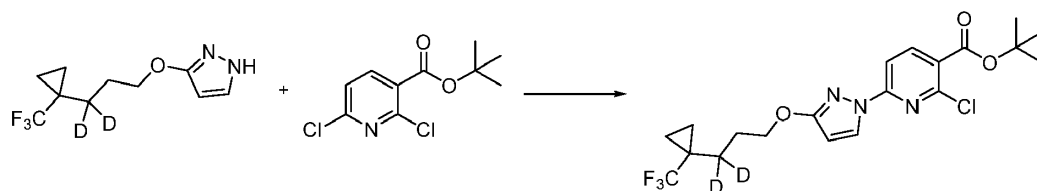
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (910 mg, 4,940 mmol) și 3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (880 mg, 5,171 mmol) în tetrahidrofuran (11,25 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (1,36 g, 5,185 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (1,05 g, 5,193 mmol) în picătură timp de 5 min. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani furnizând 3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-carboxilat (1,1 g, 66%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,83 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,90 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,64 - 0,50 (m, $J = 1,6$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 336,163, găsit 337,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC E).

Etape 11: 3-[3,3-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol



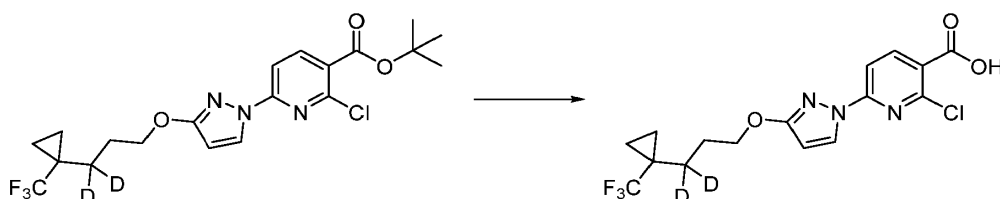
La un flacon care conține 3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclo propil] propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,1 g, 3,270 mmol) s-a adăugat diclorometan (22 mL) și acid trifluoroacetic (6,3 mL, 81,77 mmol). După 30 min, amestecul a fost evaporat la sec și neutralizat cu bicarbonat de sodiu apos saturat. Reacția a fost extrasă cu acetat de etil și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol (762 mg, 99%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 236,11055, găsit 237,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC E).

Etape 12: 2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



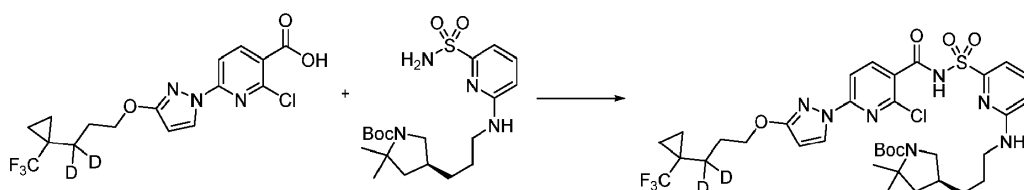
2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (800 mg, 3,224 mmol), 3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazolul (762 mg, 3,226 mmol) și carbonatul de potasiu (1,1 g, 7,959 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (22,0 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octan (72,5 mg, 0,6463 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (16 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul rezultat format a fost filtrat, colectat și uscat pe vid ridicat. Filtratele rămase a fost diluate cu acetat de etil, și spălate cu apă (3 × 20 mL). Straturile organice au fost combinate și spălate cu saramură. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a da un ulei galben deschis care a fost apoi uscat sub vid pentru a da un solid galben pal. Acest solid purificat și solidul din filtrarea inițială au fost combinate pentru a da 2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,36 g, 94%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,66 - 0,55 (m, J = 1,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 447,15054, găsit 448,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC E).

Etapă 13: Acid 2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,36 g, 3,037 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (30 mL). La amestec s-a adăugat încet acid trifluoroacetic (5,0 mL, 64,90 mmol) și amestecul a fost ținut agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă la un solid care a fost apoi suspendat în dietil eter și filtrat apoi solidul a fost suspendat în dietil eter din nou și filtrat conducând la un solid care a fost recristalizat din diclorometan apoi uscat sub vid timp de 20 ore pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (1,055 g, 89%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 391,08795, găsit 392,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,35 min (Metodă LC E).

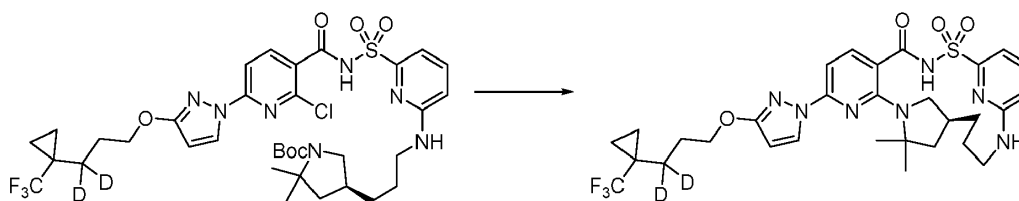
Etapă 14: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (250 mg, 0,6381 mmol) și proaspăt recristalizatul carbonil diimidazol (120 mg, 0,7401 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (6,0 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi s-a

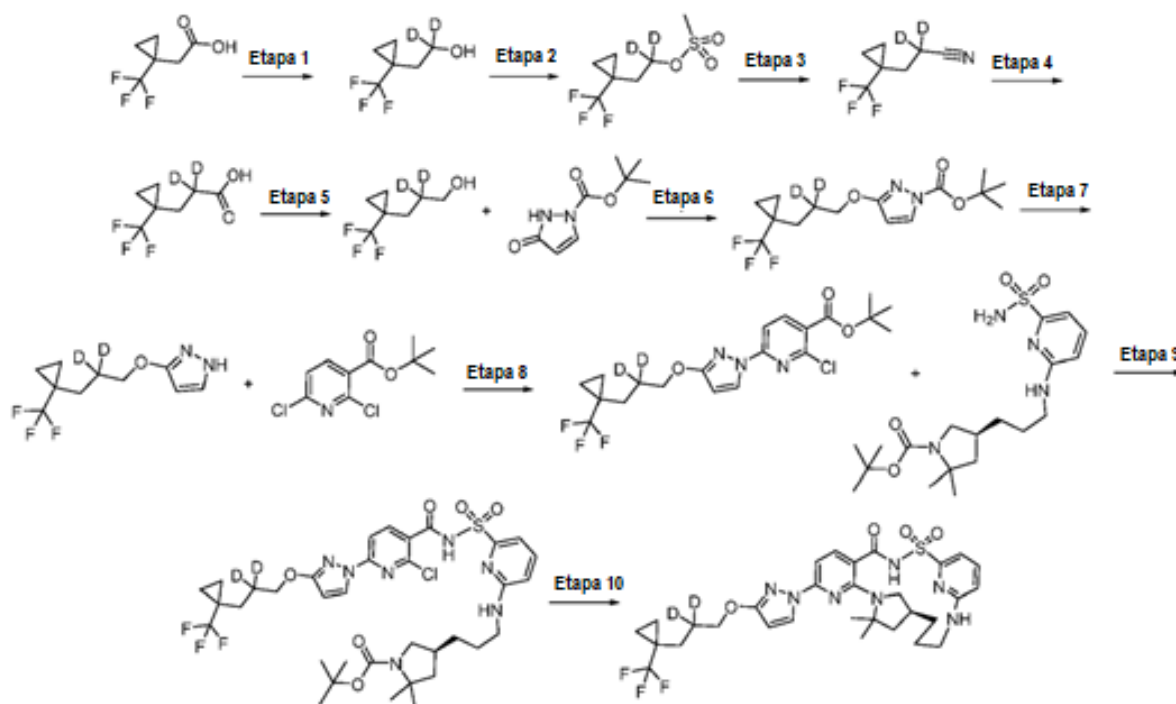
adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (303 mg, 0,7345 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă anhidră (240 μ L, 1,605 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 24 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil care a dat (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (259 mg, 52%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 785,2918, găsit 786,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC E).

Etapă 15: (14S)-12,12-Dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-3,3-dideuterio -propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 269)

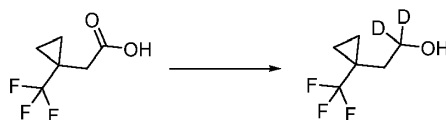


(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3,3-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat ul de *terț*-butil (228 mg, 0,2900 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (7 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (900 μ L, 11,68 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat bicarbonat de sodiu apos saturat (10 mL). S-au separat straturile și s-a extras suplimentar stratul apos cu acetat de etil (2 $\times$ 10 mL). Straturile organice combinate, au fost spălate cu saramură apoi uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate la sec sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost combinat cu, carbonat de potasiu (205 mg, 1,483 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (9,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 16 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu apă (2 $\times$ 20 mL) urmată de saramură. Stratul organic a fost spălat suplimentar cu apă (1X) apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat pe cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil urmat de o a doua coloană de cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-3,3-dideuterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 269) (44,8 mg, 24%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 1,83 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,60 (s, 4H), 1,57 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H), 0,75 (t, J = 1,6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 649,2627, găsit 650,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC E).

Exemplul 92: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclo propil]-2,2-dideuterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 270)

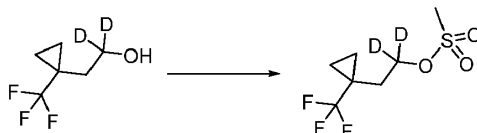


Etapa 1: 1,1-Dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol



La o suspensie de deuteridă de litiu aluminiu (1,0265 g, 25,684 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) s-a adăugat o soluție de acid 2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]acetic (3,954 g, 19,757 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) în picătură la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost diluat cu dietil eter (50 mL) și răcit la 0°C. S-au adăugat apă (1 mL), 15% hidroxid de sodiu (apos) (1 mL) și apă (3 mL) la amestecul de reacție la 0°C. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 min. S-a adăugat sulfat de magneziu anhidru la amestecul de reacție. Reacția a fost agitată timp de alte 15 min. Precipitatul alb a fost îndepărtat prin filtrare cu aspirație și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da 1,1-dideuterio-2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etanolul (3,629 g, 82%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 1,83 (s, 2H), 1,43 (s, 1H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,72-0,62 (m, 2H).

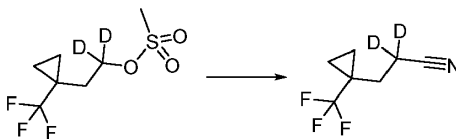
Etapa 2: [1,1-Dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat



La o soluție de 1,1-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (3,629 g, 16,269 mmol) în diclorometan (36 mL) s-a adăugat trietilamină (4,9388 g, 6,8028 mL, 48,807 mmol). Amestecul a fost răcit la 0°C. S-a adăugat clorură de metansulfonil (2,2364 g, 1,5111 mL, 19,523 mmol) la amestecul de reacție în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (100 mL) și spălat cu 10% soluție apoasă de acid citric (30 mL), soluție saturată de bicarbonat de sodiu apoasă (30 mL) și saramură (30 mL). Soluția organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 70% dietil eter în hexan pentru

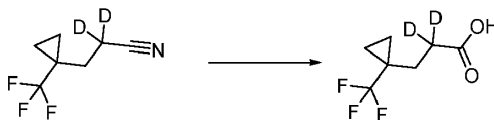
a furniza [1,1-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat (3,413 g, 90%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 3,02 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,14-0,95 (m, 2H), 0,81-0,63 (m, 2H).

Etapă 3: 2,2-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril



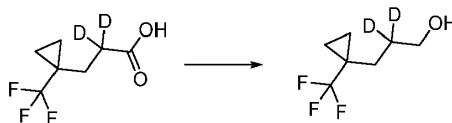
La o soluție de [1,1-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat (3,413 g, 14,571 mmol) în dimetil sulfoxid (17 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (892,62 mg, 18,214 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu dietil eter (3 × 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 30 mL) și saramură (30 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 50% dietil eter în pentan pentru a furniza 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,181 g, 81%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 1,92 (s, 2H), 1,14-1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

Etapă 4: Acid 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic



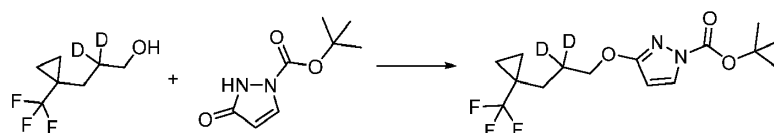
La o soluție de 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,181 g, 11,753 mmol) în apă CH_3CD_3 (30 mL) s-a adăugat D_2O (4 mL) și deuteroxid de sodiu în D_2O (4,8191 g, 40% g/g, 47,012 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 20 ore. Apa CH_3CD_3 a fost îndepărtată sub presiune redusă. Soluția rezultată a fost diluată cu D_2O (20 mL) și spălată cu dietil eter (2 × 20 mL). Soluția apoasă a fost apoi acidulată cu 6 N acid clorhidric la pH = 1 și apoi a fost extrasă cu dietil eter (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza acidul 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (1,945 g, 89%) ca un lichid chihlimbariu. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform-d) δ 1,89 (s, 2H), 1,10-0,88 (m, 2H), 0,75 - 0,52 (m, 2H).

Etapă 5: 2,2-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



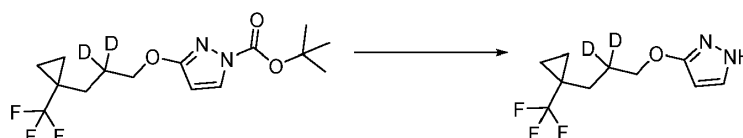
La o suspensie de hidruură de litiu aluminiu (521,15 mg, 0,5683 mL, 13,731 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) s-a adăugat o soluție de acid 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (1,945 g, 10,562 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) la 0°C în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (30 mL) și stinsă cu apă (0,53 mL), 15% soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0,53 mL) și apă (1,59 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min și apoi s-a adăugat sulfat de magneziu anhidru și s-a agitat timp de 15 min suplimentare. Solidul a fost separat prin filtrare și filtratul a fost concentrat sub vid pentru a furniza 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (1,423 g, 75%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 0,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,69 (s, 2H).

Etapă 6: 3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



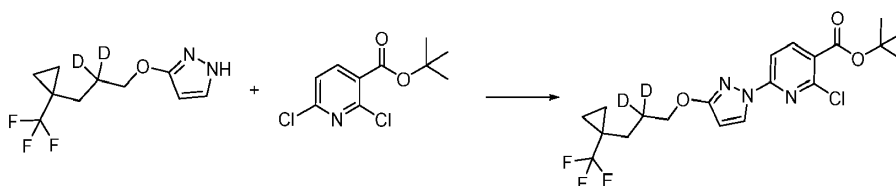
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *tert*-butil (775 mg, 4,208 mmol) și 2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (750 mg, 4,407 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (1,156 g, 4,407 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (870 μ L, 4,419 mmol) în picătură timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min apoi la 50°C timp de 30 min. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani furnizând 3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (0,998 g, 71%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,83 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,62 - 0,56 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 336,163, găsit 337,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC B).

Etape 7: 3-[2,2-Dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol



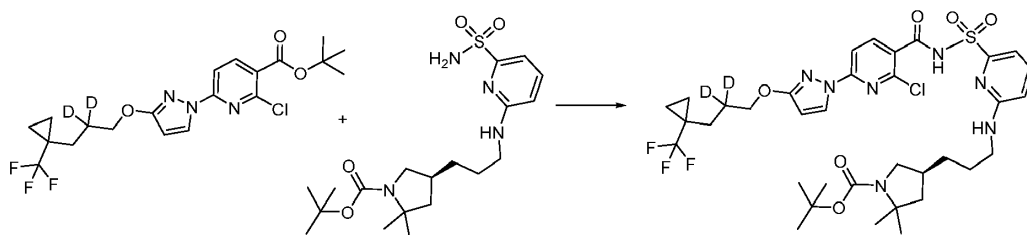
La un balon cu fund rotund conținând 3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (998 mg, 2,967 mmol) s-au adăugat diclorometan (20 mL) și acid trifluoroacetic (5,7 mL, 73,98 mmol). După 5 min, reacția a fost evaporată la sec și neutralizată cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Reacția a fost extrasă cu acetat de etil, stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazolul (700 mg, 100%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,63 - 0,56 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 236,11055, găsit 237,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,41 min (Metodă LC B).

Etape 8: 2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de tert-butil



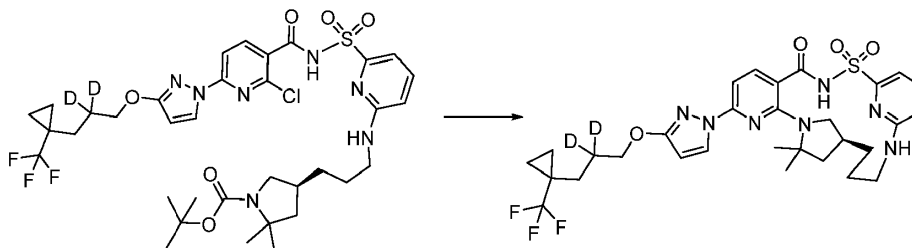
Un amestec de 3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol (700 mg, 2,963 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (742 mg, 2,991 mmol), carbonat de potasiu (501 mg, 3,625 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2] octan (71 mg, 0,6330 mmol) în dimetil sulfoxid (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu un gradient de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani pentru a da 2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (472 mg, 36%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 447,15054, găsit 448,23 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,95 min (Metodă LC A).

Etape 9: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2, 2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (250 mg, 0,5582 mmol) în diclorometan (1,5 mL) și acid trifluoroacetic (500 μ L, 6,490 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi îndepărtați și reziduul a fost uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 mL) și s-a adăugat carbonil diimidazol (102 mg, 0,6291 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (255 mg, 0,6181 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (130 μ L, 0,8693 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (172 mg, 39%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 785,2918, găsit 786,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,93 min (Metodă LC A).

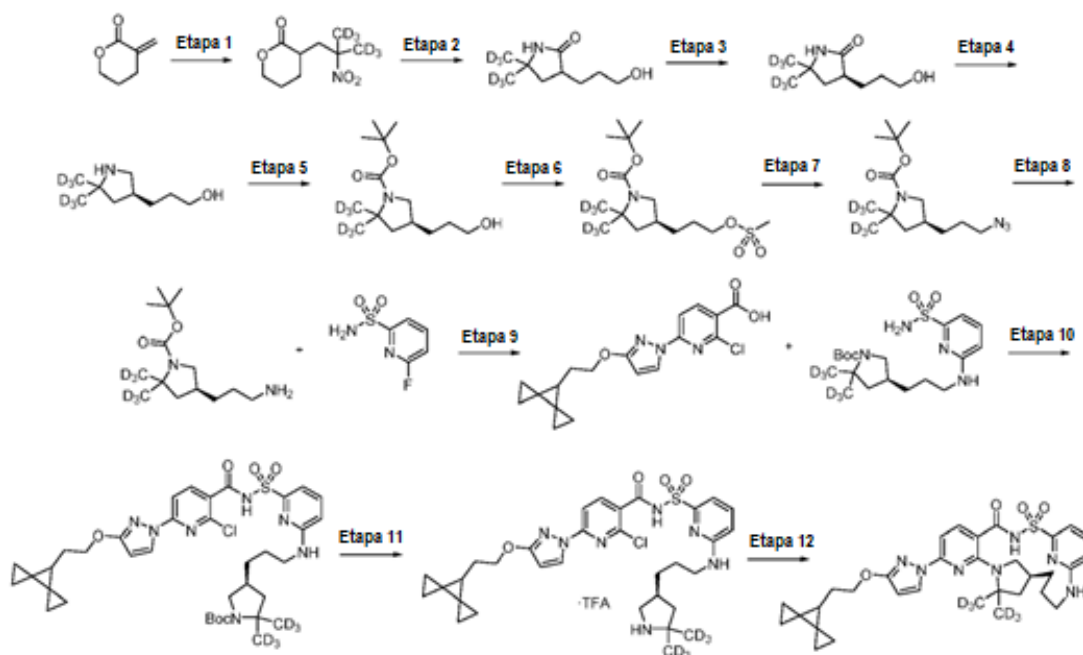
Etape 10: (14S)-12,12-Dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2,2-dideuterio -propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 270)



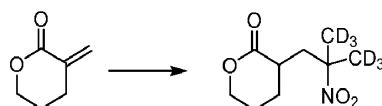
O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2-dideuterio-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (170 mg, 0,2162 mmol) în diclorometan (1,2 mL) și acid trifluoroacetic (400 μ L, 5,227 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost apoi îndepărtați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. Amestecul a fost spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul a fost îndepărtat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (8 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (101 mg, 0,6649 mmol) și carbonat de potasiu (96 mg, 0,6946 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2,2-dideuterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 270) (62,4 mg, 44%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,87 (s,

1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 8,6, 3,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,33 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 14,0, 3,6 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,61 (t, J = 4,0 Hz, 10H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,64 - 0,57 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 649,2627, găsit 650,12 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC G).

Exemplul 93: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-di(trideuterio)metil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 274)

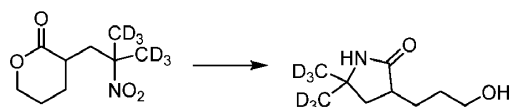


Etapa 1: 3-[3,3,3-Trideuterio-2-nitro-2-(trideuteriometil)propil]tetrahidropiran-2-onă



1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ena (7,7 mL, 51,3 mmol) a fost adăugată la un amestec de 1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-nitro-propan (CDN Izotopi, Quebec, Canada) (23,4 g, 246,2 mmol) și 3-metilen-tetrahidropiran-2-onă (23,0 g, 205,2 mmol). Reacția a fost exotermică: după ce evoluția termică inițială a disipat amestecul, a fost încălzită într-o baie cu ulei la 80°C timp de 18 ore apoi a fost răcită la temperatura camerei și diluată cu 1M acid clorhidric (100 mL) și diclorometan (500 mL). Fazele au fost separate. Faza apoasă a fost eliminată și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* pentru a obține 3-[3,3,3-trideuterio-2-nitro-2-(trideuteriometil)propil]tetrahidropiran-2-onă (41,8 g, 98%) ca ulei galben. Materialul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 207,22, găsit 208,10 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,29 min (Metodă LC Q).

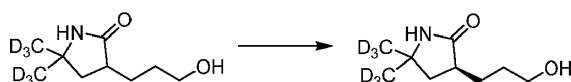
Etapa 2: 3-(3-Hidroxipropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă



O suspensie de nichel Raney (5 g, 85 mmol) în apă (10 mL) a fost adăugată la o soluție de 3-[3,3,3-trideuterio-2-nitro-2-(trideuteriometil)propil]tetrahidropiran-2-onă (41,8 g, 201,8 mmol) în etanol

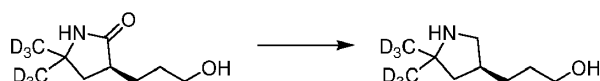
(600 mL). Suspensia rezultată a fost hidrogenată sub 60 PSI H_2 la 80°C timp de 22 ore, și răcită la temperatura camerei, filtrată prin Celite și apoi concentrată *in vid* pentru a obține un ulei portocaliu. Uleiul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 50% acetat de etil în gradient de hexan) pentru a obține 3-(3-hidroxiopropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă pură (7 g, 20%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,62 (s, 1H), 4,39 (t, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,01 (dd, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,17 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 177,20, găsit 178,00 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,91 min (Metodă LC Q).

Etapa 3: (3S)-3-(3-hidroxiopropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă



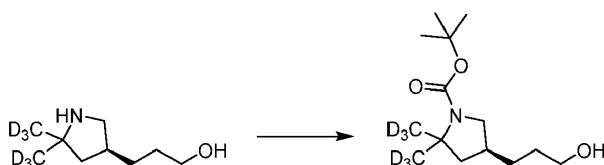
3-(3-Hidroxiopropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă racemică a fost supusă (6,78 g) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând oChiralPak IA (coloană 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 10% metanol (fără modificator)/90% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min timp de 7,0 min (volum de injecție = 500 μ L de 32mg/mL soluție în metanol) dând ca prim enantiomer care eluează, (3S)-3-(3-hidroxiopropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă (2,4 g, 70,7%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 177,20, găsit 178,00 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,91 min (Metodă LC B).

Etapa 4: 3-[(3S)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propan-1-ol



La o suspensie de hidură de litiu aluminiu (1,37 g, 35,16 mmol) (2 granule) în tetrahidrofuran (22 mL) la temperatura camerei, sub o atmosferă de azot, s-a adăugat (3S)-3-(3-hidroxiopropil)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-2-onă solidă (2,4 g, 13,54 mmol) timp de 20 min în porții. Temperatura internă a fost menținută sub 32°C în timpul adăugării. Reacția a fost apoi încălzită la reflux și agitată sub o atmosferă de azot. După 19 ore, reacția a devenit groasă și nu a mai fost agitată. Reacția a fost răcită la temperatura camerei. S-au adăugat tetrahidrofuran (10 mL) și metil etil de *terț*-butil (10 mL) la amestec, urmate de adăugarea în picătură de sulfat de sodiu saturat (apos) până când nu s-au mai format bule. O soluție suplimentară de 10 mL de sulfat de sodiu saturat a fost adăugată la soluția tulbură. Amestecul a fost filtrat prin Celite și spălat cu metil eter de *terț*-butil. Filtratul a fost concentrat pentru a furniza 3-[(3S)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propan-1-ol (1,85 g, 83%) ca ulei clar. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 6,2 Hz, 3H), 2,95 (dd, J = 10,6, 7,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 2,03 (hept, J = 7,7 Hz, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (dd, J = 12,1, 8,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,22 (m, 5H), 1,01 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H).

Etapa 5: (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 3-[(3S)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propan-1-ol (1,85 g, 11,33 mmol) (1,85 g) în metil eter de *terț*-butil (11,5 mL) s-a adăugat carbonat de *terț*-butil de *terț*-butoxicarbonil (2,60 g, 11,91 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei sub o atmosferă de azot. După 17 ore, reacția a fost diluată cu apă și extrasă. Stratul apos a fost extras din nou cu metil eter de *terț*-butil. Straturile organice au fost combinate, uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a furniza un ulei clar (2,94 g). Uleiul clar a fost purificat prin cromatografie rapidă (siliciu, 30% acetat de etil în hexani) pentru a furniza (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,41 g, 81%) ca ulei clar. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,37

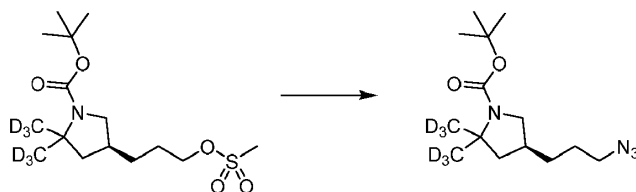
(q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,76 (q, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 1H), 1,48 - 1,24 (m, 14H).

Etapa 6: (4S)-4-(3-metilsulfoniloxipropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



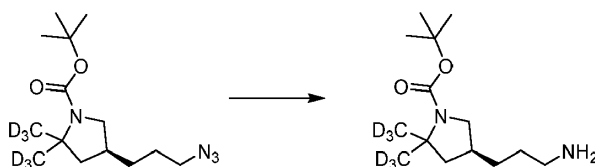
La o soluție de (4S)-4-(3-hidroxiopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat (2,41 g, 9,149 mmol) în metil eter de *terț*-butil (15 mL) s-a adăugat trietilamină (1,111 g, 1,530 mL, 10,98 mmol) urmată de clorură de metansulfonil (781 μ L, 10,09 mmol) într-o baie de gheață cu apă timp de 5 min. S-a format imediat un precipitat alb. Amestecul de reacție a fost adus la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi diluat cu metil eter de *terț*-butil, filtrat, spălat cu apă, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. După ce a stat peste noapte, (4S)-4-(3-metilsulfoniloxipropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,64 g, 81%) s-a solidificat pentru a deveni un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,79 (q, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,26 (m, 12H).

Etapa 7: (4S)-4-(3-azidopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de (4S)-4-(3-metilsulfoniloxipropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,64 g, 7,576 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (26 mL) la temperatura camerei s-a adăugat azidă de sodiu (1,07 g, 16,46 mmol). Reacția a fost încălzită până la 50°C și agitată sub o atmosferă de azot. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și extrasă cu acetat de etil (200 mL) și spălată cu apă (50 mL). Stratul organic a fost uscat cu sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. S-a adăugat heptan și s-a concentrat pentru a îndepărta orice exces de *N,N*-dimetilformamidă dând (4S)-4-(3-azidopropil)-2,2-bis(trideuterio metil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,77 g, 80,2%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 3,55 (dt, $J = 10,7, 7,1$ Hz, 1H), 3,32 (t, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 1H), 1,88 (td, $J = 14,0, 13,5, 6,1$ Hz, 1H), 1,61 - 1,28 (m, 14H).

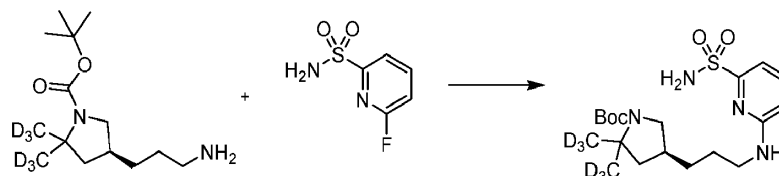
Etapa 8: (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de (4S)-4-(3-azidopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,77 g, 6,137 mmol) în acetat de etil (330,8 mL) s-a adăugat oxid de platină (50,68 mg, 0,2232 mmol). Amestecul de reacție a fost hidrogenat utilizând un aparat de hidrogenare Buchiglasuster. Amestecul a fost purtat de trei ori din vid cu azot, apoi de trei ori din vid cu hidrogen (0,4 L). Reacția a fost agitată sub o atmosferă de hidrogen la 930 rpm la o presiune de aproximativ 2,18 bari de hidrogen la 25°C timp de 18 ore. S-au consumat 337 mL de hidrogen gazos. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite și spălat

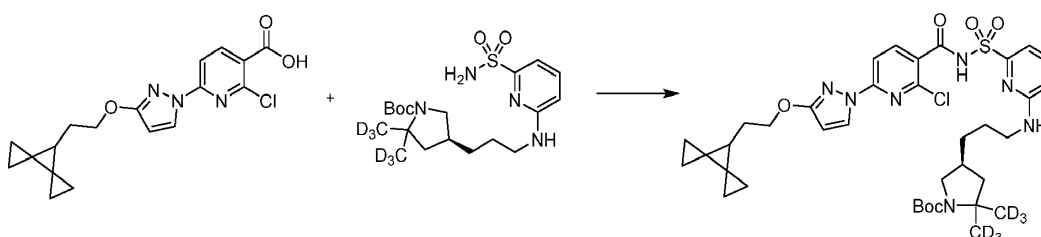
cu apă (25 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (25 mL), uscat cu sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a furniza (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,66 g, randament cantitativ) ca ulei de culoare închisă. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 3,53 (dt, $J = 12,2, 6,5$ Hz, 1H), 2,76 (q, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 1H), 1,86 (td, $J = 15,8, 14,2, 6,1$ Hz, 1H), 1,55 - 1,21 (m, 16H).

Etape 9: (4S)-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-bis(trideuterio metil) pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



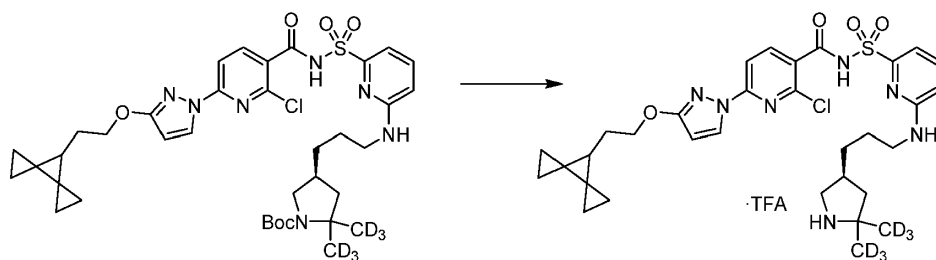
La o soluție de (4S)-4-(3-aminopropil)-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,61 g, 6,135 mmol) în dimetil sulfoxid (30 mL) s-a adăugat diizopropiletilamină (1,28 mL, 7,349 mmol) urmată de 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (1,31 g, 7,436 mmol). Reacția a fost plasată sub o atmosferă de azot și agitată la 85°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu metil eter de *tert*-butil (50 mL) și extras cu apă (20 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (60% acetat de etil în hexan). La fracțiunile combinate conținând produsul, a fost completată o a doua purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient de la 0% - 5% metanol în diclorometan) pentru a furniza (4S)-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,72 g, 67%) ca solid alb lipicios. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,51 (t, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,55 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 1H), 1,66 - 1,27 (m, 14H).

Etape 10: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil) pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



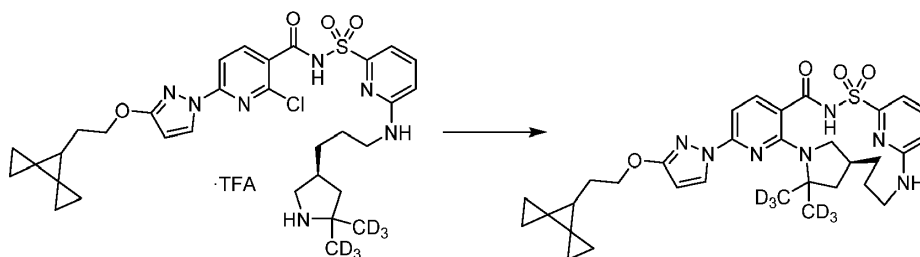
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (250 mg, 0,6892 mmol) în tetrahidrofuran (2,058 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (134 mg, 0,8264 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. S-a adăugat carbonil diimidazol (11,8 mg, 0,07277 mmol) și a fost lăsată să se agite timp de alte 30 min. O soluție de (4S)-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (307 mg, 0,7334 mmol) în tetrahidrofuran (420 μL) a fost adăugată în picătură urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (310 μL , 2,073 mmol). Reacția a continuat să se agite la temperatura camerei sub azot gazos. După 18 ore, s-au adăugat apă (8,2 mL), acetat de etil (25 mL) și acid clorhidric (710 μL de 6 M, 4,260 mmol) dând pH = 3 în stratul apos. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Purificarea a fost efectuată prin cromatografie rapidă (50% acetat de etil în hexan) pentru a furniza (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (308 mg, 59%). ESI-MS m/z calc. 759,35, găsit 760,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,20 min (Metodă LC G).

Etapă 11: *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La o soluție de (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (308 mg, 0,3565 mmol) în diclorometan (1,26 mL) și toluen (624 μ L) s-a adăugat acid trifluoroacetic (411 μ L, 5,335 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, diluat cu toluen (4,989 mL) și concentrat la 45°C pentru a da *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (276 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 659,2928, găsit 660,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,11 min (Metodă LC G).

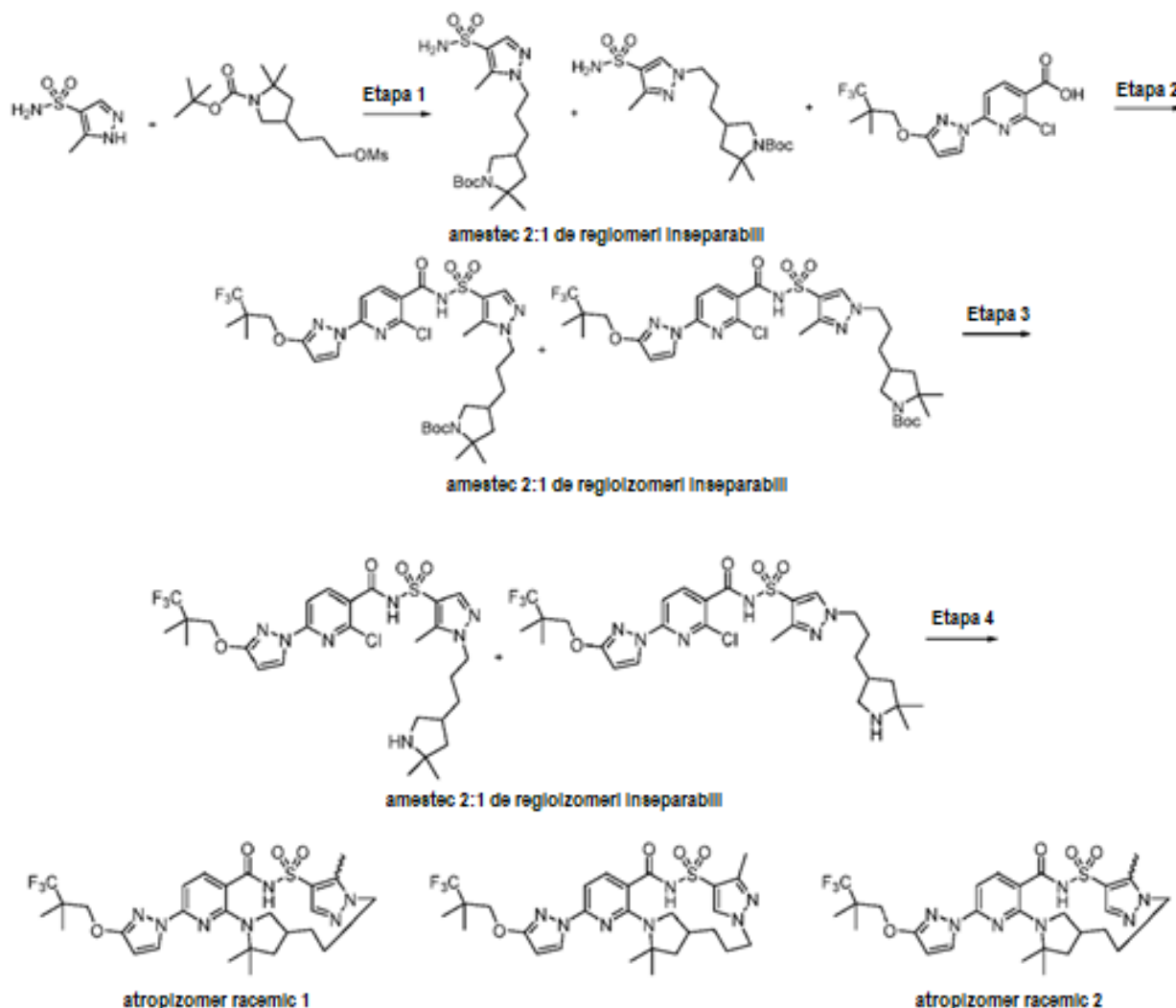
Etapă 12: (14*S*)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-di(trideuterio)metil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 274)



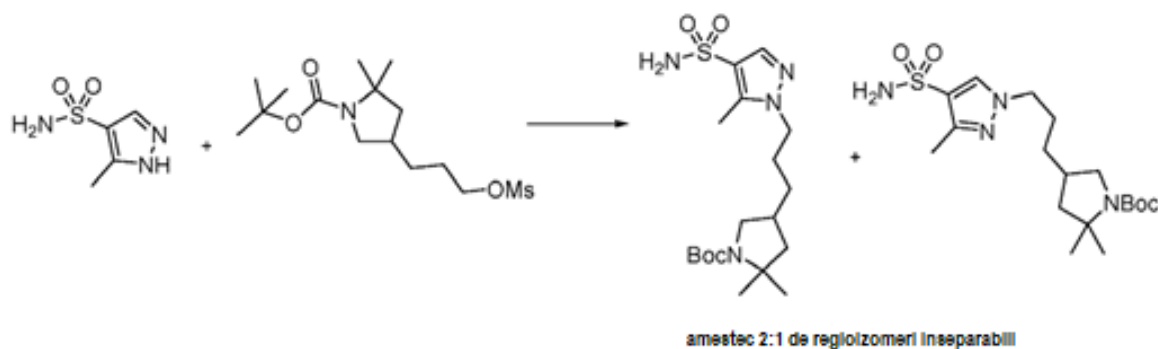
La o soluție de *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (356 mg, 0,4598 mmol) în NMP (8,6 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (322 mg, 2,330 mmol). Amestecul a fost purtat cu azot de 3 ori și a fost încălzit la 150°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat în apă (18 mL). Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric (5 mL de 1 M, 5,000 mmol) rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare utilizând un mediu fritat. Filtratul nu a conținut produs și a fost eliminat. Turta de filtru umedă a fost dizolvată în acetat de etil (21 mL) și spălată cu 10 mL de saramură. Faza apoasă a fost separată și faza organică a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată *in vid* rezultând un ulei galben deschis. Produsul brut a fost diluat cu acetonitril și cromatografiat pe o coloană C₁₈ cu fază inversă de 30 g eluând cu un gradient de la 60% - 100% acetonitril în apă dând (14*S*)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-di(trideuterio)metil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 274) (135 mg, 47%) ca spumă colorată în crem. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 6,81 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 2H), 4,08 - 3,81 (m, 1H), 3,24 - 3,03 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 50,0 Hz, 1H), 1,97 - 1,68 (m, 4H), 1,68 - 1,42 (m, 4H), 1,42 - 1,11 (m, 1H), 0,95 - 0,72 (m, 4H), 0,72 - 0,56 (m, 2H), 0,56 - 0,33 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 623,32, găsit 624,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC G).

Exemplul 94: Preparare de 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-

8,10,10-trionă (atropizomer racemic 1) (Compusul 280), 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2, 4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 281) și 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer racemic 2) (Compusul 282)

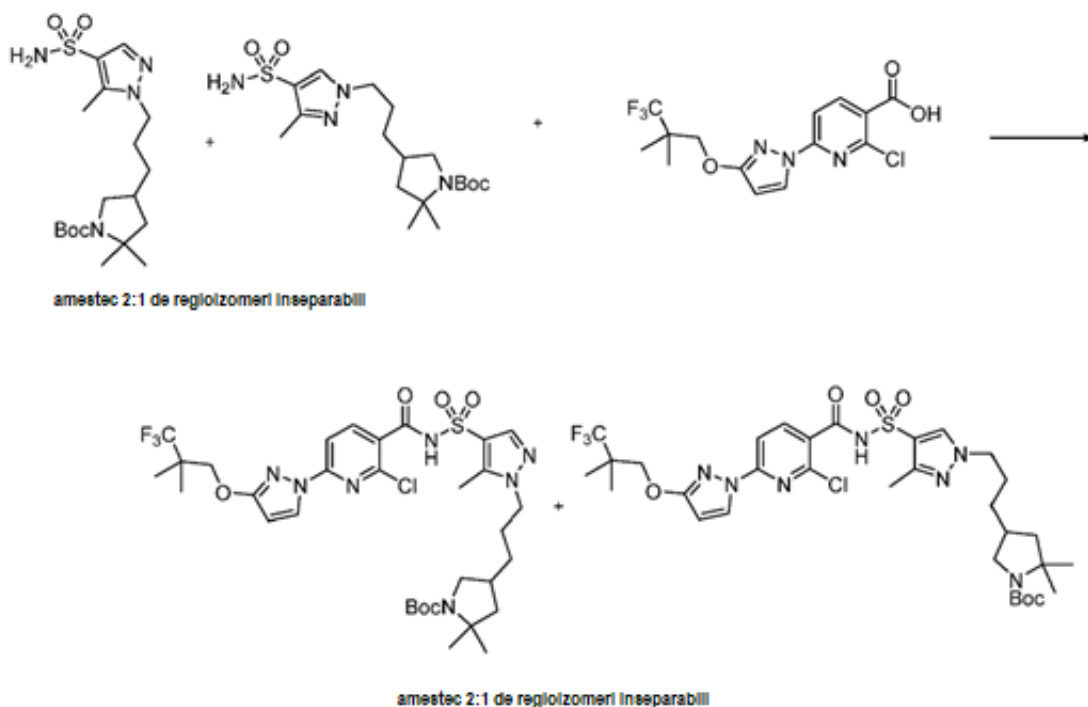


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 2,2-dimetil-4-[3-(3-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil] pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec 2:1 de regioizomeri inseparabili)



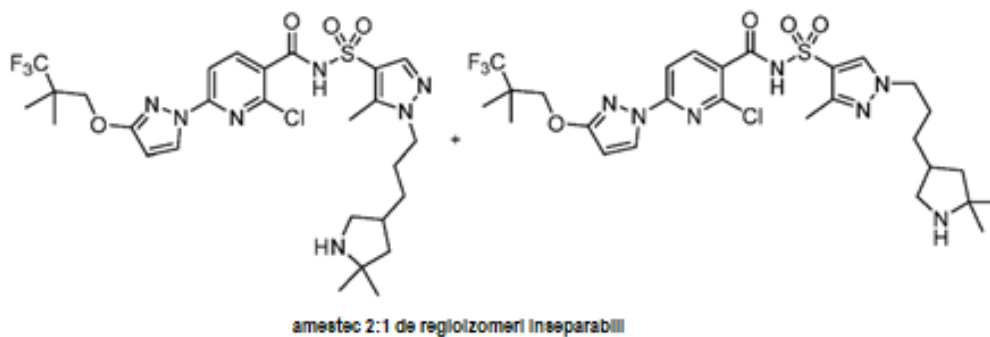
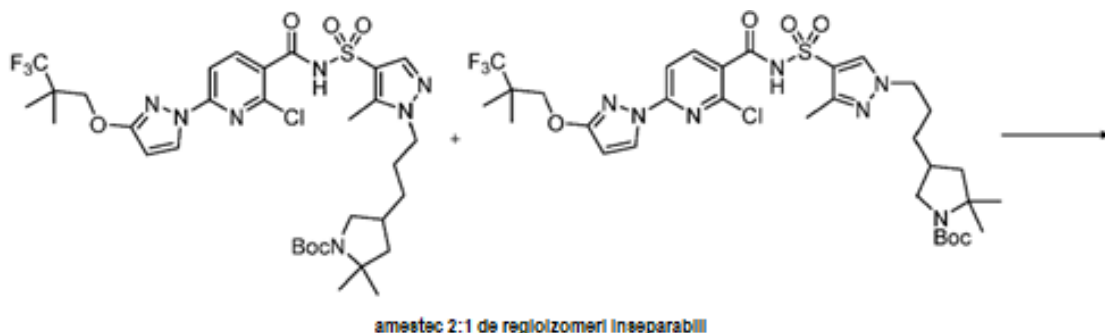
La un balon cu fund rotund conținând 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,97 g, 5,873 mmol) s-au adăugat *N,N*-dimetilformamidă (20 mL), carbonat de potasiu (2,44 g, 17,65 mmol) și 5-metil-1H-pirazol-4-sulfonamidă (947 mg, 5,875 mmol). Reacția a fost încălzită la 65°C timp de 24 ore. Reacția a fost filtrată și flaconul și turta de filtru au fost spălate suplimentar cu acetat de etil. Filtratul a fost evaporat și purificat *prin* HPLC (gradient 20% - 80% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric). Frațiunile purificate au fost evaporate împreună pentru a furniza o spumă albă. Produsele regioizomerice inseparabile, 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil și 2,2-dimetil-4-[3-(3-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (972 mg randament combinat, 41%), ESI-MS *m/z* calc. 400,21442, găsi 345,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,51 min (Metodă LC B) au fost confirmați a fi prezenți în amestecul produsului ca raport 2:1 prin analiză ¹H RMN.

Etapa 2: 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec 2:1 de regioizomeri inseparabili)



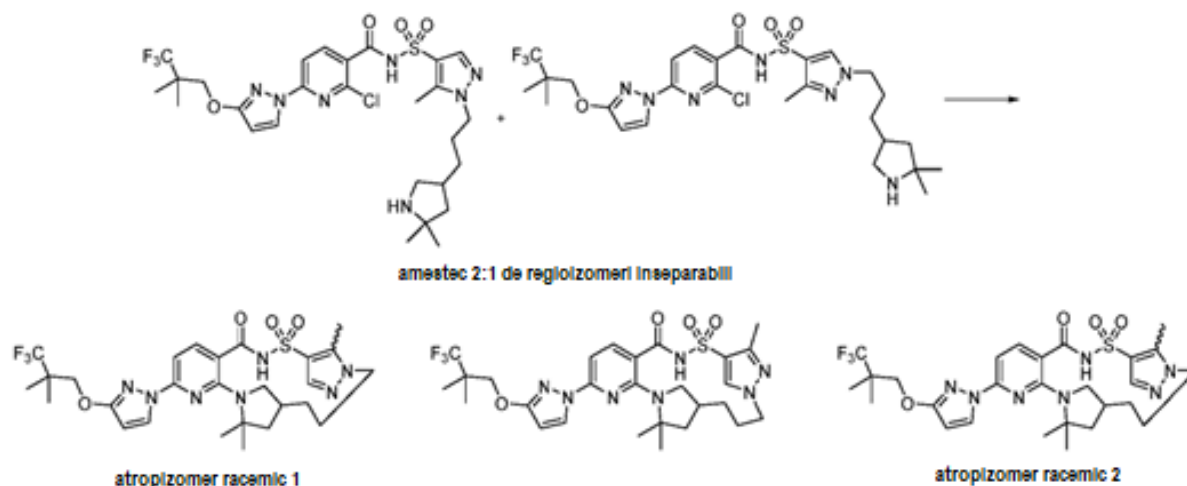
La un balon cu fund rotund s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (952 mg, 2,565 mmol), carbonil diimidazol (469 mg, 2,892 mmol) și tetrahidrofuran (10 mL). Reacția a fost încălzită la 35°C și agitată timp de 2 ore. Un amestec 2:1 de 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 2,2-dimetil-4-[3-(3-metil-4-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (965 mg, 2,409 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (1,10 mL, 7,356 mmol) a fost adăugat și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost purificată direct *prin* cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 20% - 100% acetat de etil în hexani. Produsele regioizomerice inseparabile, 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,073 g randament combinat, 60%) au fost izolate ca spumă albă. ESI-MS *m/z* calc. 745,2636, găsit 746,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC G). Raportul regiochimic al amestecului (2:1) a fost confirmat prin ¹H RMN.

Etapa 3: 2-Cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-5-metil-pirazol-4-il] sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (2:1 amestec de regioizomeri inseparabili)



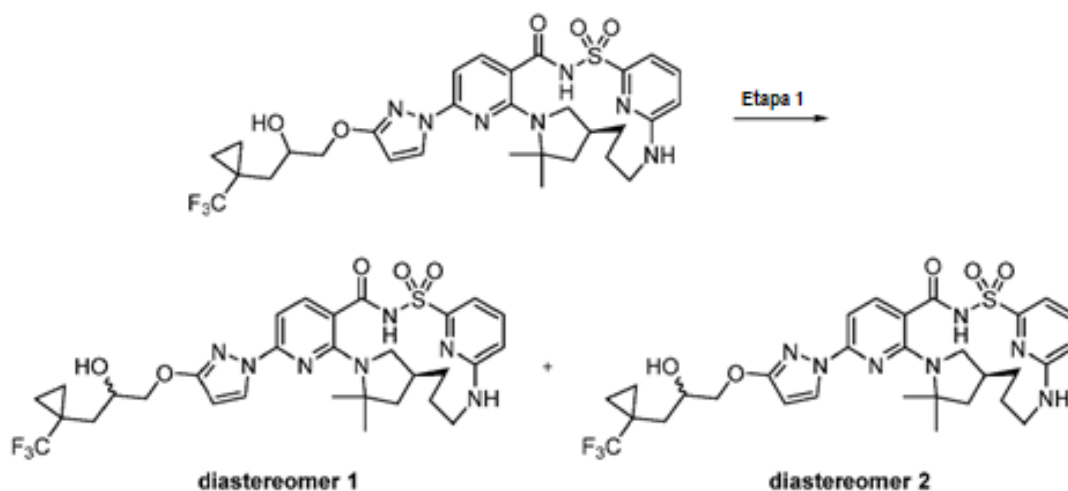
La un balon cu fund rotund conținând un amestec 2:1 de 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,068 g, 1,431 mmol) s-au adăugat diclorometan (15 mL) și acid trifluoroacetic (4,4 mL, 57,11 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția a fost evaporată la sec. S-au adăugat bicarbonat de sodiu saturat și saramură și reacția a fost extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost evaporat pentru a furniza produsul, totuși, a fost încă o cantitate considerabilă de produs după încă 2 extracții cu acetat de etil în stratul apos. Prin urmare, stratul apos a fost evaporat la sec și la solid s-a adăugat acetonă uscată și a fost filtrat. Solutul de acetonă a fost evaporat și combinat cu straturile organice pentru a furniza 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-3-metil-pirazol-4-il] sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec 2:1 de regioizomeri inseparabili) (920 mg, 100%). ESI-MS m/z calc. 645,2112, găsit 646,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,45 min (Metodă LC B).

Etapa 4: 20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il] -10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer racemic 1) (Compusul 280), 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13, 14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 281) și 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer racemic 2) (Compusul 282)

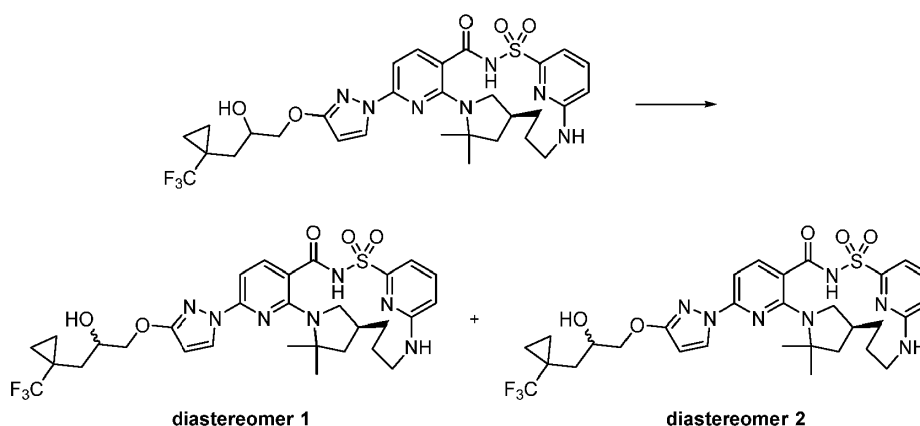


La un balon cu fund rotund de 250 mL s-a adăugat fluorură de cesiu (432 mg, 2,844 mmol), carbonat de potasiu (984 mg, 7,120 mmol), site moleculare de 3 Å și o soluție dintr-un amestec de regioizomeri, 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il) propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec 2:1 de regioizomeri inseparabili) (920 mg, 1,424 mmol) în dimetil sulfoxid (55 mL). Reacția a fost purjată cu azot și încălzită la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată, spălată cu saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și purificat *prin* HPLC (10% - 70% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) pentru a furniza ca prim atropizomer/regioizomer care eluează, 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14, 02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer racemic 1) (Compusul 280) (45 mg, 10%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,01 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,44 - 1,28 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,08 (d, J = 11,1 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 3,01 min (Metodă LC D). Al doilea atropizomer/regioizomer care eluează a fost 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 281) (73 mg, 17%). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 3,07 min (Metodă LC D). Al treilea atropizomer/regioizomer care eluează a fost 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14, 02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer racemic 2) (Compusul 282) (19 mg, 4%). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 3,14 min (Metodă LC D).

Exemplul 95: Preparare de (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 284) și de (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 283)



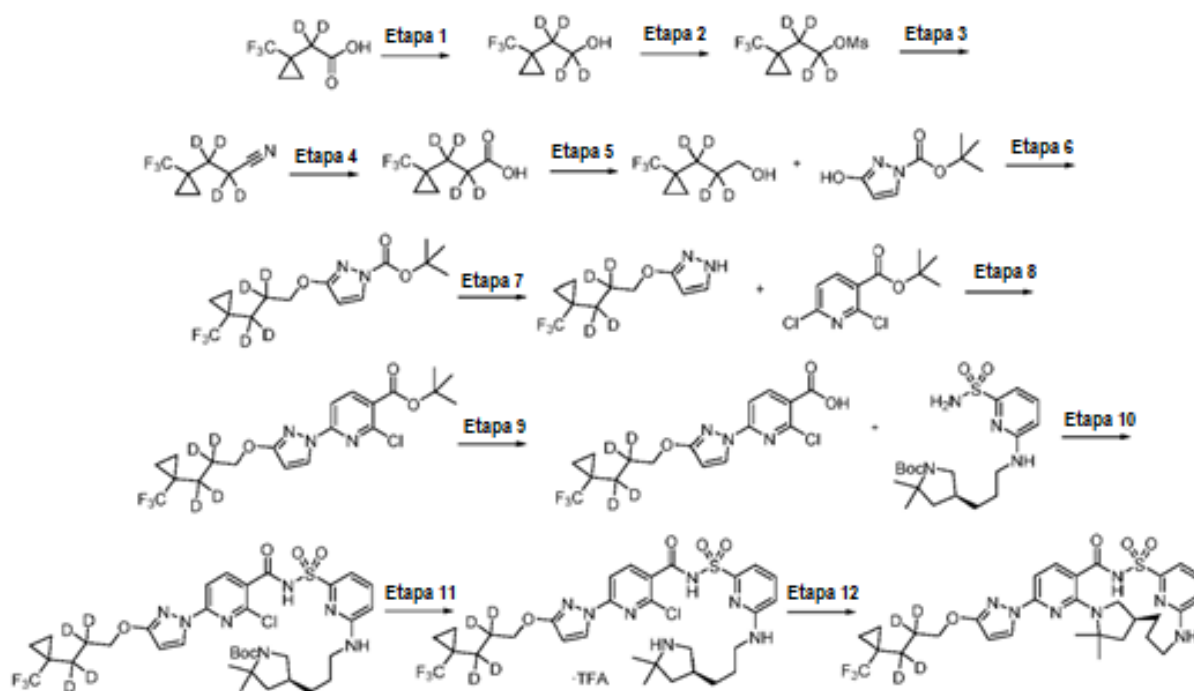
Etapă 1: (14*S*)-8-(3-{2-Hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 284) și (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 283)



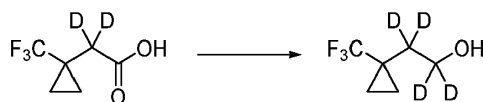
Se supune (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (3,24 g, 8,383 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană ChiralPak IG (250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 44% acetonitril/metanol (90:10)/56% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 12,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 22mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim diastereomer care eluează, (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 284) (6,8 mg, 49%) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,00 - 3,72 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,35 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 14,9, 4,0 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 0,70 (m, 2H); ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC E). și ca al doilea diastereomer care eluează, (14*S*)-8-(3-{2-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 283) (7,62 mg, 54%) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil

sulfoxid- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,96 (dp, J = 15,9, 6,0, 5,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,50 - 2,36 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,98 (dd, J = 15,0, 4,0 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (q, J = 13,6, 12,7 Hz, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 2H), 0,90 - 0,77 (m, 2H); ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC E).

Exemplul 96: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-2,2,3,3-tetradeterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 287)

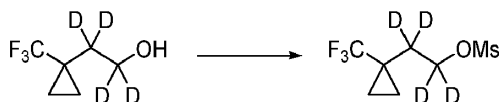


Etapa 1: 1,1,2,2-Tetradeterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol



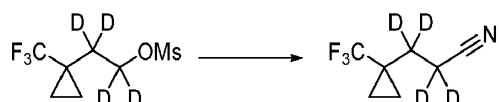
Într-o suspensie de deuterid de litiu aluminiu (1,0872 g, 27,204 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL), s-a adăugat o soluție de acid 2,2-dideuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetic (4 g, 20,926 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) în picătură la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu dietil eter (50 mL) și răcită la 0°C și apoi ea a fost stinsă secvențial cu apă (1,1 mL), 15% hidroxid de sodiu (apos, 1,1 mL) și apă (3,3 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min și apoi ea a fost filtrată printr-un strat de Celite și uscată pe sulfat de magneziu anhidru. S-a filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 1,1,2,2-tetradeterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (3,288 g, 92%) ca lichid clar. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 1H), 1,03 - 0,89 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Etapa 2: [1,1,2,2-Tetradeterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat



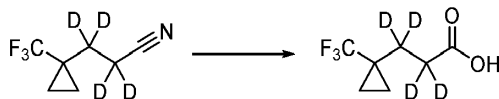
Într-o soluție de 1,1,2,2-tetradeuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (3,288 g, 19,334 mmol) și trietilamină (5,8692 g, 8,0843 mL, 58,002 mmol) în diclorometan (35 mL) s-a adăugat clorură de metansulfonil (2,6577 g, 1,7957 mL, 23,201 mmol) în picătură la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi a fost diluat cu diclorometan (50 mL) și 10% acid citric (50 mL). Cele două straturi au fost separate și stratul organic a fost spălat cu bicarbonat de sodiu saturat (50 mL) și saramură (50 mL). Soluția organică a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient 0% până la 70% dietil eter în hexan pentru a furniza [1,1,2,2-tetradeuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]metansulfonat (3,982 g, 83%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 3,01 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

Etapa 3: 2,2,3,3-Tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril



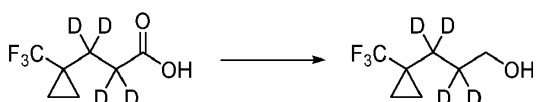
Într-o soluție de [1,1,2,2-tetradeuterio-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil] metansulfonat (3,982 g, 16,013 mmol) în dimetil sulfoxid (20 mL) s-a adăugat cianură de sodiu (980,93 mg, 20,016 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 2 zile. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost turnat în apă (50 mL). Soluția apoasă a fost extrasă cu dietil eter (3 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 × 50 mL) și saramură (50 mL), uscate pe sulfat de magneziu anhidru, filtrate și concentrate sub vid pentru a furniza 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,769 g, 96%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H).

Etapa 4: Acid 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic



Într-o soluție de 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propannitril (2,769 g, 15,405 mmol) în apă CH_3CD (30 mL) s-a adăugat deuteroxid de sodiu (6,3166 g, 40% g/g, 61,620 mmol) și oxid de deuteriu (6 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub vid. Soluția apoasă a fost diluată cu apă (50 mL) și spălată cu dietil eter (2 × 50 mL). Faza apoasă a fost apoi acidulată la pH ~ 1 și extrasă cu dietil eter (3 × 50 mL). Aceste straturi de eter combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid pentru a furniza acidul 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (2,737 g, 91%) ca lichid galben. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 1,08 - 0,83 (m, 2H), 0,72 - 0,49 (m, 2H).

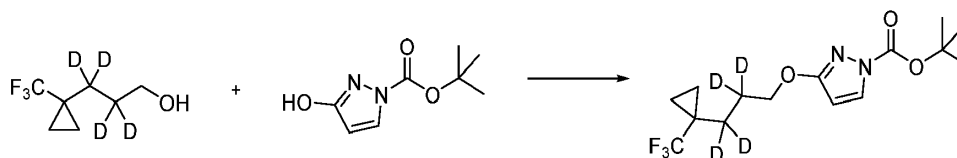
Etapa 5: 2,2,3,3-Tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



Într-o suspensie de hidruură de litiu aluminiu (689,14 mg, 0,7515 mL, 18,157 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) s-a adăugat o soluție de acid 2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoic (2,737 g, 13,967 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) în picătură la 0°C. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu dietil eter (20 mL) și răcit la 0°C. S-au adăugat secvențial apă (0,7 mL), 15% hidroxid de sodiu (apos)

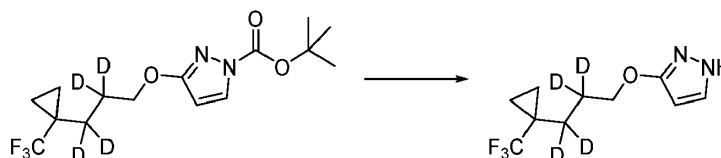
(0,7 mL) și apă (2,1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min și filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost uscat pe sulfat de magneziu anhidru, filtrat și concentrat sub vid pentru a furniza 2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-olul (2,04 g, 84%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 4,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 2H), 0,68 (dd, $J = 2,2, 1,2$ Hz, 2H).

Etapă 6: 3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



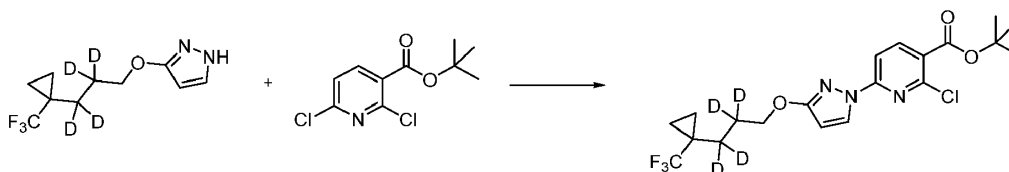
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *terț*-butil (2,08 g, 11,29 mmol) și 2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (2,04 g, 11,85 mmol) în tetrahidrofuran (26 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (3,108 g, 11,85 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (2,396 g, 11,85 mmol) în picătură timp de 10 min (s-a observat o exotermă). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vid*. La amestecul de reacție brut s-a adăugat toluen (16,64 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte. Soluția a fost concentrată *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (2,43 g, 64%) ca sirop clar. ESI-MS m/z calc. 338,17554, găsit 339,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,75 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 3-[2,2,3,3-Tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol



3-[2,2,3,3-Tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,43 g, 7,182 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (24,3 mL) cu acid trifluoroacetic (8,297 mL, 107,7 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 120 min. Reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Porțiunea apoasă a fost extrasă de ori suplimentar cu acetat de etil apoi organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da ca un ulei, 3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazolul (1,711 g, 100%). ESI-MS m/z calc. 238,12311, găsit 239,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,54 min (Metodă LC A).

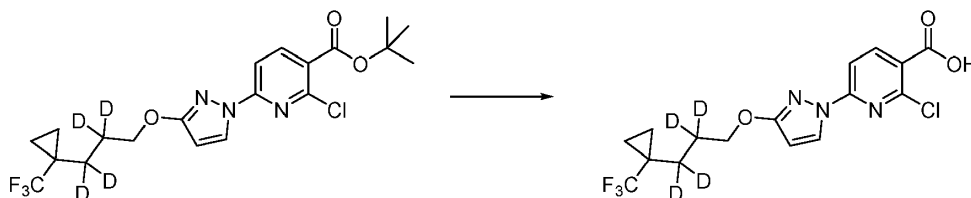
Etapă 8: 2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (1,782 g, 7,182 mmol), 3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazolul (1,711 g, 7,182 mmol) și carbonatul de potasiu (1,192 g, 8,625 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (34,22 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (161,3 mg, 1,438 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub

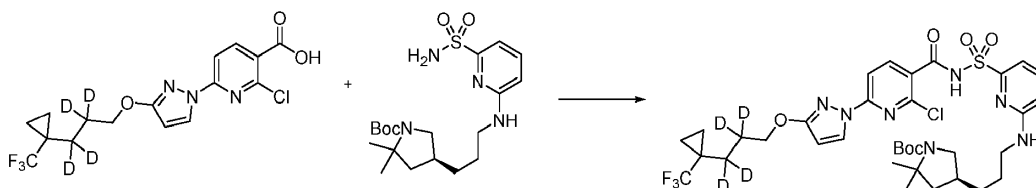
azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (65,81 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost filtrat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și filtratul evaporat pentru a da 2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (2,58 g, 80%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 449,16312, găsit 450,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

Etapă 9: Acid 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (2,58 g, 5,735 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (25,8 mL) cu acid trifluoroacetic (6,627 mL, 86,02 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat acid trifluoroacetic (2,209 mL, 28,67 mmol) și s-a continuat agitarea timp de 30 min. Reacția a fost evaporată și la solidul rezultat s-a adăugat eter și eterul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă. Acest lucru a fost repetat de încă două ori conducând la un solid alb care a fost recristalizat din diclorometan pentru a da produsul pur ca solid (recolta 1). Produsul a rămas în filtrat care a fost evaporat dând un solid alburiu care a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu 5N hidroxid de sodiu (2X) apoi cu 1N acid clorhidric (1X), apoi uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan dând o separare slabă. Frațiunile conținând produsul au fost combinate, concentrate, filtrate și purificate utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 20% - 80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) dând materialul produs pur care a fost combinat cu materialul solid cristalizat inițial pentru a da acidul 2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,75 g, 78%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 393,10052, găsit 394,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC A).

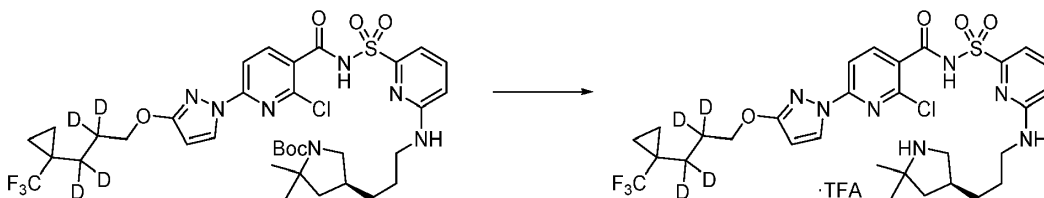
Etapă 10: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1 g, 2,539 mmol) în tetrahidrofuran (6,832 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (514,7 mg, 3,174 mmol) (recristalizat din tetrahidrofuran) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat (1,047 g, 2,538 mmol) ca soluție în tetrahidrofuran (2,5 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (1,192 mL, 7,971 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 6 ore la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu apă și acetat de etil apoi s-a adăugat acid clorhidric (1,418 mL de 12 M, 17,02 mmol), stratul apos a fost apoi cu pH = 1. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (1X) și saramură (1X) apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat la o spumă albă care a fost purificată pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275g eluând cu un

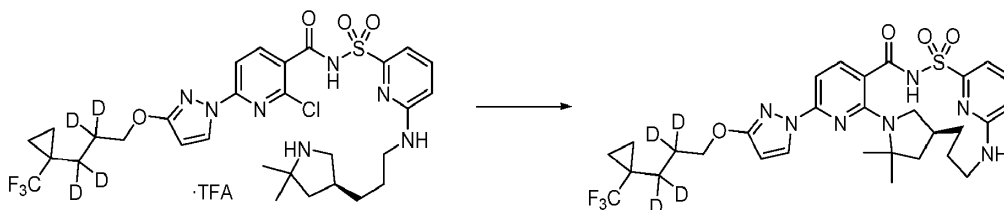
gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil] 2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,261 g, 63%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 787,3044, găsit 788,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,89 min (Metodă LC A).

Etapă 11: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,409 g, 1,787 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (6,147 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (5,509 mL, 71,51 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 90 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, s-au adăugat 50 mL de toluen și s-au îndepărtat prin evaporare rotativă (baie cu apă la 45°C). S-au adăugat din nou 50 mL de toluen și s-au îndepărtat prin evaporare rotativă (baie cu apă la 45°C) apoi a fost uscat *in vid* dând 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (1,434 g, 100%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 687,25195, găsit 688,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,62 min (Metodă LC A).

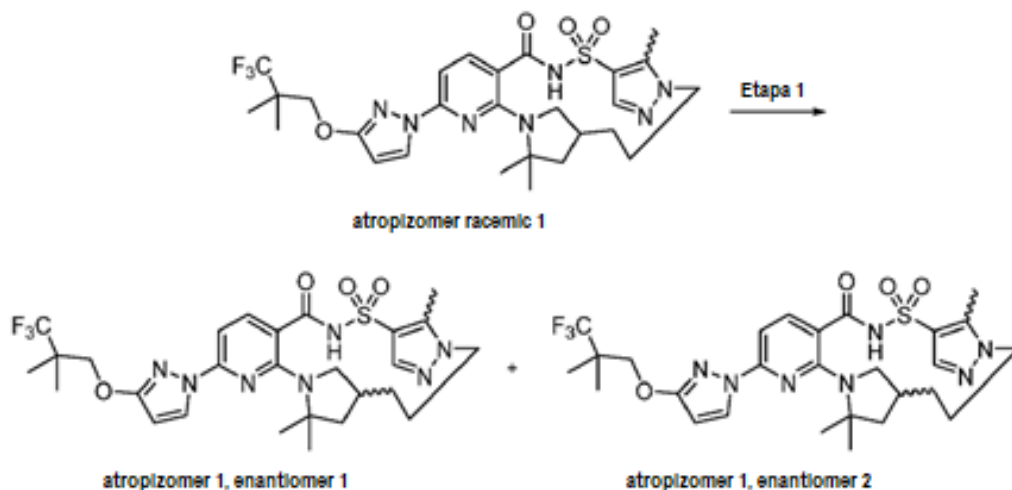
Etapă 12: (14S)-12,12-Dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2,2,3,3-tetradeuterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 287)



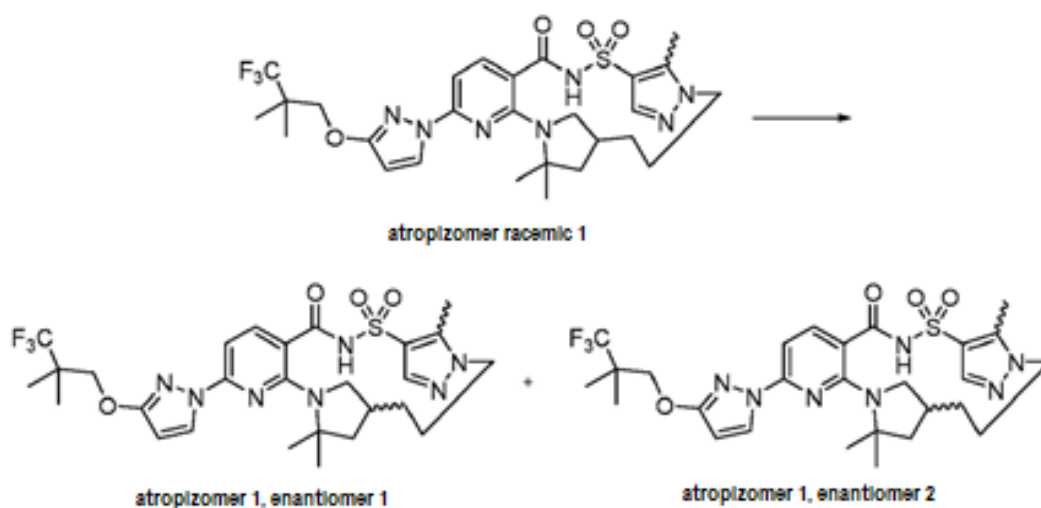
La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2,2,3,3-tetradeuterio-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (1,434 g, 1,788 mmol) în NMP (86,04 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,73 g, 12,52 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min. Amestecul a fost apoi încălzit la 155°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și adăugat în apă (-200 mL) rezultând un solid alburiu. Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric (2,235 mL de 12 M, 26,82 mmol) rezultând o suspensie spumoasă. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. Filtratele au fost eliminate. Turta de filtru umedă a fost dizolvată în acetat de etil și a fost uscată pe sulfat de magneziu, filtrată și concentrată *in vid* rezultând un ulei galben deschis care a fost cromatografiat pe o coloană C₁₈ cu fază inversă de 275 g eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând (14S)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2,2,3,3-tetradeuterio-propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 287) (845,2 mg, 73%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,92 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60 (s, 4H), 1,57 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,37 - 1,23 (m, 1H),

0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,75 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 651,27527, găsit 652,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC B).

Exemplul 97: Preparare de 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 1) (Compusul 288) și 20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 2) (Compusul 289)



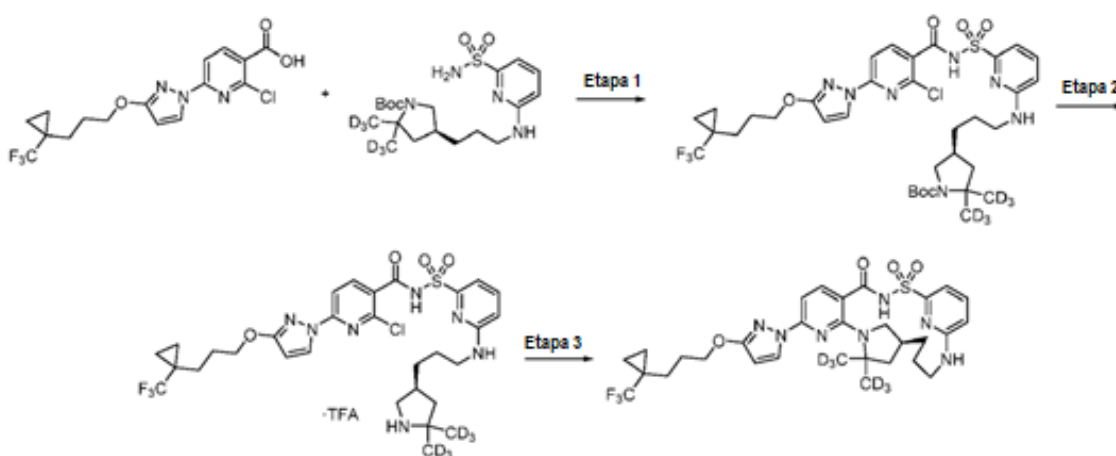
Etapa 1: 20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 1) (Compusul 288) și 20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 2) (Compusul 289)



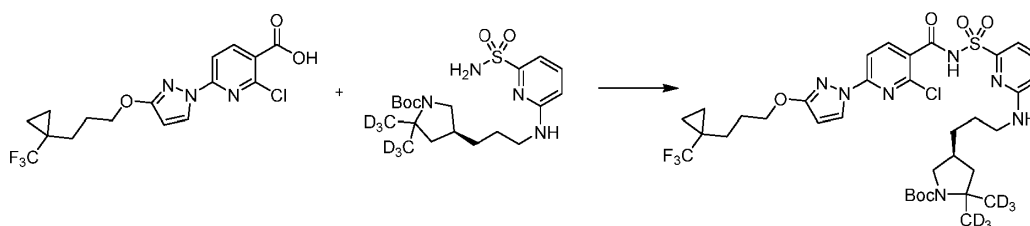
20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (45 mg, 0,07381 mmol) (atropizomer racemic 1) a fost separată prin cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 24% acetonitril:metanol (90:10, 20mM NH₃)/76% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-

pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 1) (Compusul 288) (18,6 mg, 83%). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,0 min (Metodă LC D). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1, enantiomer 2) (Compusul 289) (15,5 mg, 69%). ¹H RMN (500 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,16 (bs, 1H), 8,19 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,75 (dd, $J=12,1$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (q, $J=15,6$ Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,0 min (Metodă LC D).

Exemplul 98: Preparare de (14S)-12,12-di(trideuterio)metil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 292)



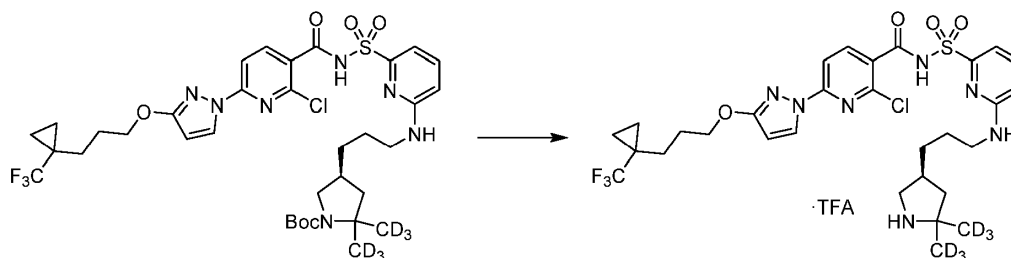
Etapă 1: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (175 mg, 0,4490 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (86 mg, 0,5070 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 90 min. La această soluție s-a adăugat (4S)-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (140 mg, 0,3345 mmol) în tetrahidrofuran (1 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-enă (135 μ L, 0,9027 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (5 mL) și amestecul a fost acidulat încet cu acid clorhidric (1,7 mL de 1 M, 1,700 mmol). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (10 mL) și faza organică separată. Faza organică a fost concentrată *in vacuo*. Produsul brut a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă de 30 grame eluând cu 50% - 100% acetonitril în apă dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-

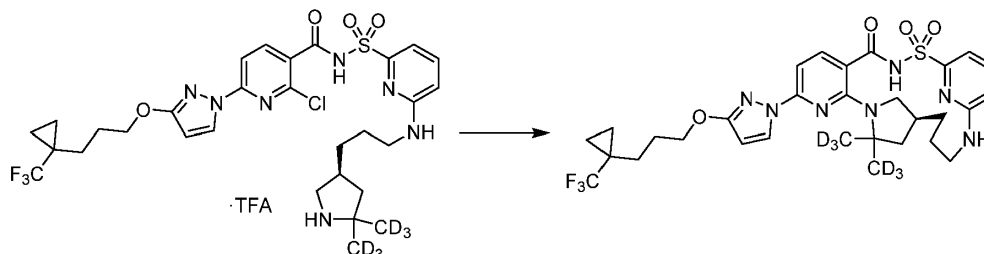
carboxilatul de *tert*-butil (200 mg, 76%). ESI-MS m/z calc. 789,31696, găsit 790,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,47 min (Metodă LC D).

Etapă 2: *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-Bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



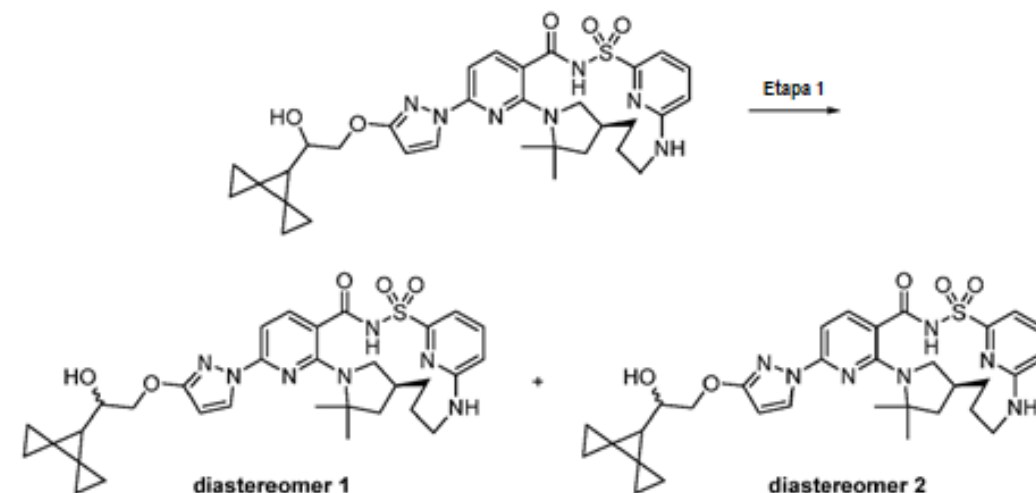
La (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-bis(trideuteriometil)pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (200 mg, 0,2531 mmol) în diclorometan (3 mL) și toluen (1 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (200 μ L, 2,596 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 18 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost tratat cu 10 mL de toluen și concentrat *in vid* dând *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (204 mg, 100%). ESI-MS m/z calc. 689,2645, găsit 690,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,23 min (Metodă LC D).

Etapă 3: (14*S*)-12,12-Di(trideuterio)metil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 292)

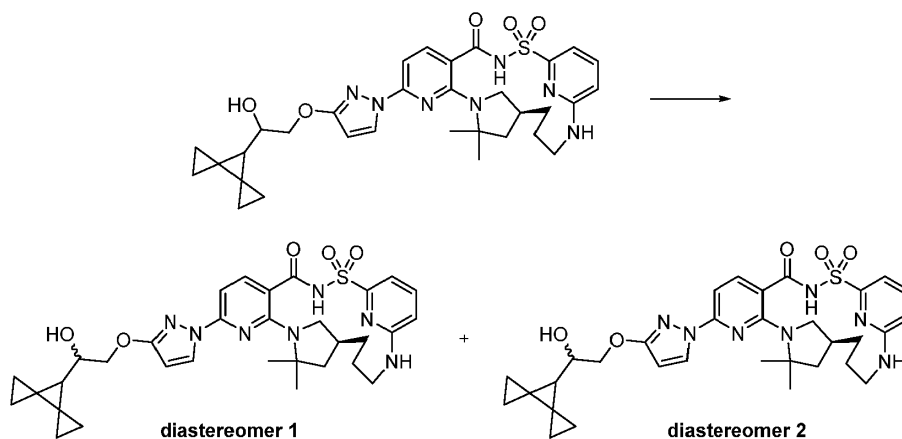


La o soluție de *N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-bis(trideuteriometil)pirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (200 mg, 0,2487 mmol) în NMP (6 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (180 mg, 1,302 mmol). Amestecul a fost purtat timp de 5 min cu azot și apoi încălzit la 135°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și diluat cu apă (10 mL). Amestecul a fost cu grijă acidulat cu acid clorhidric (500 μ L de 6 M, 3,000 mmol). Suspensia a fost extrasă cu acetat de etil (15 mL) și faza organică spălată cu saramură. Faza organică a fost concentrată *in vid*. Produsul brut a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă de 30 g coloană eluând cu gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă rezultând o spumă care a fost uscată într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 48 ore dând (14*S*)-12,12-di(trideuterio)metil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 292) (45,2 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,10 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,1, 5,2 Hz, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,54 (t, J = 12,5 Hz, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 1H), 0,91 (t, J = 3,3 Hz, 2H), 0,75 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 653,28784, găsit 654,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B).

Exemplul 99: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 294) și (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 293)



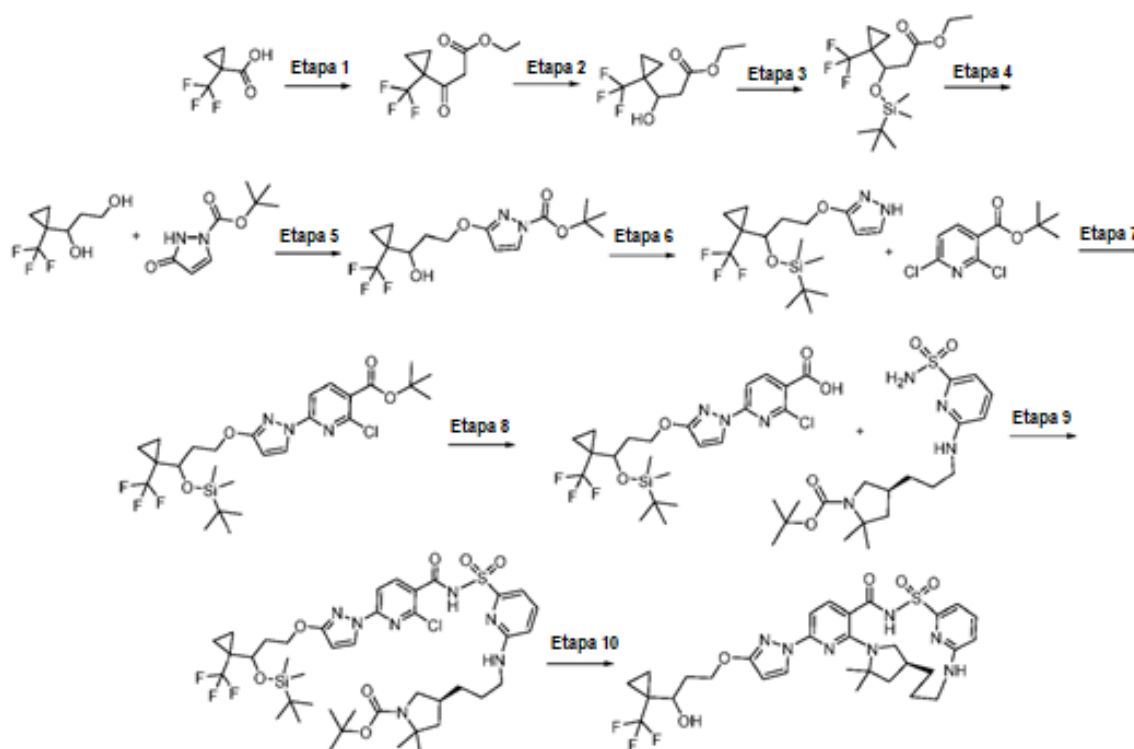
Etapa 1: (14S)-8-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 294) și (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 293)



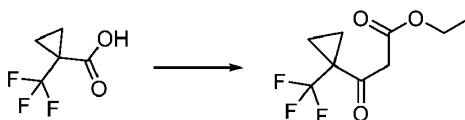
S-a supus (14S)-8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (62 mg, 0,09030 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralCel AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 38% acetonitril/metanol (90:10)/62% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 28,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 23mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10) dând ca prim diastereomer care eluează, (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 294) (16,4 mg, 55%) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2

Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,57 (dt, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 - 1,53 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (q, J = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 1,08 (ddd, J = 8,9, 5,3, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 1H), 0,84 (ddd, J = 8,8, 5,2, 3,7 Hz, 1H), 0,73 (ddd, J = 8,0, 4,8, 3,3 Hz, 1H), 0,63 (ddd, J = 8,7, 5,2, 3,6 Hz, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H), 0,52 (dt, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H); ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,95 min (Metodă LC B) și ca al doilea diastereomer care eluează, (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 293) (17,3 mg, 60%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J = 9,2, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,85 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 - 1,53 (m, 3H), 1,51 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,08 (ddd, J = 8,9, 5,3, 3,6 Hz, 1H), 0,92 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 0,84 (ddt, J = 7,4, 5,2, 3,5 Hz, 2H), 0,74 - 0,70 (m, 1H), 0,63 (ddd, J = 8,9, 5,3, 3,8 Hz, 1H), 0,59 - 0,54 (m, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 1H); ESI-MS m/z calc. 633,2733, găsit 634,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,95 min (Metodă LC B).

Exemplul 100: Preparare de (14S)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclo propil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 295)

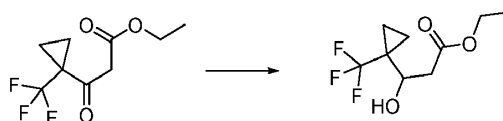


Etapa 1: Etil 3-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat



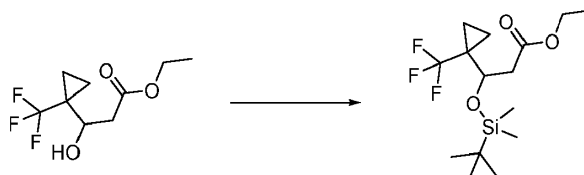
La o suspensie de (3-etoxi-3-oxo-propanoil)oxipotasiu (23,197 g, 136,29 mmol) în acetonitril (200 mL) s-au adăugat trietilamină (21,014 g, 28,945 mL, 207,67 mmol) și dicloromagneziu (15,448 g, 162,25 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Un amestec de carbonil diimidazol (12,628 g, 77,878 mmol) și acid 1-(trifluorometil)ciclopropancarboxilic (10 g, 64,898 mmol) în acetonitril (40 mL) a fost adăugat la amestec și amestecul combinat a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (250 mL) și spălat cu apă (500 mL) și saramură (500 mL) înainte de a fi uscat pe sulfat de sodiu apoi filtrat. După concentrarea filtratului *in vid*, reziduul organic a fost purificat utilizând cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 30% hexani-acetat de etil pentru a da 3-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoatul de etil (3,875 g, 25%). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (qd, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 3H), 1,24 (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 4H).

Etapa 2: 3-Hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil



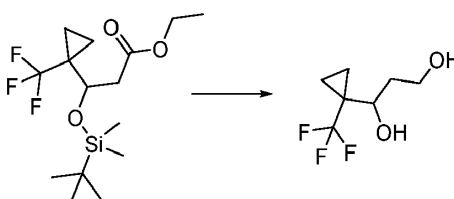
La o soluție de 3-oxo-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil (3,513 g, 15,671 mmol) în EtOH (35,130 mL) s-a adăugat NaBH_4 (652,16 mg, 0,6901 mL, 17,238 mmol) la -78°C . Amestecul a fost agitat la 0°C înainte de a fi stins cu 1M acid clorhidric apos (35mL). Stratul organic a fost extras cu acetat de etil (3×100 mL) înainte de a fi spălat cu saramură (100 mL) și uscat pe sulfat de sodiu. S-a filtrat amestecul și filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a da 3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil (3,31 g, 63%). ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 2,70 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 1,26 - 1,21 (m, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H).

Etapa 3: 3-[Terț-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil



La o soluție de 3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil (3,19 g, 14,103 mmol) în diclorometan (63,800 mL) s-a adăugat 2,6-lutidină (3,1734 g, 3,4300 mL, 29,616 mmol) și [terț-butil(dimetil)silil]trifluorometansulfonat (5,5918 g, 4,8624 mL, 21,154 mmol) la 0°C . Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția a fost diluată cu dietil eter (60 mL) și spălată cu 1 M acid clorhidric (60 mL), bicarbonat de sodiu saturat (60 mL) și saramură (60 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub vid pentru a da 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil (3,51 g, 72%) ca clar lichid. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 (ddd, $J = 8,5, 3,9, 1,1$ Hz, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 3H), 0,89 - 0,87 (m, 3H), 0,88 - 0,82 (m, 6H), 0,11 - 0,05 (m, 4H), 0,04 - 0,01 (m, 6H).

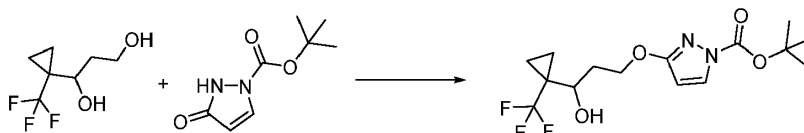
Etapa 4: 1-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propan-1,3-diol



La o soluție de 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoat de etil (3,51 g, 10,310 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (50 mL) s-a adăugat hidrură de litiu aluminiu (469,57 mg, 0,5121 mL, 12,372 mmol) la 0°C . Reacția a fost agitată la 0°C timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu dietil eter

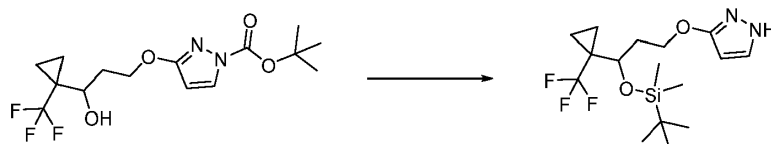
(50 mL) și apoi ea a fost stinsă cu apă (0,5 mL), 15% hidroxid de sodiu (0,5 mL) și apă (1,5 mL) la 0°C și ea a fost agitată timp de 30 min. S-a adăugat sulfat de magneziu și solidul a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat sub vid și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a furniza 1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1,3-diol (1,493 g, 73%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 4,03 - 3,67 (m, 3H), 2,83 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,96 - 1,74 (m, 2H), 1,13 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,69 (m, 2H).

Etapă 5: 3-[3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil



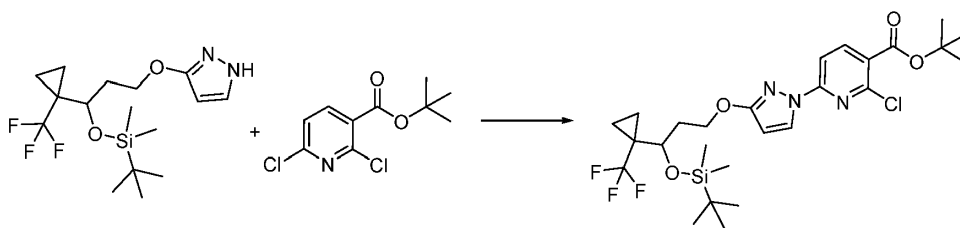
La o soluție de 1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1,3-diol (1,493 g, 7,5397 mmol), 3-hidroxipirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,4582 g, 7,9167 mmol) și trifenilfosfină (3,9550 g, 15,079 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (30 mL) s-a adăugat DIAD (3,0491 g, 15,079 mmol) la 0°C în picătură. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (30 mL) și tetrahidrofuranul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost extras cu acetat de etil (3 × 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 50% acetat de etil în hexani pentru a furniza 3-[3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi] pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,04 g, 37%) ca lichid clar. ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 7,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,58 (ddd, J = 10,9, 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 10,6, 4,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,31 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,06 - 0,68 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 350,1453, găsit 351,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 4,97 min (Metodă LC Q).

Etapă 6: *terț*-butil-dimetil-[3-(1H-pirazol-3-iloxi)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]silan



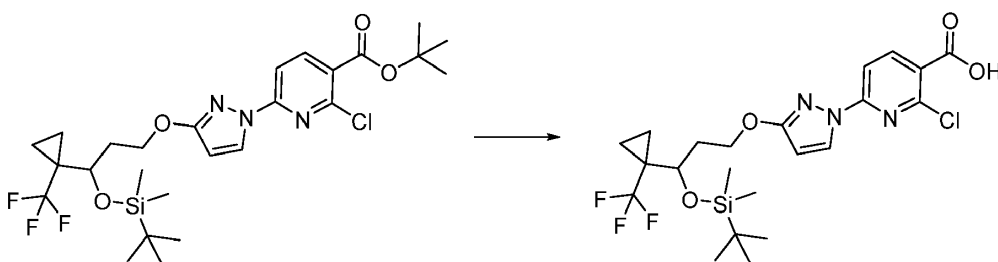
La o soluție de 3-[3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (1,04 g, 2,9686 mmol) și 2,6-lutidină (1,5905 g, 1,7191 mL, 14,843 mmol) în diclorometan anhidru (50 mL) s-a adăugat [*terț*-butil(dimetil)silil] trifluorometansulfonat (3,1387 g, 2,7269 mL, 11,874 mmol) în picătură la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile apoi a fost stins cu 1 N acid clorhidric (50 mL). Au fost separate două straturi. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 30% acetonă în hexani pentru a furniza *terț*-butil-dimetil-[3-(1H-pirazol-3-iloxi)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] silan (895,1 mg, 82%) ca ulei galben deschis. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 2,12 - 1,85 (m, 2H), 1,07 - 0,94 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,79 - 0,62 (m, 2H), 0,06 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 364,1794, găsit 365,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 6,52 min (Metodă LC Q).

Etapă 7: 6-[3-[3-*terț*-butil (dimetil) silil] oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



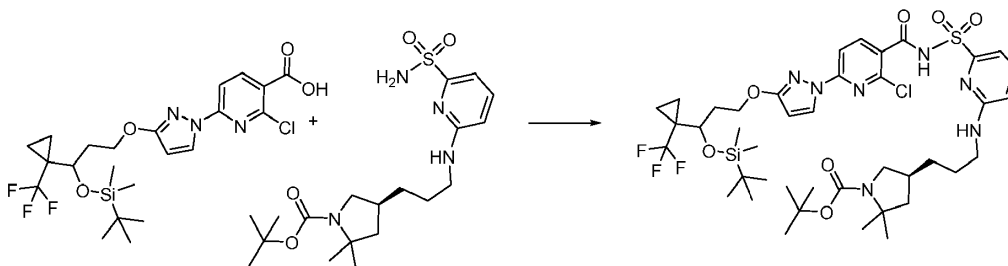
La o soluție de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (378 mg, 1,524 mmol) și *terț*-butil-dimetil-[3-(1H-pirazol-3-iloxi)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]silan (500 mg, 1,372 mmol) în dimetil sulfoxid (10 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (234 mg, 1,693 mmol) urmat de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (37 mg, 0,3298 mmol). Amestecul eterogen a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu gheață și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și filtratul evaporat și reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 6-[3-[3-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (640 mg, 81%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 575,2194, găsit 576,36 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,85 min (Metodă LC L).

Etapă 8: Acid 6-[3-[3-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic



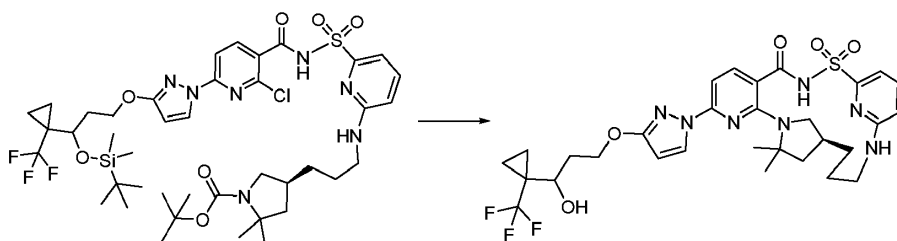
6-[3-[3-[*Terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (640 mg, 1,111 mmol) a fost dizolvat într-un amestec preamestecat de diclorometan (2 mL) cu acid trifluoroacetic (500 μ L, 6,490 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 min. Reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Porțiunea apoasă a fost extras de două ori suplimentar cu acetat de etil, apoi organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da acidul 6-[3-[3-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (540 mg, 93%). ESI-MS m/z calc. 519,1568, găsit 520,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,6 min (Metodă LC L).

Etapă 9: (4S)-4-[3-[[6-[6-[3-[3-[*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 6-[3-[3-*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carboxilic (540 mg, 1,038 mmol) și carbonil diimidazolul (204 mg, 1,258 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran, spălat cu eter rece și uscat pe vid) au fost combinate în tetrahidrofuran (5 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat (4*S*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil) amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (431 mg, 1,045 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (800 μ L, 5,350 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu clorură de amoniu saturată și extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la un ulei maro deschis care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (572 mg, 60%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 913,36066, găsit 914,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,79 min (Metodă LC L).

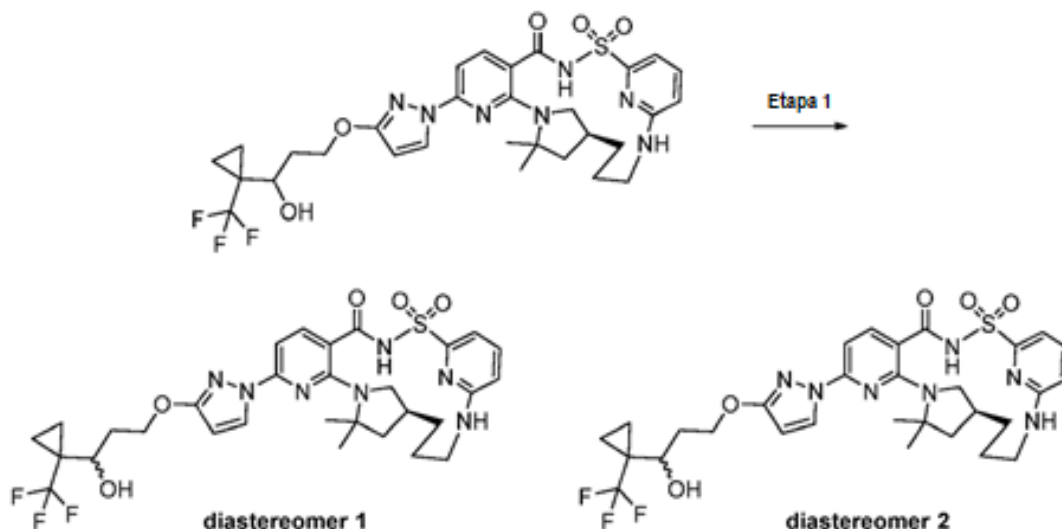
Etapă 10: (14*S*)-8-(3-{3-Hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 295)



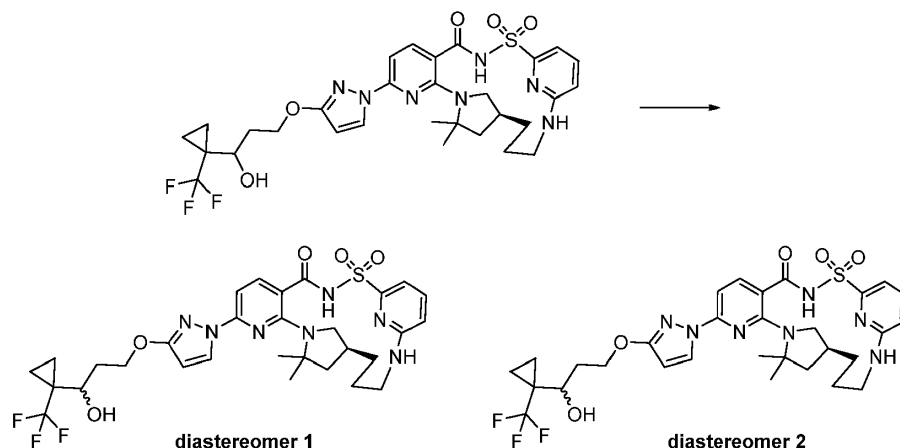
O soluție de (4*S*)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-*terț*-butil(dimetil)silil]oxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]-2-cloro-piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (572 mg, 0,6254 mmol) în diclorometan (4,8 mL) și acid trifluoroacetic (1,2 mL, 15,68 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost evaporați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și solventul a fost îndepărtat și uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (15 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (301 mg, 1,982 mmol) și carbonat de potasiu (284 mg, 2,055 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și filtrat prin Celite și la filtrat s-a adăugat soluție saturată de clorură de amoniu. Amestecul a fost extras cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14*S*)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 295) (192 mg, 46%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,77 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (dddd, J = 11,1, 9,1, 4,0, 2,1 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 (dd, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,53 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 10H), 1,09 - 0,93 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,17 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,93 min (Metodă LC B).

Exemplul 101: Preparare de (14*S*)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclo propil] propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 296) și (14*S*)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-

pentaazatetraciclo[17, 3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 297)



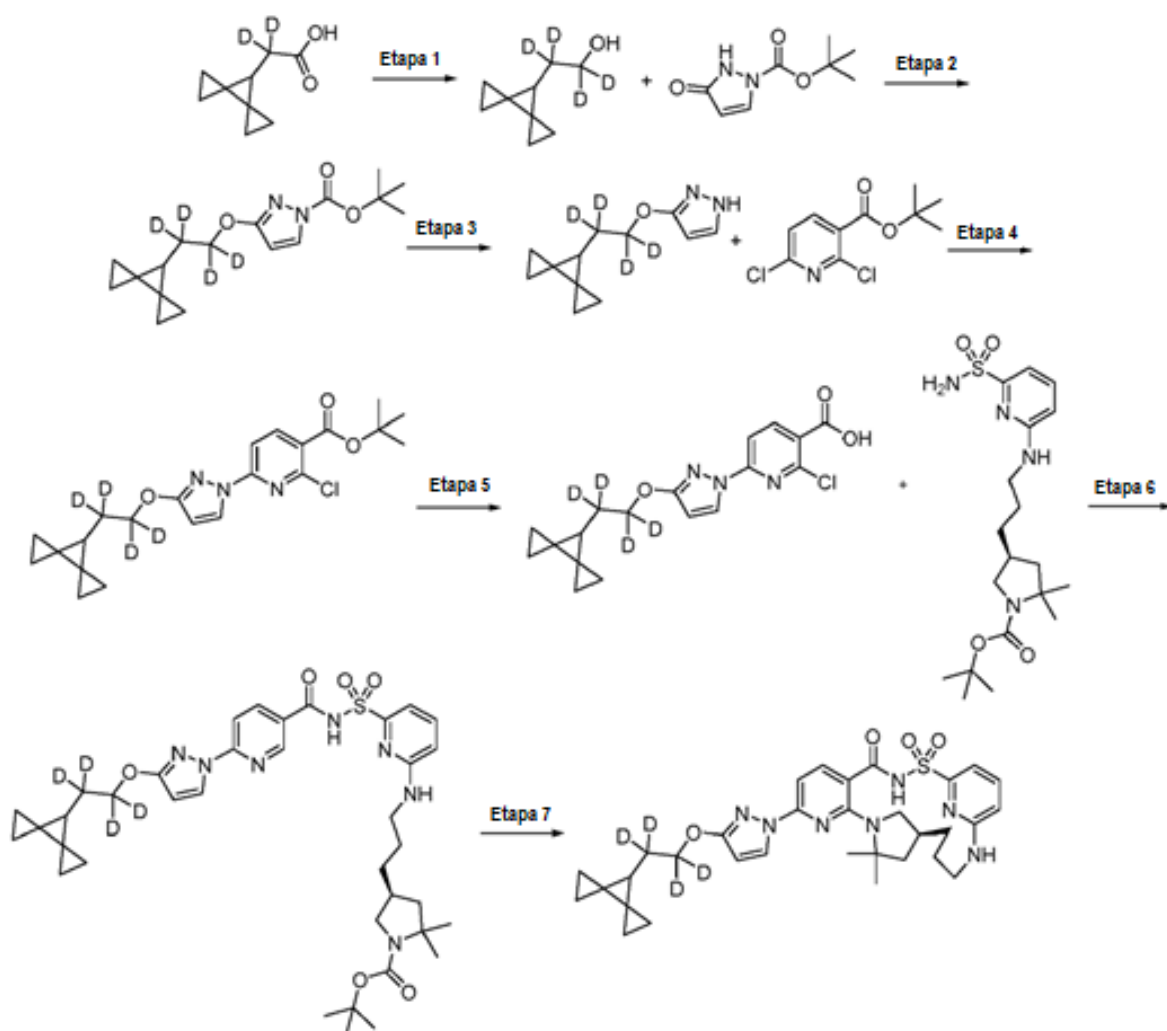
Etapa 1: (14S)-8-(3-{3-Hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 296) și (14S)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 297)



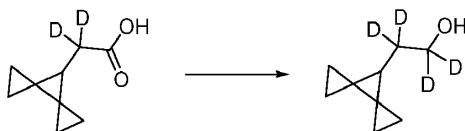
S-a supus (14S)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (187 mg) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană Chiral Pak IG (250 × 21,2 mm) (dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 38% metanol, 62% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 500 μ L de ~31 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10)) dând ca prim diastereomer care eluează (14S)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxil-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 296) (59,2 mg, 32%) ca solid alb; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,08 (dd, J = 12,4, 7,7 Hz, 2H), 1,82 (dtd, J = 16,6, 11,7, 6,2 Hz, 3H), 1,61 (s, 3H),

1,60 - 1,53 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (dt, $J = 24,6, 12,0$ Hz, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 4H); ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,11 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC B) și ca al doilea diastereomer care eluează (14S)-8-(3-{3-hidroxi-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 297) (57,8 mg, 31%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 7,6, 5,0$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 1,83 (ddd, $J = 25,2, 11,4, 6,3$ Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (q, $J = 12,5, 12,1$ Hz, 1H), 0,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); ESI-MS m/z calc. 663,24506, găsit 664,11 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC B).

Exemplul 102: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 299)

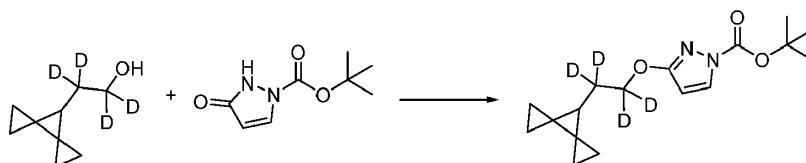


Etapa 1: 1,1,2,2-Tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanol



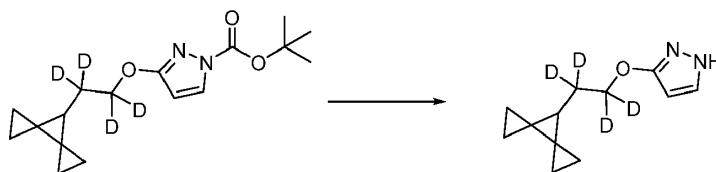
Deuteridul de litiu aluminiu (2,8120 g, 68,955 mmol) a fost cântărit într-un flacon de reacție plasat într-o baie de apă cu gheață sub un balon de azot. S-a adăugat încet tetrahidrofuran (160 mL). Amestecul a fost lăsat să se agite în baia de apă cu gheață timp de 10 min. Acidul 2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-acetic (10,85 g, 63,326 mmol), dizolvat separat în tetrahidrofuran (40 mL) a fost adăugat *prin* seringă într-o manieră rapidă în picătură. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 15 ore la temperatura camerei. El a fost apoi răcit într-o baie de apă cu gheață. S-a adăugat o soluție salină Rochelle în porții mici pentru a stinge deuteridul de litiu aluminiu nereacționat. După terminarea stingerii, s-a adăugat mai multă soluție Rochelle (200 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu eter (3 × 60 mL). Straturile organice combinate au fost apoi spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate la 30°C, 100 mbar pentru a da 1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanoli (9,72 g, 97%, puritate 90%) ca lichid puțin galben. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 1,34 (s, 1H), 0,76 (q, J = 8,6, 7,1 Hz, 4H), 0,67 - 0,53 (m, 2H), 0,53 - 0,33 (m, 2H).

Etapă 2: 3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil



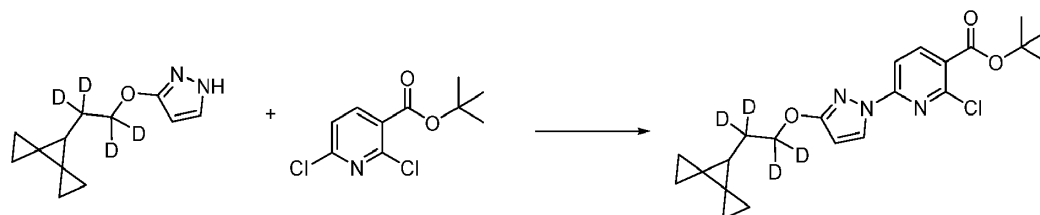
La o soluție de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilat de *tert*-butil (6,235 g, 33,85 mmol) și 1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etanoli (5,0 g, 35,15 mmol) în tetrahidrofuran (80 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (9,37 g, 35,72 mmol). La amestec s-a adăugat încet azodicarboxilat de diizopropil (7,0 mL, 35,55 mmol) în picătură timp de 10 min (s-a observat o exotermă). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat *in vacuo*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 20% acetat de etil în hexani dând 3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *tert*-butil (7,4 g, 71%) ca sirop clar. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,82 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,44 (s, 1H), 0,83 (q, J = 1,9 Hz, 4H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,52 - 0,45 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 308,2038, găsit 309,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC E).

Etapă 3: 3-(1,1,2,2-Tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazol



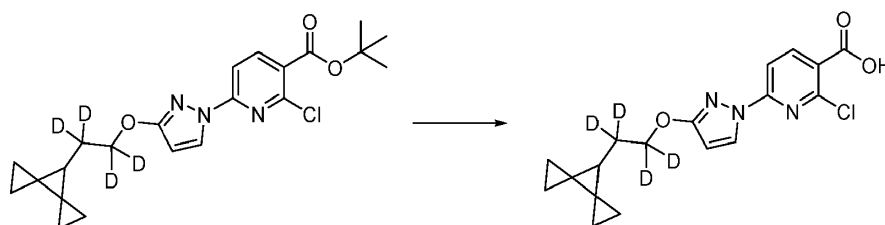
La un flacon conținând 3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (7,4 g, 23,99 mmol) s-au adăugat diclorometan (125 mL) și acid trifluoroacetic (45 mL, 584,1 mmol). După 30 min, amestecul a fost evaporat la sec și neutralizat cu bicarbonat de sodiu saturat. Reacția a fost extrasă cu acetat de etil și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat pentru a furniza un ulei incolor, 3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazol (4,95 g, 99%). ESI-MS m/z calc. 208,15137, găsit 209,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,46 min (Metodă LC E).

Etapa 4: 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



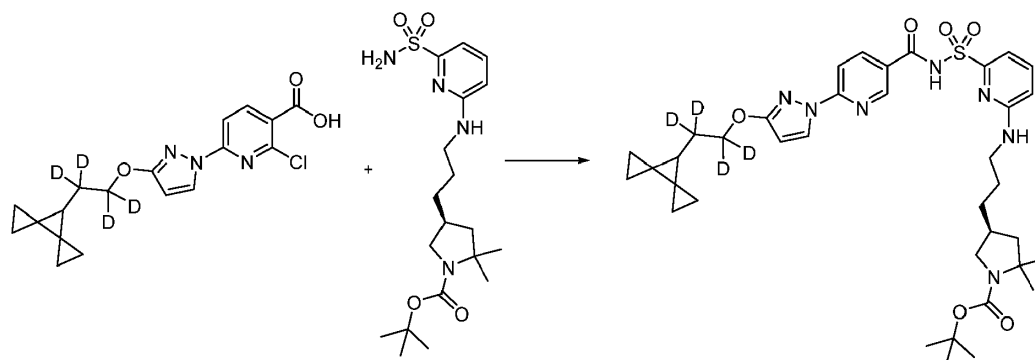
2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (6,05 g, 24,38 mmol), 3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)-1H-pirazolul (5,04 g, 24,20 mmol) și carbonatul de potasiu (7,4 g, 53,54 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (125 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (545 mg, 4,859 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (75 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul rezultat format a fost filtrat, colectat și uscat sub vid peste noapte. Filtratul rămas a fost diluat cu acetat de etil, și spălat cu apă (3 × 50 mL). Straturile organice au fost combinate și spălate cu saramură. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 60% acetat de etil în hexani pentru a da un ulei galben deschis care a fost uscat sub vid pentru a da un solid galben pal care a fost combinat cu filtratul solid anterior pentru a da 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (9,95 g, 98%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,48 (s, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 4H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,51 (dt, J = 10,7, 1,5 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 419,19138, găsit 420,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,58 min (Metodă LC E).

Etapa 5: Acid 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic



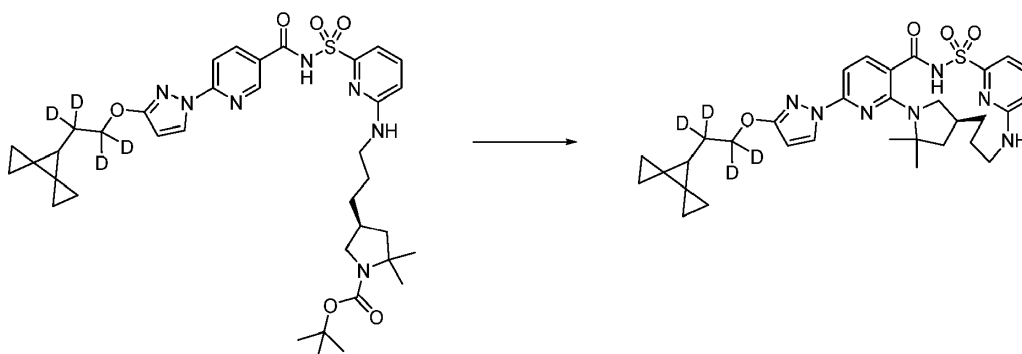
2-Cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (13,15 g, 31,31 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (250 mL). La amestec s-a adăugat încet acid trifluoroacetic (50 mL, 649,0 mmol) și amestecul a fost ținut agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă la un solid, care a fost apoi suspendat în dietil eter și filtrat (2X) conducând la un solid care a fost recristalizat din diclorometan și colectat prin filtrare pentru a da un solid alb (recolta 1). Produsul a rămas în diclorometanul filtrat care a fost evaporat dând un solid alburui care a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu 5N hidroxid de sodiu (2X), apoi cu 1N acid clorhidric (1X), apoi uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost cromatografiat pe o coloană C_{18} cu fază inversă de 150 g încărcată cu dimetil sulfoxid și eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând (după combinația cu solidul recoltat filtrat 1) acidul 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi) pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (9,05 g, 79%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 13,61 (s, 1H), 8,53 - 8,28 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 1,46 (s, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 4H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,53 - 0,45 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 363,12878, găsit 364,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,45 min (Metodă LC G).

Etapă 6: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5497 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (110 mg, 0,6784 mmol) (recristalizat din tetrahidrofuran) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (240 mg, 0,5818 mmol) ca soluție în tetrahidrofuran (500 μ L) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (250 μ L, 1,672 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 18 ore la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu apă și acetat de etil apoi s-a adăugat acid clorhidric (600 μ L de 6 M, 3,600 mmol) (stratul apos a fost apoi cu pH = 1). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (1X) și saramură (1X) apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat la o spumă albă care a fost purificată pe o coloană C₁₈ cu fază inveră eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (190 mg, 46%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 757,33264, găsit 758,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC G).

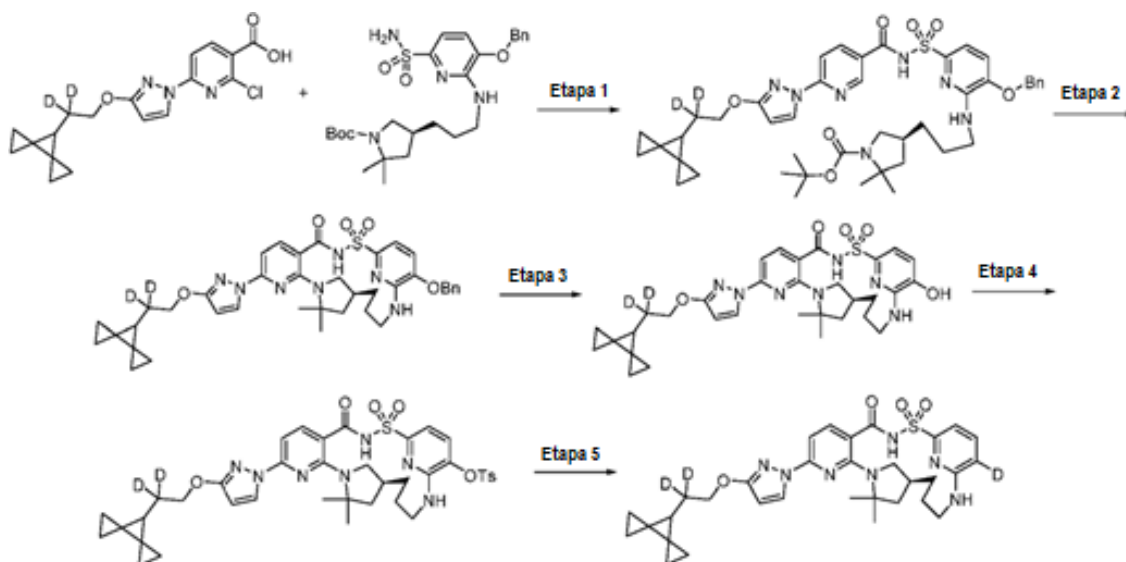
Etapă 7: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 299)



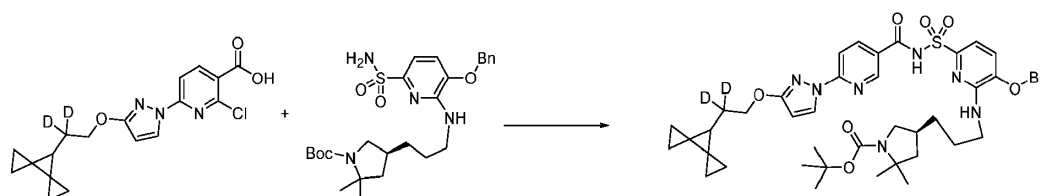
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (160 mg, 0,2110 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (525 μ L, 6,814 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-au adăugat 25 mL de toluen și s-au îndepărtat prin evaporare rotativă. S-au adăugat din nou adăugat 25 mL de toluen și au fost îndepărtați prin evaporare rotativă apoi a fost uscat sub vid peste noapte dând un reziduu care a fost combinat cu carbonat de potasiu (205 mg, 1,483 mmol), site moleculare de 3 Å și NMP (9,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la

155°C și agitată timp de 5 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu apă (2 × 20 mL), urmată de saramură. Stratul organic a fost spălat suplimentar cu apă, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat pe o coloană C₁₈ cu fază inversă coloană eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând material care a fost apoi supus la cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan pentru a da ca un solid alburiu, (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 299) (79,04 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60 (s, 5H), 1,55 (s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,30 (dt, J = 23,8, 11,4 Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 4H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,53 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 621,3035, găsit 622,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,87 min (Metodă LC G).

Exemplul 103: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 298)



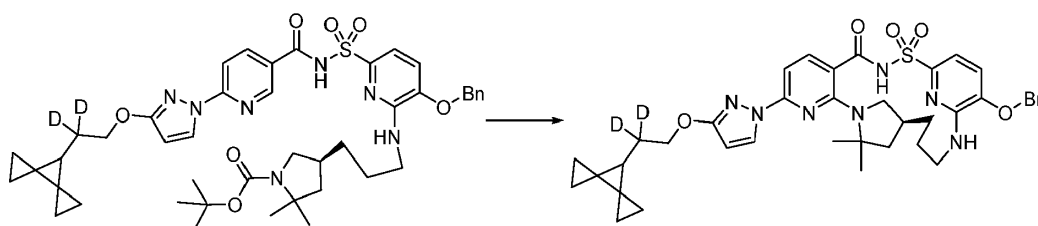
Etapa 1: (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,5 g, 4,146 mmol) și carbonil diimidazolul (831 mg, 5,125 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran, spălat cu eter rece și uscat pe vid înaintat) au fost combinate în tetrahidrofuran (10 mL) și agitate timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat (4S)-4-[3-[(3-benziloxi-6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,5 g, 2,892 mmol) urmat de 1,8-

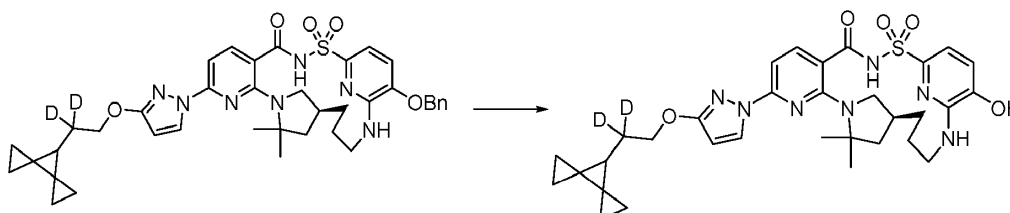
diazabicciclo[5,4,0]undec-7-enă (3,2 mL, 21,40 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,2 g, 62%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 861,36194, găsit 862,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,76 min (Metodă LC L).

Etapa 2: (14S)-20-(Benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



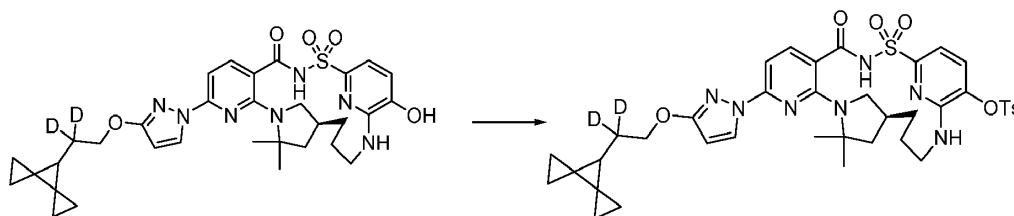
O soluție de (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(2,2-dideuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (2,2 g, 2,551 mmol) în diclorometan (16 mL) și acid trifluoroacetic (4 mL, 52,27 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Solvenții reacției au fost îndepărtați prin evaporare. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 mL) și stratul organic a fost colectat și solventul a fost îndepărtat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (50 mL) și uscat în cuptor, au fost adăugate MS de 4 Å și amestecul a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (1,2 g, 7,900 mmol) și carbonat de potasiu (1,1 g, 7,959 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și filtrat prin Celite și spălat cu acetat de etil și s-a adăugat soluție saturată de clorură de amoniu. Amestecul a fost separat și stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate, au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14S)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (1,26 g, 68%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,99 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,35 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,62 (t, J = 3,2 Hz, 11H), 1,48 (s, 1H), 0,85 (q, J = 2,5 Hz, 4H), 0,71 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,43 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 725,3328, găsit 726,45 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,7 min (Metodă LC L).

Etapa 3: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



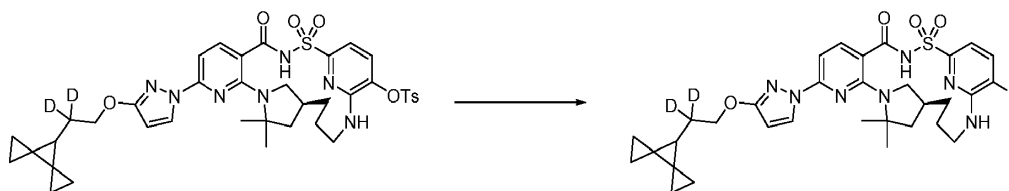
La o soluție agitată de (14S)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il} (2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (500 mg, 0,6888 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 155 mg, 0,1456 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub un balon de hidrogen timp de 2 ore la temperatura ambiantă și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (156 mg, 36%) ca solid maro deschis. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,6, 7,9 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,07 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,99 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 9H), 1,45 (s, 1H), 1,24 (q, J = 11,7 Hz, 1H), 0,87 - 0,79 (m, 4H), 0,69 - 0,59 (m, 2H), 0,56 - 0,43 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,2859, găsit 636,39 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 0,54 min (Metodă LC L).

Etapă 4: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat



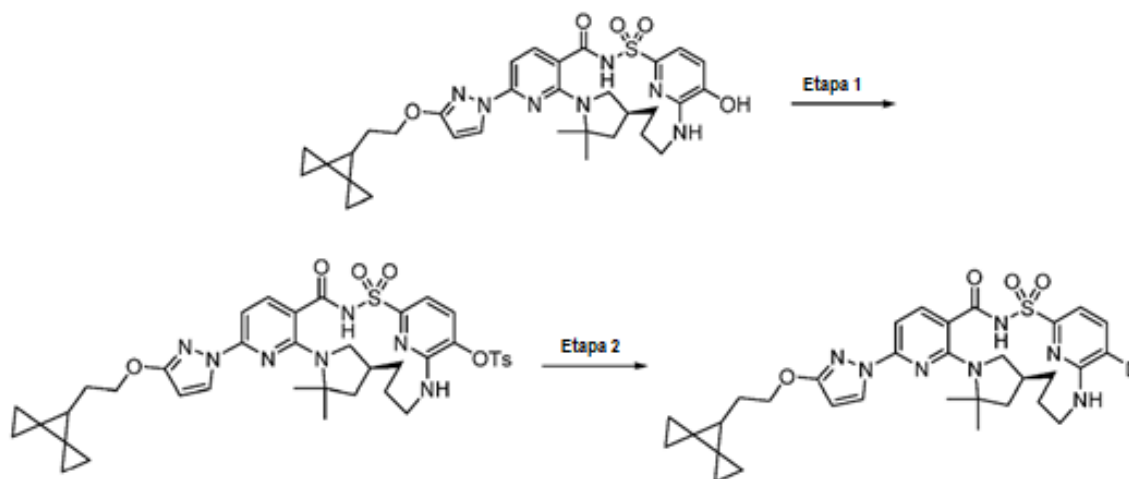
La o soluție agitată de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,07864 mmol) în diclorometan anhidru (2 mL) s-au adăugat clorură de 4-metilbenzensulfonil (17,8 mg, 0,09337 mmol), trietilamină (30 μL , 0,2152 mmol) și o cantitate catalitică de *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (2,7 mg, 0,02210 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extrasă cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (36 mg, 58%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,79 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,50 (p, J = 1,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,3 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 - 1,32 (m, 4H), 0,88 - 0,76 (m, 4H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,54 - 0,40 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 789,29474, găsit 690,18 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 0,67 min (Metodă LC L).

Etapă 5: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 298)

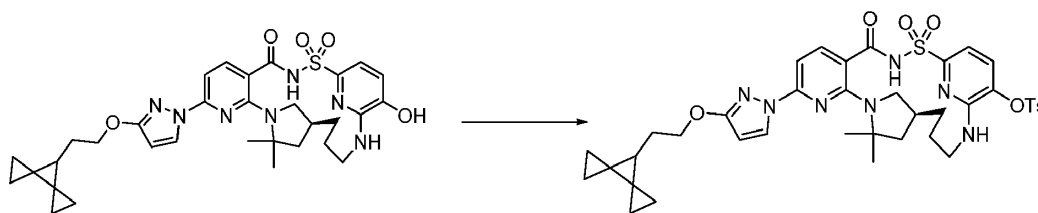


O soluție de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}(2,2-dideuterio)etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (70 mg, 0,088 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (2 mL) a fost purjată cu azot timp de 5 min utilizând un balon. Apoi, s-au adăugat dicloronichel;trifenilfosfan (15 mg, 0,023 mmol) și triciclohexilfosfan (18 mg, 0,064 mmol). Soluția verde rezultată a fost agitată timp de 5 min sub atmosferă de azot și s-a adăugat tetradeuterioboranidă (sare de sodiu) (50 mg, 1,195 mmol) într-o porție. Amestecul maro roșcat închis rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-au adăugat suplimentar dicloronichel;trifenilfosfan (15 mg, 0,023 mmol), triciclohexilfosfan (18 mg, 0,064 mmol) și tetradeuterioboranidă (sare de sodiu) (50 mg, 1,195 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, extras cu acetat de etil, stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și evaporat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2,2-dideuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 298) (22,8 mg, 41%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60 (s, 5H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,31 (q, J = 12,6, 12,2 Hz, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 5H), 0,68 - 0,62 (m, 2H), 0,53 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 620,29, găsit 621,24 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,3 min (Metodă LC J).

Exemplul 104: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 300)

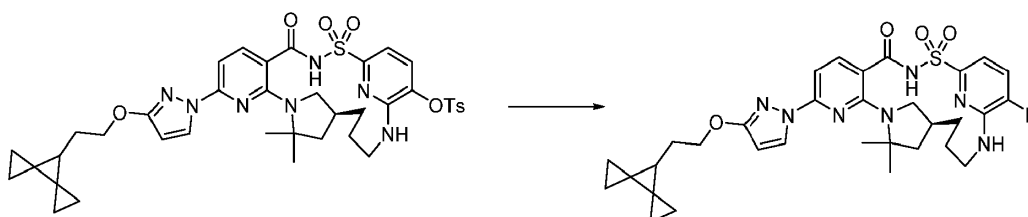


Etapa 1: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat



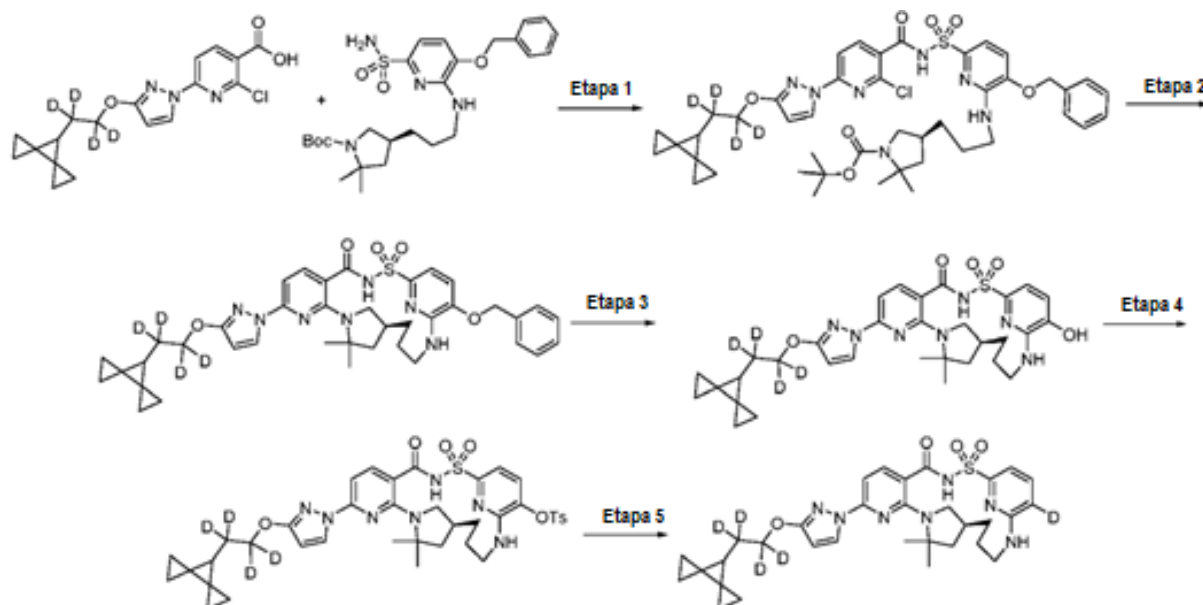
La o soluție agitată de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (150 mg, 0,2367 mmol) în diclorometan anhidru (3,000 mL) s-a adăugat clorură de 4-metilbenzensulfonil (58 mg, 0,3042 mmol), trietilamină (80 μ L, 0,5740 mmol) și o cantitate catalitică de *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (10 mg, 0,08185 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexaen-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (120 mg, 51%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 787,28217, găsit 788,42 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,39 min (Metodă LC J).

Etapa 2: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 300)

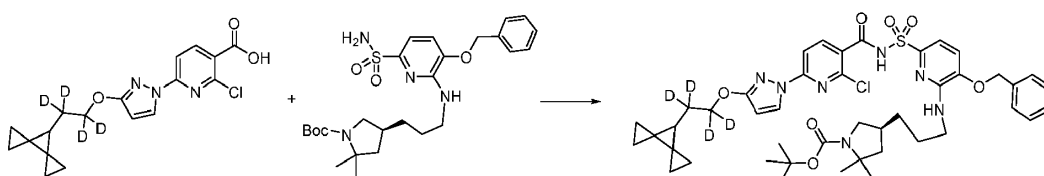


O soluție de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (120 mg, 0,1523 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (1 mL) a fost purjată cu azot timp de 5 min utilizând un balon. Apoi, s-au adăugat dicloronichel;trifenil-fosfan (30 mg, 0,04586 mmol) și triciclohexilfosfan (34 mg, 0,1212 mmol). Soluția verde rezultată a fost agitată timp de 5 min sub atmosferă de azot și s-a adăugat tetradeuterioboranidă (sare de sodiu) (87 mg, 2,079 mmol) într-o porție. Amestecul maro roșcat închis rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1oră. S-au adăugat suplimentar dicloronichel;trifenilfosfan (30 mg, 0,04586 mmol), triciclohexilfosfan (34 mg, 0,1212 mmol) și tetradeuterioboranidă (sare de sodiu) (87 mg, 2,079 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și evaporat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 300) (35 mg, 37%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,94 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,81 (q, *J* = 6,6 Hz, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,87 - 0,76 (m, 4H), 0,70 - 0,59 (m, 2H), 0,50 (dd, *J* = 8,0, 4,3 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 618,2847, găsit 619,25 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,28 min (Metodă LC J).

Exemplul 105: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 301)

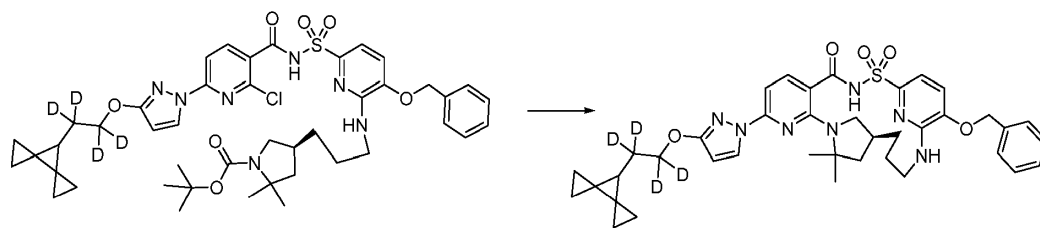


Etapa 1: (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro [2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



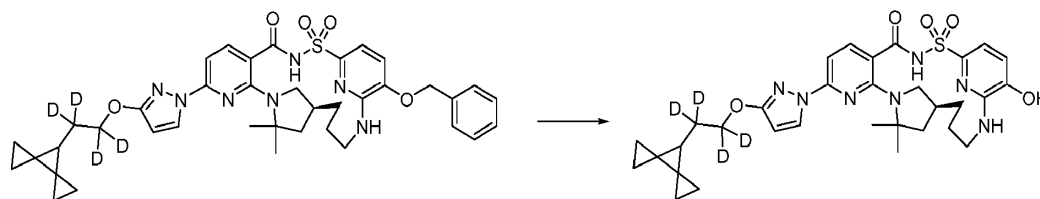
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (500 mg, 1,374 mmol) în tetrahidrofuran uscat (5 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (207 mg, 1,277 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (410 mg, 0,7905 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (600 μL, 4,012 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat (sulfat de magneziu), filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (436 mg, 37%) ca un solid alburii spumos. ESI-MS *m/z* calc. 863,3745, găsit 864,47 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,74 min (Metodă LC L).

Etapa 2: (14S)-20-(Benziloxi)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă



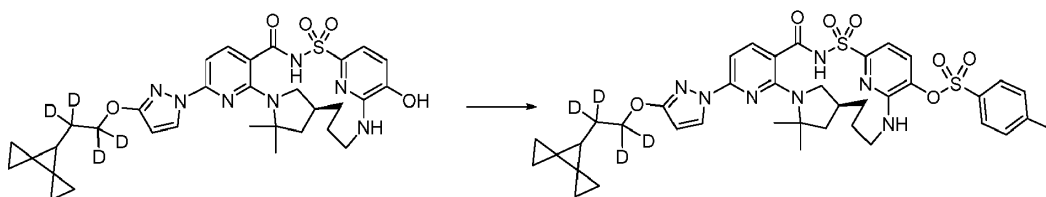
O soluție de (4S)-4-[3-[[3-benziloxi-6-[[2-cloro-6-[3-(1,1,2,2-tetradeuterio-2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (436 mg, 0,5043 mmol) în acid trifluoroacetic (400 μ L, 5,192 mmol) și diclorometan (1,6 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporati și reziduul rezultat a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 mL) și stratul organic a fost colectat și solventul a fost îndepărtat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și uscat în cuptor, au fost adăugate MS de 4 Å și amestecul rezultat a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-a adăugat carbonat de potasiu (231 mg, 1,671 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min. (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22), 5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (184 mg, 44%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,96 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,19 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,10 (dd, J = 12,2, 8,2 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (br s, 4H), 1,25 (s, 1H), 0,85 (q, J = 2,5 Hz, 4H), 0,69 - 0,61 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 727,3454, găsit 728,47 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC J).

Etapă 3: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă



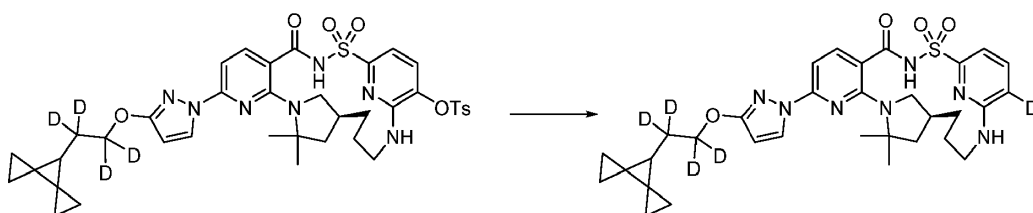
La o soluție agitată de (14S)-20-(benziloxi)-8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (184 mg, 0,2528 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat 10% paladiu pe carbon (umed, Degussa, 27 mg, 0,02537 mmol) sub azot. Amestecul eterogen a fost agitat sub hidrogen (din balon) timp de aproximativ 2 ore la temperatura ambiantă și amestecul de reacție eterogen negru a fost filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da (14S)-8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18, 23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (160 mg, 83%) ca solid maro deschis. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,65 (d, J = 34,6 Hz, 9H), 1,55 (s, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 4H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 637,29846, găsit 638,33 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC J).

Etapă 4: (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexaen-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat



La o soluție agitată de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20-hidroxi-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (160 mg, 0,2107 mmol) în diclorometan anhidru (2 mL) s-a adăugat clorură de 4-metilbenzensulfonil (45 mg, 0,2360 mmol), trietilamină (60 μ L, 0,4305 mmol) și o cantitate catalitică de *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (6 mg, 0,04911 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexaen-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (147 mg, 88%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,96 (tt, J = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,79 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 1,52 (s, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,34 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 0,76 (t, J = 3,5 Hz, 4H), 0,57 (dd, J = 8,1, 4,4 Hz, 2H), 0,43 (d, J = 9,2 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 791,3073, găsit 792,17 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC L).

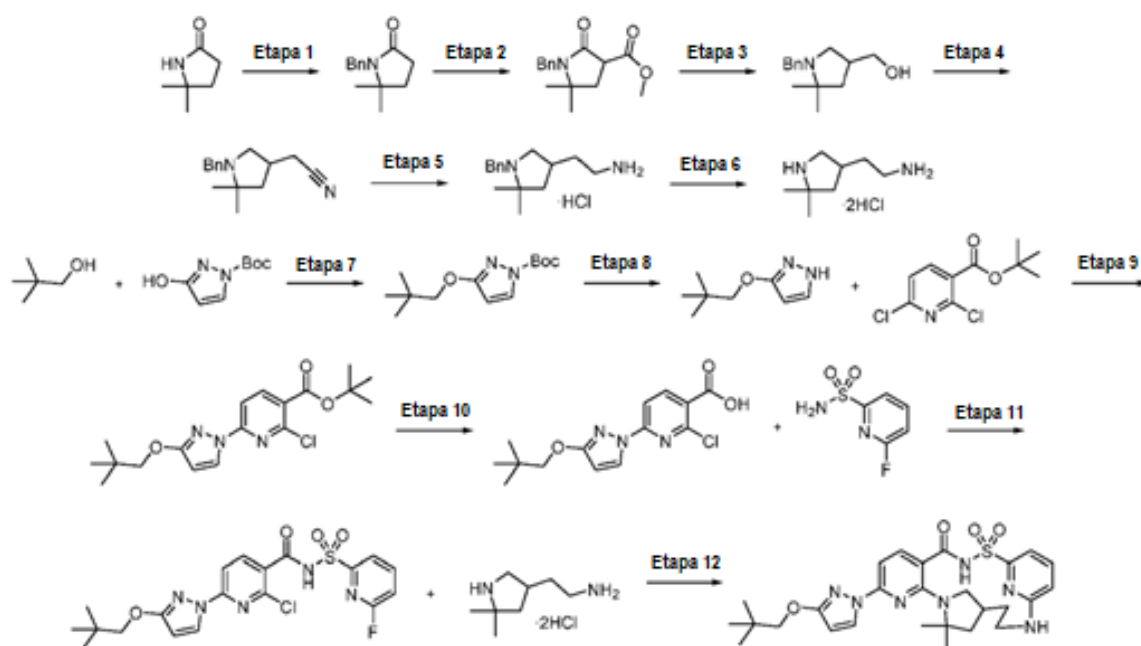
Etapă 5: (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 301)



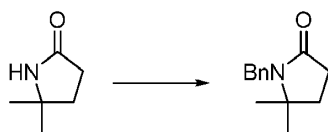
O soluție de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexaen-20-il 4-metilbenzen-1-sulfonat (145 mg, 0,1831 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (2 mL) a fost purjată cu azot timp de 5 min utilizând un balon. Apoi, s-au adăugat dicloronichel;trifenil-fosfan (42 mg, 0,06420 mmol) și triciclohexilfosfan (46 mg, 0,1640 mmol). Soluția verde rezultată a fost agitată timp de 5 min sub atmosferă de azot și s-a adăugat tetradeterioborandă (sare de sodiu) (108 mg, 2,580 mmol) într-o porție. Amestecul maro roșcat închis rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-au adăugat suplimentar dicloronichel;trifenilfosfan (42 mg, 0,06420 mmol), triciclohexilfosfan (46 mg, 0,1640 mmol) și tetradeterioborandă (sare de sodiu) (108 mg, 2,580 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub azot peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, extras cu acetat de etil, uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și evaporat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă

B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-1,1,2,2-tetradeuterio-etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil(20-deuterio)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 301) (26,9 mg, 24%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,20 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 0,97 - 0,90 (m, 4H), 0,76 - 0,72 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 622,3098, găsit 623,26 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,3 min (Metodă LC J).

Exemplul 106: Preparare de 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil -17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10, 12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 1)

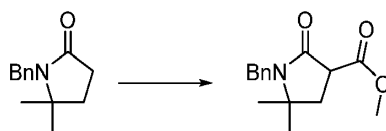


Etapa 1: 1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-2-onă



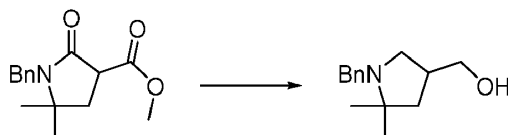
5,5-Dimetilpirolidin-2-ona (19,6 g, 0,174 mol) a fost dizolvată în *N,N*-dimetilformamidă (100 ml) și răcită la 0°C urmată de adăugarea lentă de NaH (10,4 g, 0,261 mol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min, timp după care s-a adăugat clorură de benzil (22 mL, 0,19 mol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 21°C într-o perioadă de 16 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de NH₄Cl apoasă saturată, urmată de adăugarea de acetat de etil. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin filtrare rapidă pe tampon de siliciu (20% acetat de etil în heptani) dând 1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-2-onă pură (30 g, 85%) ca ulei incolor. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (m, 5H); 4,4 (s, 2H); 2,42 (t, 2H); 1,9 (t, 2H); 1,1 (s, 6H).

Etapa 2: 1-Benzil-5,5-dimetil-2-oxopirolidin-3-carboxilat



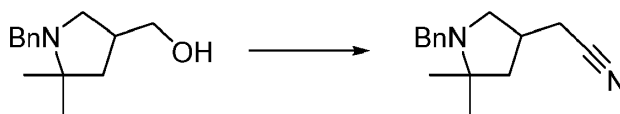
Diizopropil amina (27,6 ml, 197 mmol) a fost dizolvată în tetrahidrofuran (200 mL) sub atmosferă de azot și răcită la -78°C . S-a adăugat în picătură *n*-BuLi (79 mL, 197 mmol, 2,5 M soluție în hexani) și agitarea a continuat timp de 90 min suplimentare în timp ce a fost lăsată să se încălzească la -20°C . Amestecul de reacție a fost răcit din nou la -78°C și s-a adăugat 1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-2-onă (20 g, 98,4 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran (20 mL) în timp ce s-a menținut temperatura sub -78°C . Agitarea a continuat timp de 1 oră suplimentară, moment în care temperatura a fost corectată la -80°C și s-a adăugat dimetil carbonat (17,4 mL, 206,6 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la -20°C . S-a adăugat încet apă (20 mL) urmată de adăugarea de 4 N acid clorhidric apos (20 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2×20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. S-a obținut 1-benzil-5,5-dimetil-2-oxopirolidin-3-carboxilat de metil pur (7,8 g, 30%) ca ulei galben după purificarea cromatografică cu gel de siliciu (40% acetat de etil în heptani). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): d 7,3 (m, 5H); 4,4 (dd, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,6 (t, 1H); 2,2 (m, 2H); 1,2 (s, 3H); 1,1 (s, 3H).

Etapă 3: 2-(1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)acetonitril

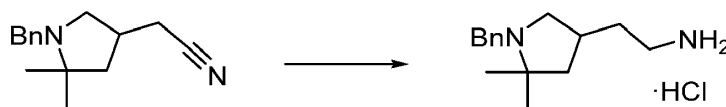


Hidrua de litiu aluminu (4,2 g, 110,4 mmol) a fost suspendată în tetrahidrofuran (100 mL) și răcită la 0°C urmată de adăugarea în picătură de 1-benzil-5,5-dimetil-2-oxopirolidin-3-carboxilat de metil (7,8 g, 29,8 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran (20 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20°C într-o perioadă de 16 ore, stins cu apă și extras cu acetat de etil (3×30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. (1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)metanolul brut (6,6 g, cant.) a fost utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): d 7,3 (m, 5H); 3,8 (d, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,2 (d, 1H); 2,8 (bs, 1H); 2,6 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,3 (s, 3H); 1,03 (s, 3H).

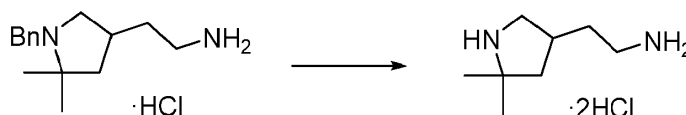
Etapă 4: 2-(1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)acetonitril



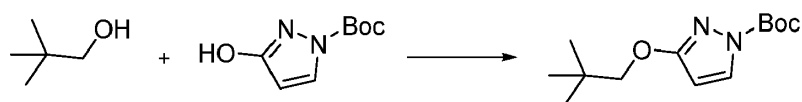
(1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)metanolul (5 g, 22,8 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (60 mL) și răcit la -23°C , urmat de adăugarea de Et_3N (4,74 mL, 34,2 mmol) și MsCl (2,1 mL, 27,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 15 min apoi baia de răcire a fost îndepărtată și agitarea a continuat timp de 30 min suplimentare. S-a adăugat apă, urmată de acetat de etil. Straturile au fost separate și stratul apos a fost spălat cu acetat de etil (2×30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost dizolvat suplimentar în dimetil sulfoxid (40 mL) și s-a adăugat cianură de sodiu (1,7 g, 34,2 mmol). Reziduul a fost agitat la 60°C timp de 5 ore, după care s-a adăugat o altă cantitate de cianură de sodiu (770 mg) și agitarea a continuat timp de alte 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, s-a adăugat apă urmată de acetat de etil. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2×20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. S-a obținut 2-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)acetonitril pur (3 g, 58%) ca ulei galben după purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (30% acetat de etil în heptani). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): d 7,3 (m, 5H); 3,7 (d, 1H); 3,4 (d, 1H); 2,78 (t, 1H); 2,4 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 1,6 (m, 2H); 1,2 (s, 3H); 1,05 (s, 3H).

Etapă 5: Clorhidrat de 2-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)etan-1-amină

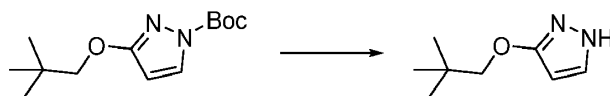
Hidrura de litiu aluminii (1,25 g, 32,8 mmol) a fost suspendată în tetrahidrofuran (30 mL) și răcită la 0°C urmată de adăugarea lentă de 2-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)acetonitril (3 g, 13,1 mmol) dizolvat în tetrahidrofuran (5 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20°C într-o perioadă de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (20 mL) și 15% hidroxid de sodiu apos (10 mL). Precipitatul rezultat a fost filtrat pe tampon de Celite. Turta de filtru a fost spălată cu acetat de etil și straturile au fost separate. Stratul organic conținând amina brută a fost concentrat și reziduul a fost tratat cu 4 N acid clorhidric în dioxan apoi evaporat, dând clorhidrat pur de 2-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)etan-1-amină (3,8 g, 98%) ca solid gălbui. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ 7,4 (m, 5H); 4,4 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,4 și 3,0 (m, 1H); 2,8 (m, 2H); 2,6 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 1,6 (m, 1H); 1,42 (s, 3H); 1,3 (s, 3H).

Etapă 6: Diclorhidrat de 2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etan-1-amină

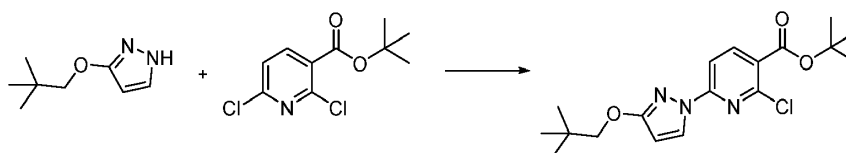
La o soluție de clorhidrat de 2-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)etan-1-amină (1 g, 3,720 mmol) în metanol (10 mL) s-au adăugat hidroxid de paladiu (653,0 mg, 0,9300 mmol) și acid clorhidric (155,0 μL de 6 M, 0,9300 mmol). Flaconul de reacție a fost evacuat și stropit cu H_2 utilizând un balon cu un adaptor tridirecțional și acest lucru s-a repetat de 3 ori. S-a agitat sub atm de H_2 la temperatura camerei timp de 48 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un pat de Celite și patul a fost spălat cu metanol. Filtratele au fost evaporate pentru a da diclorhidratul de 2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etanamină (557 mg, 70%). ESI-MS m/z calc. 142,147, găsit 143,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,09 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil

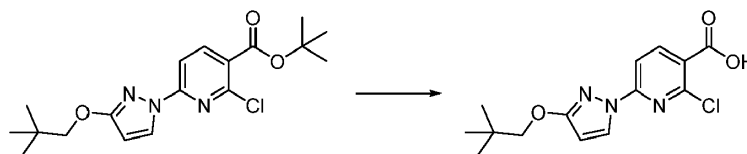
La 3-hidroxipirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (40 g, 217,2 mmol) în tetrahidrofuran (480,0 mL) sub azot s-au adăugat 2,2-dimetilpropan-1-ol (21,06 g, 238,9 mmol) și trifenilfosfină (62,66 g, 55,35 mmol). La amestec s-a adăugat DIAD (48,31 g, 47,04 mmol) în picături permițând ca amestecul să se exotermizeze gradual până la 45°C. După adăugare, amestecul a fost încălzit la 50°C timp de 5 ore. Amestecul a fost apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu 200 mL de acetat de etil și faza organică a fost spălată cu 500 mL de 1N hidroxid de sodiu, 500 mL de saramură, uscată pe sulfat de magneziu, filtrată pe Celite și concentrată *in vid* până la un volum de aproximativ 300 mL. Cristalizarea oxidului de trifenilfosfină a început și suspensia roșu deschis a fost lăsată să stea peste noapte. Suspensia a fost filtrată utilizând un mediu fritat și a fost spălată 3X cu 100 mL de 50% acetat de etil/hexani. Filtratul a fost concentrat *in vid*. Uleiul roz brut a fost diluat cu diclorometan și cromatografiat pe o coloană de 750 g cu gel de siliciu eluând cu gradient 0 - 25% acetat de etil/hexani. Frațiunile impure colectate au fost recromatografiate pe o coloana de 330g cu gel de siliciu eluând cu 0 - 25% acetat de etil/hexani. Frațiunile pure din ambele coloane au fost combinate și concentrate dând 3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (45,8 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,83 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 9H), 1,01 (d, $J = 2,7$ Hz, 9H). ESI-MS m/z calc. 254,16304, găsit 199,1 ($\text{M}+1$ - $t\text{Bu}$) $^+$; Timp de retenție: 1,89 min (Metodă LC B).

Etape 8: 3-(2,2-Dimetilpropoxi)-1H-pirazol

La 3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-carboxilat de *terț*-butil (111 g, 436,4 mmol) în diclorometan (450 mL) și metanol (450 mL) s-a adăugat acid clorhidric (330 mL de 4 M în dioxan, 1,320 mol) (exotermă graduală la -35°C) și amestecul a fost agitat la 45°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost diluat cu MTBE (900 mL) și spălat cu hidroxid de sodiu (650 mL de 2 M, 1,300 mol). Faza apoasă a fost extrasă cu 500 mL de MTBE și fazele organice combinate au fost spălate cu 800 mL de saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând ca un solid alburui, 3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol (65 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 0,96 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 154,11061, găsit 155,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,48 min (Metodă LC D).

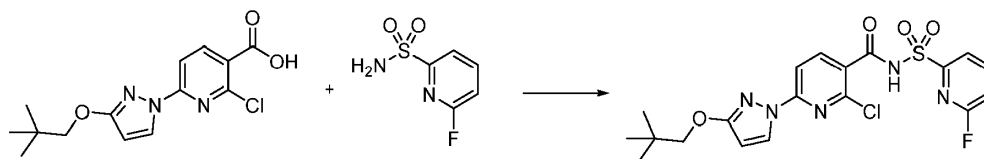
Etape 9: 2-Cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *terț*-butil

La 2,6-dicloropiridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (12,75 g, 51,39 mmol) și 3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol (7,925 g, 51,39 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (95,10 mL) s-au adăugat sub azot carbonat de potasiu (9,232 g, 66,80 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (864,6 mg, 7,708 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 18 ore. Suspensia cremă fină a fost diluat cu apă (95,10 mL) ceea ce a condus la precipitarea unei gume care a început să se solidifice. Amestecul a fost lăsat să stea și o soluție clară s-a decantat din solidul lipicios. Solidul a fost diluat cu 200 mL de apă și 25 mL de alcool izopropilic. Amestecul a fost încălzit până când soluția a devenit omogenă. Amestecul a fost lăsat să se răcească și apoi a fost plasată într-o baie cu gheață rezultând un semisolid de culoare crem. Solidul a fost colectat utilizând un mediu fritat și spălat 3X cu 10 mL de apă. Solidul a fost uscat în aer timp de 18 ore furnizând 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (18 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 365,1506, găsit 366,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,53 min (Metodă LC D).

Etape 10: Acid 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic

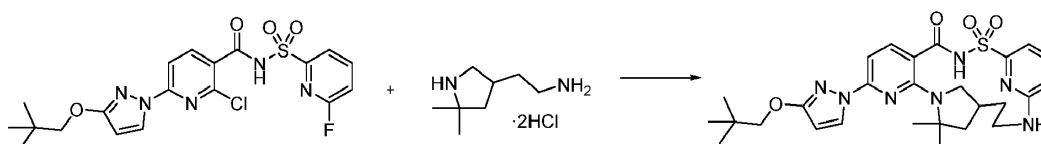
La 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *terț*-butil (18 g, 49,20 mmol) în alcool izopropilic (90,00 mL) s-a adăugat acid clorhidric apos (41,00 mL de 6 M, 246,0 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 90 min (temperatura băii de ulei = 100°C). Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost diluat cu apă (90,00 mL). Suspensia a fost puțin răcită cu o baie de apă cu gheață și precipitatul a fost colectat utilizând un mediu fritat. Precipitatul a fost spălat 3X cu 10 mL de apă și uscat *in vid* la 45°C timp de 2 zile dând acidul 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (12,72 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 13,62 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,01 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 309,088, găsit 310,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,61 min (Metodă LC D).

Etapă 11: 2-Cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil) sulfonil]piridin-3-carboxamidă



O fiolă de 40 mL a fost încărcată sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (1,0 g, 3,228 mmol) și carbonil diimidazol (785,1 mg, 4,842 mmol). S-a adăugat *N,N*-dimetilformamidă (9,615 mL) și amestecul a fost agitat la 45°C sub azot timp de 1 oră. Într-o fiolă separată de 40 mL, o soluție de 6-fluoro-2-piridinsulfonamidă (682,5 mg, 3,874 mmol) a fost dizolvată sub azot în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (9,615 mL). S-a adăugat în porții hidruură de sodiu (154,9 mg, 3,874 mmol) (suspensie uleioasă 60%) și amestecul a fost agitat sub azot până când evoluția gazului s-a oprit. Fiola a fost acoperită și a fost agitată la 45°C timp de 45 min. Cele două amestecuri au fost combinate și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. S-au adăugat apă și gheață. S-a adăugat acid clorhidric concentrat în picătură până când a persistat un precipitat alb, apoi s-au spălat cu acetat de etil (2X) straturile organice combinate, s-au uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un reziduu galben. S-a dizolvat reziduu în acetat de etil și a fost spălat cu 1:1 bicarbonat de sodiu apos saturat/1N hidroxid de sodiu (3X), a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Materialul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a izola ca spumă galben pal, 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil) sulfonil]piridin-3-carboxamida (1,01 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 8,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,00 (s, 9H) ESI-MS *m/z* calc. 467,08304, găsit 468,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC E).

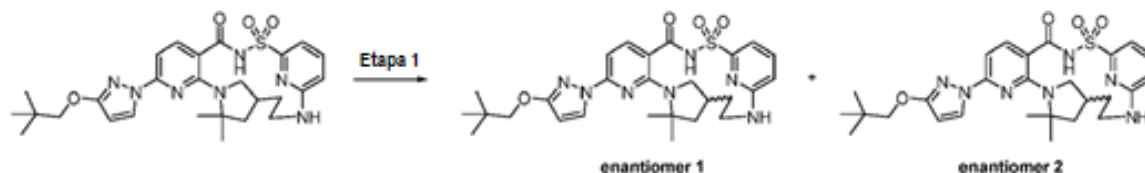
Etapă 12: 11-[3-(2,2-Dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17^Λ-tia-2,8,10, 16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 1)



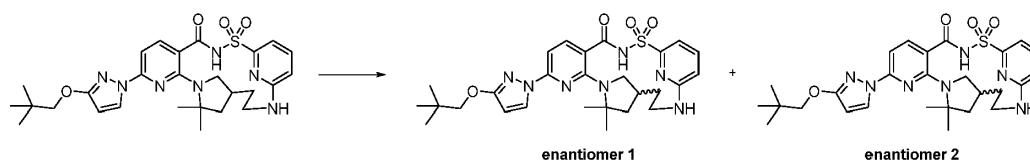
Într-o fiolă de 5 mL au fost combinate 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]piridin-3-carboxamida (330 mg, 0,6065 mmol) în dimetil sulfoxid (2,980 mL), carbonatul de potasiu (419,2 mg, 3,033 mmol) și diclorhidratul de 2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etanamină (108,4 mg, 0,504 mmol). Fiola a fost acoperită și încălzită la 120°C pe o placă fierbinte timp de 20 ore. S-a adăugat suplimentar clorhidrat de 2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etanamină (108,4 mg, 0,504 mmol) și s-a încălzit la 125°C pe o placă fierbinte timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat direct prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10-99 acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da un solid alburu la care s-a adăugat în exces carbonat de potasiu (419,2 mg, 3,033 mmol) și dimetil sulfoxid (2,980 mL) și amestecul a fost încălzit timp de 18 ore la 155°C. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat direct prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10-99 acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da ca regioizomer mai polar, 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17^Λ-tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22), 19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 1) (34,5 mg, 10%) ca solid galben pal. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 30,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,61 (dd, *J* = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,48 - 2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,91 (dd, *J* = 10,8, 5,3 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,50 (s, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 1,19 (dd,

J = 30,9, 7,8 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).ESI-MS m/z calc. 553,24713, găsit 554,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC E).

Exemplul 107: Preparare de 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21), 9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 2) și 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 3)

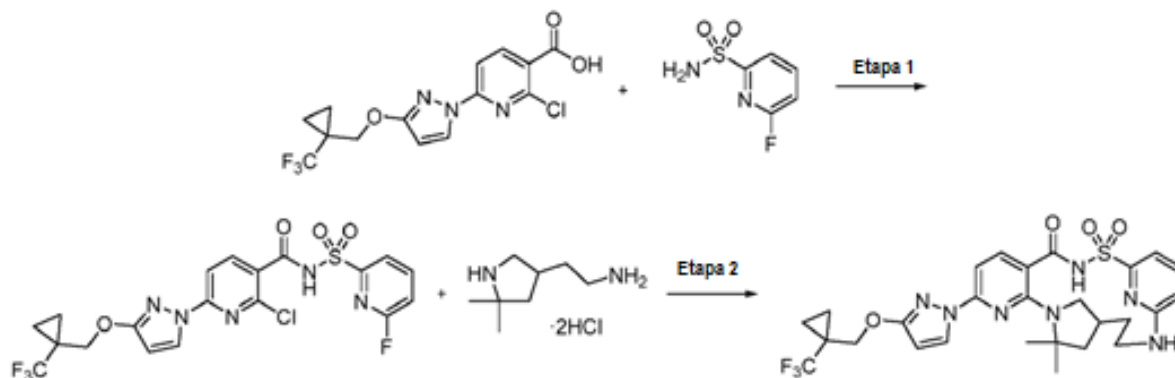


Etapă 1: 11-[3-(2,2-Dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16, 22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 2) și 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 3)

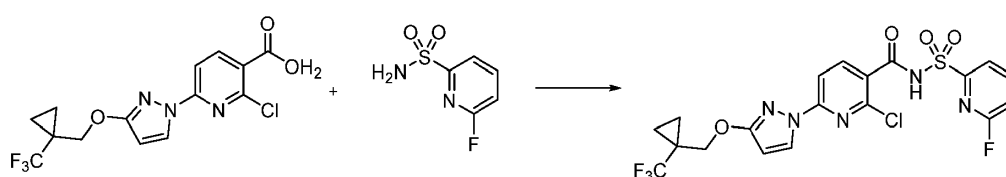


11-[3-(2,2-Dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15, 17,17-trionă racemică (28,4 mg) a fost supusă la purificare SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 28% metanol/72% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15, 17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 2) (4,4 mg, 32%), ESI-MS m/z calc. 553,24713, găsit 554,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC E); și ca al doilea enantiomer care eluează, 11-[3-(2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9(14),10,12, 18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 3) (5,6 mg, 41%), ESI-MS m/z calc. 553,24713, găsit 554,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC E).

Exemplul 108: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo [16,3,1,1(5,8), 0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 4)

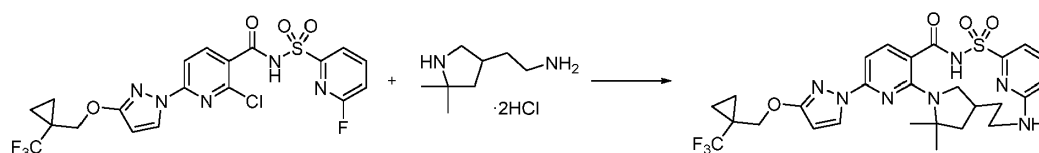


Etapa 1: 2-Cloro-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (3,5 g, 9,386 mmol) și carbonil diimidazol (2,283 g, 14,08 mmol) în dimetilformamidă (32,64 mL) a fost agitată la 60°C timp de 60 min și o soluție separată de 6-fluoro-2-piridineulfonamidă (1,984 g, 11,26 mmol) și hidrură de sodiu (450,4 mg, 11,26 mmol) în dimetilformamidă (32,64 mL) a fost agitată la 45°C timp de 45 min. Cele două soluții au fost combinate și agitate la 60°C timp de 1 oră. Au fost răcite la temperatura camerei și turnate în apă. S-a adăugat acid clorhidric concentrat în picătură până când a persistat un precipitat alb, apoi s-au spălat cu acetat de etil (2X) straturile organice combinate, au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un solid alb. Au fost dizolvate în acetat de etil și spălate cu 1:1 bicarbonat de sodiu apos saturat/1N hidroxid de sodiu (3X), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la o spumă alburie. Au fost suspendate în eter și s-a îndepărtat eterul sub presiune redusă. S-a dizolvat reziduul în diclorometan cald minimal, a fost saturat timp de 5 min apoi a fost răcit la 4°C peste noapte. Masa de solid alb a fost filtrată și spălată cu diclorometan. Filtratele au fost reduse la un solid galben, dizolvate în diclorometan cald minimal, și răcite încet la 4°C peste noapte. Masa formată de solid alb a fost filtrată și spălată cu diclorometan dând 2-cloro-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (3,339 g, 62%). ESI-MS m/z calc. 519,86, găsit 520,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC B).

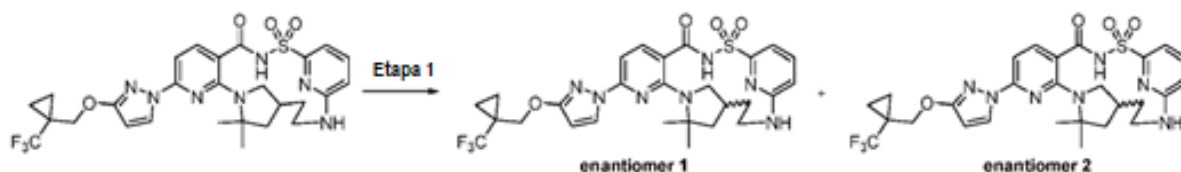
Etapa 2: 7,7-Dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17^h-tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 4)



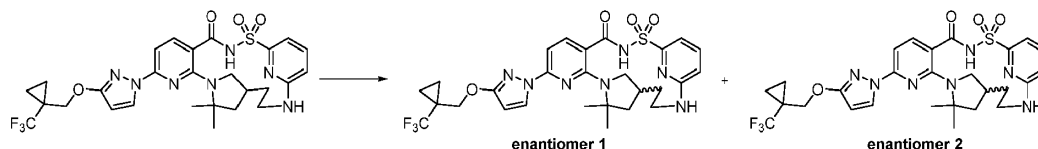
Într-o fiolă de 5 mL au fost combinate 2-cloro-N-[(6-fluoro-2-piridil)sulfonil]-6-[3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (400 mg, 0,7310 mmol) în dimetil sulfoxid (3,040 mL) urmată de carbonatul de potasiu (505,1 mg, 3,655 mmol) și diclorhidratul de 2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etanamină (137,2 mg, 0,64 mmol). Fiola a fost acoperită și încălzită la 75°C pe o placă fierbinte timp de 92 ore apoi timp de 20 ore la 125°C. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat direct prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10-99 acetonitril-apă + 5

mM acid clorhidric) pentru a da un produs izolat ca solid arămiu, 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 4) (35,2 mg, 9%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 33,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 26,6 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,48 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC E).

Exemplul 109: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 5) și 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 6)

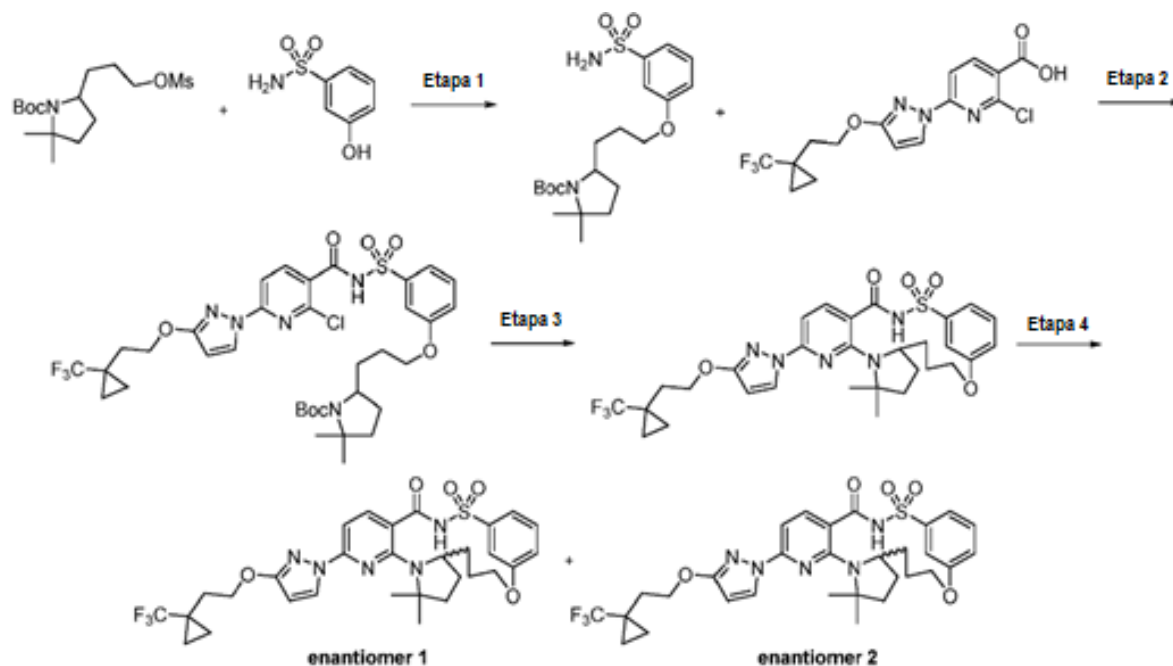


Etapa 1: 7,7-Dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 5) și 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 6)

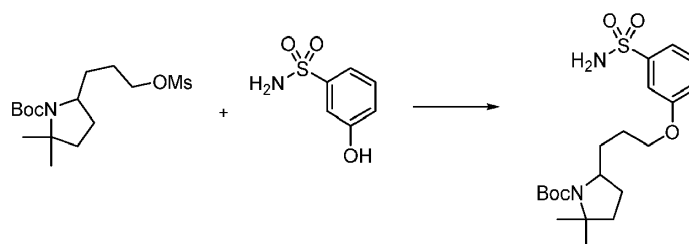


7,7-Dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă racemică (31 mg, 0,05119 mmol) a fost supusă la purificare SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 $\times$ 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 20% metanol/80% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metoxil-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo [16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 5) (11,5 mg, 74%); ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC E), și ca al doilea enantiomer care eluează, 7,7-dimetil-11-(3-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,1(5,8),0(9,14)]tricoza-1(21),9(14),10,12,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 6) (11,4 mg, 72%); ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,2 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC E).

Exemplul 110: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 7) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 8)

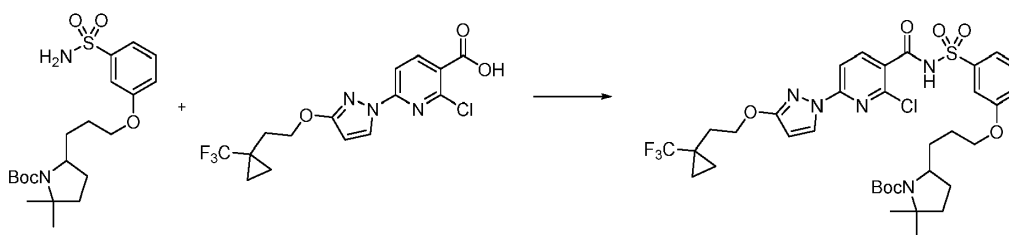


Etapa 1: 2,2-dimetil-5-[3-(3-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



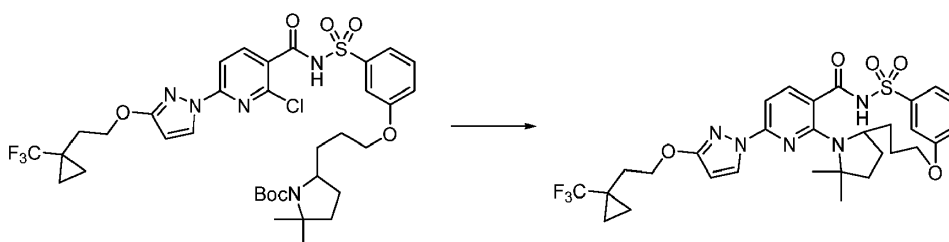
Într-un balon de 50 mL cu fund rotund s-a adăugat 3-hidroxibenzensulfonamidă (510 mg, 2,945 mmol) și *N,N*-dimetilformamidă (10,20 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de potasiu (1,425 g, 10,31 mmol) și 2,2-dimetil-5-(3-metilsulfoniloxipropil) pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,017 g, 3,033 mmol) la temperatura camerei și au fost agitate la temperatura camerei timp de 3 ore apoi încălzite la 50°C peste noapte. Au fost răcite la temperatura camerei și turnate în apă (100 mL) și extrase cu acetat de etil (2 × 100 mL), straturile organice combinate, spălate cu apă (2 × 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul maro a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca ulei portocaliu deschis, 2,2-dimetil-5-[3-(3-sulfamoilfenoxi) propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (770 mg, 63%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 11,8, 6,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (dd, J = 37,7, 5,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 412,2032, găsit 413,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,81 min (Metodă LC E).

Etapa 2: 5-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



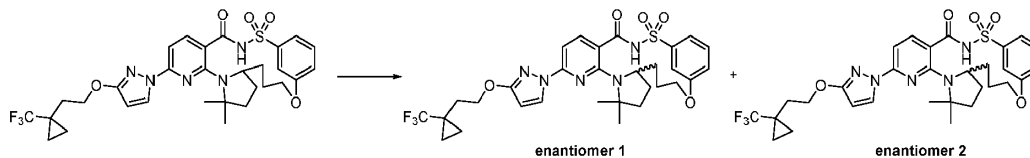
Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (650 mg, 1,730 mmol) și carbonil diimidazol (345 mg, 2,128 mmol). S-a adăugat *N,N*-dimetilformamidă (5,850 mL) și amestecul a fost agitat la 40°C sub azot timp de 1 oră. Într-un flacon separat de 100 mL, 2,2-dimetil-5-[3-(3-sulfamoilfenoxi)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (750 mg, 1,818 mmol) a fost dizolvat sub azot în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (5,850 mL). S-a adăugat în porții NaH (77,0 mg, 1,925 mmol) (suspensie uleioasă 60%) și amestecul a fost agitat sub azot până când evoluția gazului s-a oprit. Fiola a fost acoperită și a fost agitată la temperatura camerei timp de 45 min. Cele două amestecuri au fost combinate și agitate la temperatura camerei timp de 20 ore. Au fost încălzite la 55°C timp de 4 ore suplimentare. S-au adăugat apă și gheață, urmate de acid clorhidric concentrat în picătură până când a persistat un precipitat alb. Amestecul a fost apoi spălat cu acetat de etil, și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură apoi spălate cu 1:1 bicarbonat de sodiu apos saturat/1N hidroxid de sodiu (3X), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate în vid și concentrate. Apoi reziduul a fost dizolvat în 10 mL de diclorometan și a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 65% acetat de etil în hexani pentru a obține ca solid alb, 5-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (450 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) 1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid) δ 8,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,08 (dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,71 (dd, *J* = 25,9, 15,0 Hz, 4H), 1,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (dd, *J* = 7,7, 3,8 Hz, 2H), 0,88 (s, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 769,2524, găsit 770,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC G).

Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6, 8,20,22-hexan-2,2,4-trionă



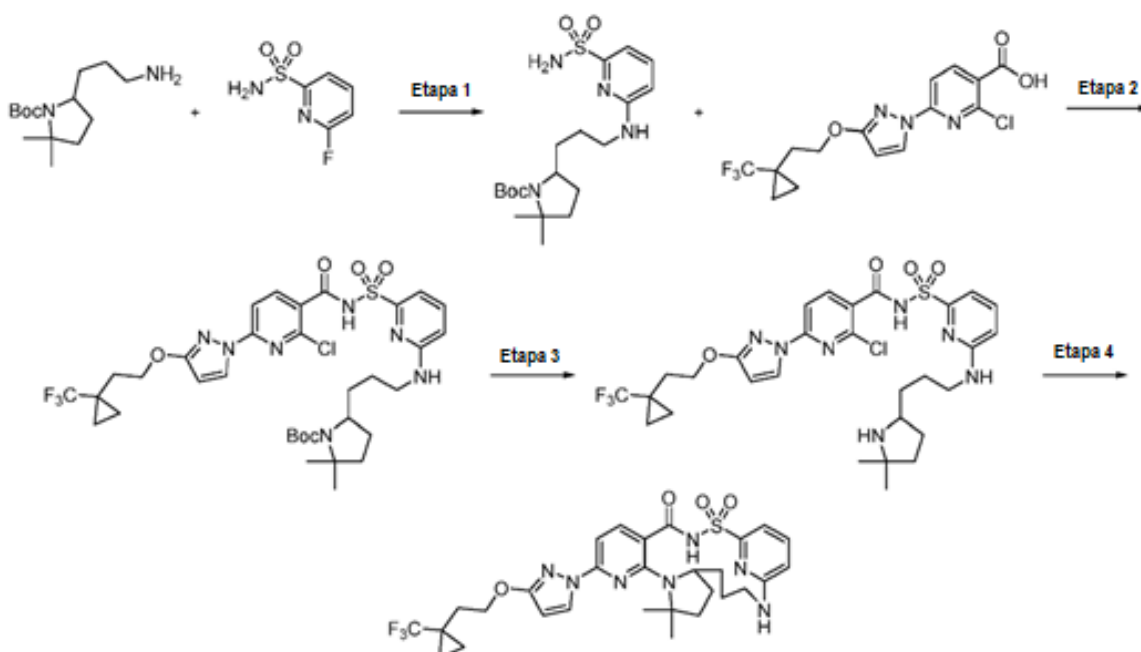
Într-un balon de 50 mL cu fund rotund au fost combinate 5-[3-[3-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]fenoxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (445 mg, 0,5777 mmol) dizolvat în diclorometan (2,225 mL) urmat de adăugarea de acid clorhidric (4M în dioxan) (1,589 mL de 4 M, 6,355 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore. Apoi materialul a fost concentrat sub presiune redusă la sec pentru a da materialul care a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (9 mL) urmat de adăugarea de exces de carbonat de potasiu (1,0 g, 7,236 mmol). Fiola a fost acoperită și încălzit la 150°C pe o placă fierbinte timp de 20 ore. S-a adăugat fluorură de cesiu (131,6 mg, 31,98 μL, 0,8666 mmol) și reacția a fost încălzită până la 170°C timp de 4 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (40-70 acetonitril-apă + 5 mM acid trifluoroacetic) dând ca un solid alburiiu, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (15,3 mg, 4%). ESI-MS *m/z* calc. 633,22327, găsit 634,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,83 min (Metodă LC E).

Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 7) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 8)

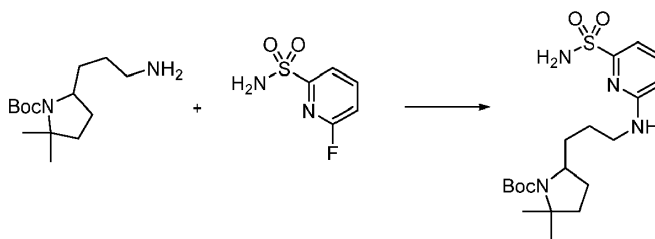


12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă racemică (15,3 mg, 0,02414 mmol) a fost supusă la purificare SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% metanol/82% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, ca un solid alburiu, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 7) (3,4 mg, 44%), ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,84 min (Metodă LC E), și ca al doilea enantiomer care eluează, ca un solid alburiu, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11-triazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 8) (3,4 mg, 44%), ESI-MS m/z calc. 633,22327, găsit 634,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,84 min (Metodă LC E).

Exemplul 111: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 16)

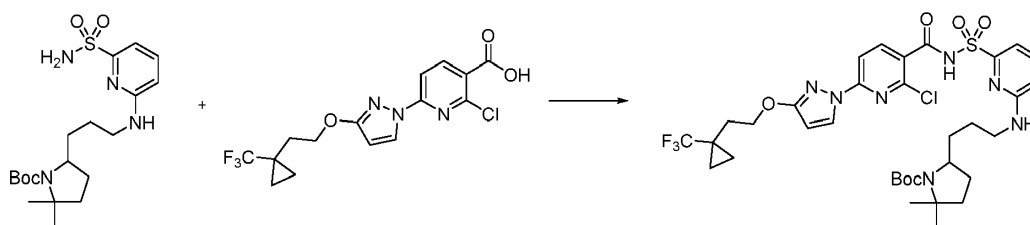


Etapă 1: 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



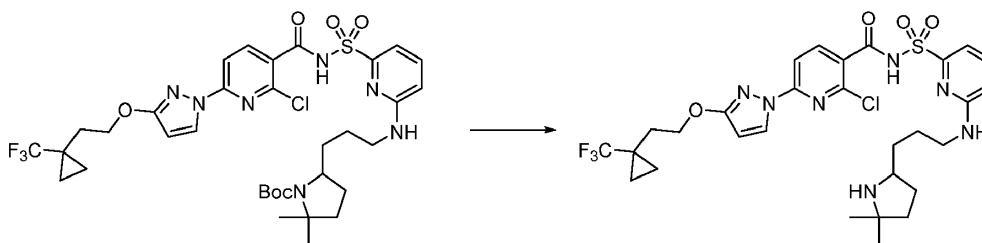
La o fiolă s-a adăugat carbonat de potasiu (495 mg, 3,582 mmol), 5-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (304 mg, 1,19 mmol), 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (208,9 mg, 1,186 mmol), și dimetil sulfoxid (3 mL). Reacția a fost agitată la 80°C peste noapte. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (1% - 99% acetonitril/apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric) dând 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (224,7 mg, 46%) ca spumă albă. ESI-MS *m/z* calc. 412,21442, găsit 413,8 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,94 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un balon cu fund rotund s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (204 mg, 0,5429 mmol), carbonil diimidazol (93 mg, 0,5735 mmol), și tetrahidrofuran (3 mL). Reacția a fost purjată cu azot și plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 45°C timp de 90 min. S-a adăugat 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (224 mg, 0,5430 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (250 μL, 1,672 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (30%- 99% acetonitril/apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric) dând 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (196,5 mg, 47%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 769,2636, găsit 770,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC B).

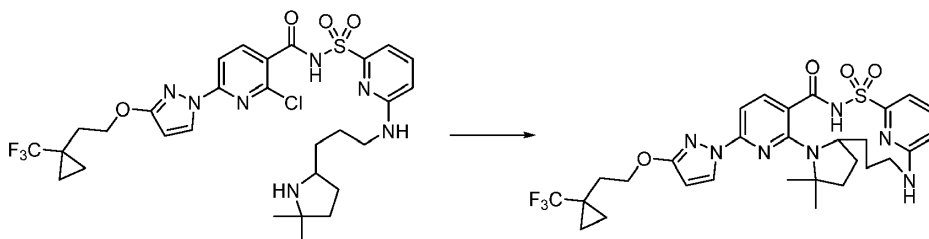
Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



La un balon cu fund rotund s-a adăugat 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (195 mg, 0,2532 mmol) și diclorometan (5 mL). S-a adăugat acid clorhidric (1,3 mL de 4 M în dioxan, 5,200 mmol) în picătură și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost evaporată la sec. Reacția a fost diluată cu 3 M carbonat de potasiu la pH = 10 și extrasă cu acetat de etil de trei ori. Straturile organice combinate au fost uscate

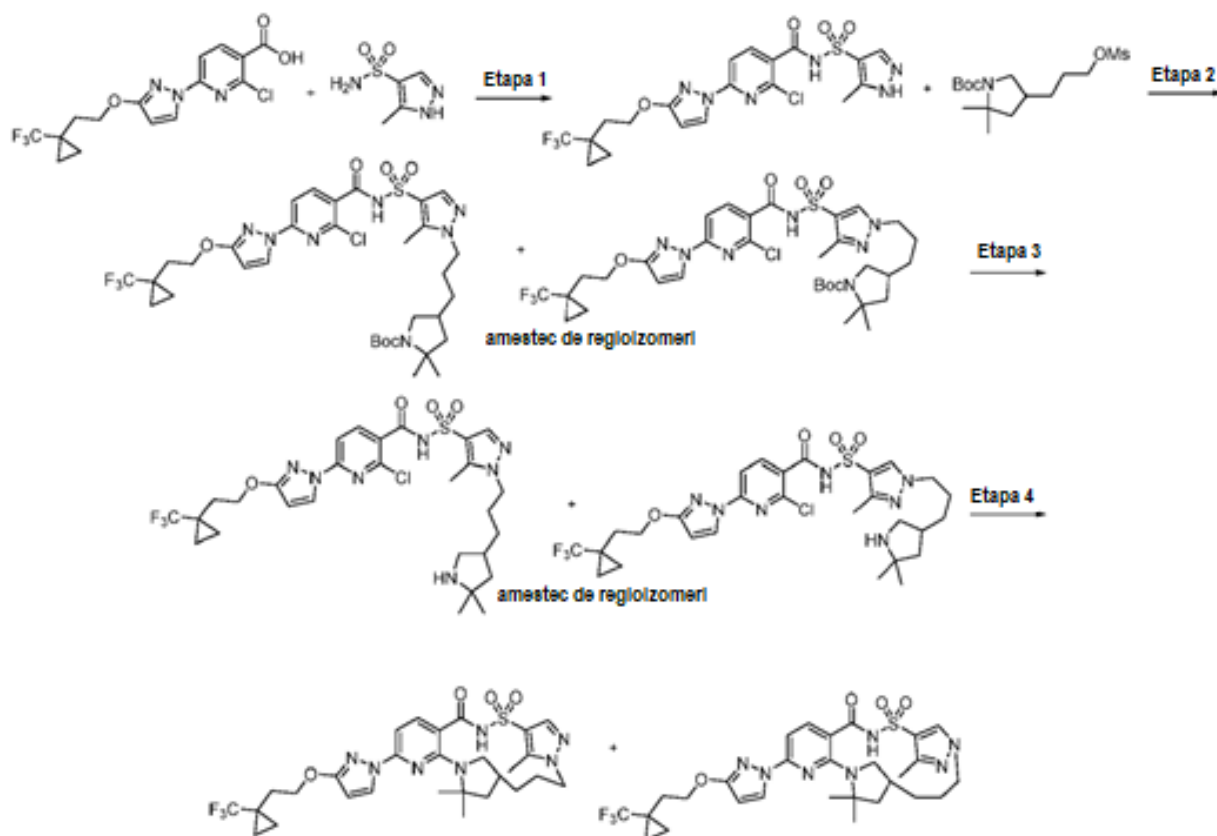
pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate dând 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (169 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 669,2112, găsit 670,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,78 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9, 20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 16)

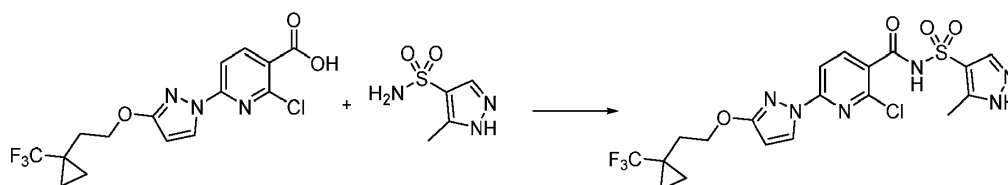


La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (175 mg, 1,266 mmol), fluorură de cesiu (58 mg, 0,3818 mmol), și o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il) propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (169 mg, 0,2522 mmol) în dimetil sulfoxid (3,0 mL). Reacția a fost încălzită într-o eprubetă etanșată peste noapte la 150°C. Reacția a fost stinsă cu saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 50% acetat de etil în diclorometan) dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 16) (93 mg, 58%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,51 (s, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 633,2345, găsit 634,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC B).

Exemplul 112: Preparare de 20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 18) și 12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 19)

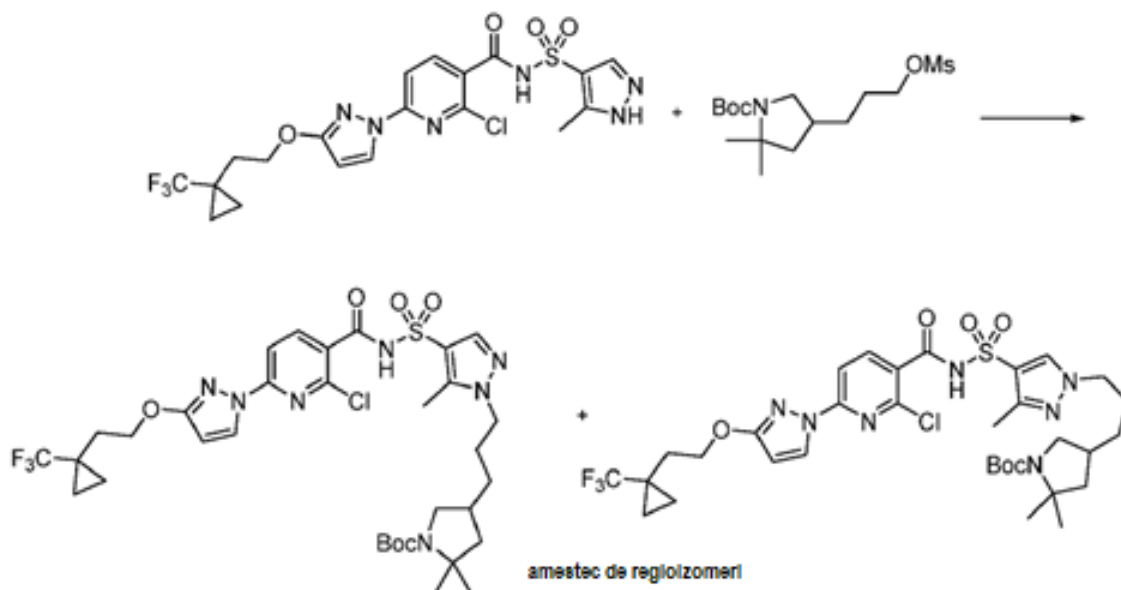


Etapa 1: 2-Cloro-*N*-[(5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



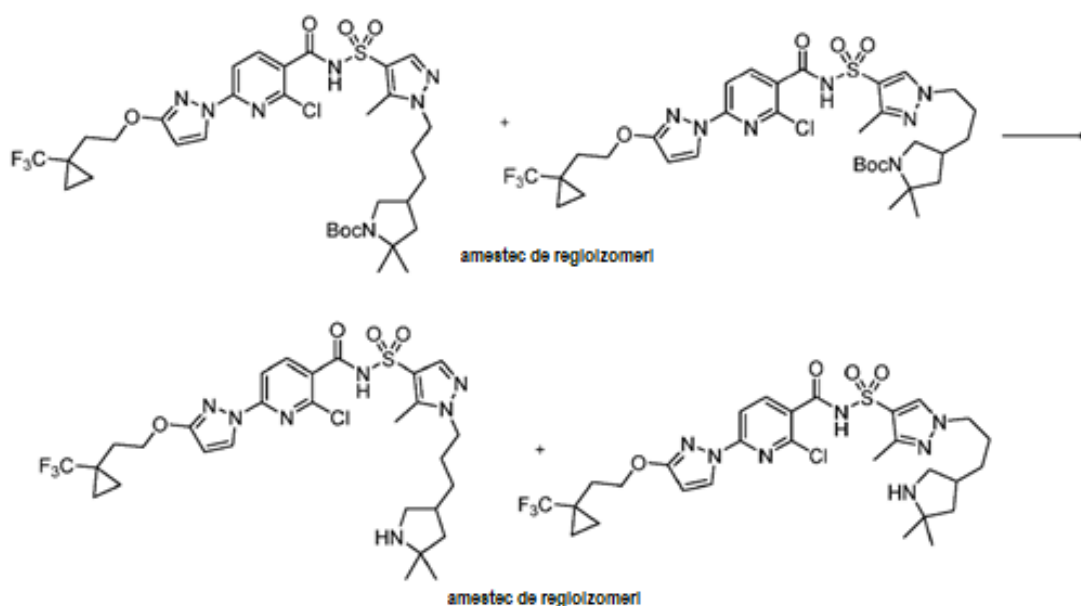
La o fiolă s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (100 mg, 0,2661 mmol), carbonil diimidazol (48 mg, 0,30 mmol), și tetrahidrofuran (1 mL). Reacția a fost agitată la 45°C timp de 1 oră. S-au adăugat 5-metil-1H-pirazol-4-sulfonamidă (43 mg, 0,2668 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (125 μ L, 0,836 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite peste noapte la 45°C. Reacția brută a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (10%-99% acetonitril/apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric dând 2-cloro-*N*-[(5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamida (80,0 mg, 58%). ESI-MS m/z calc. 518,0751, găsit 519,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,7 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec de regioizomeri)



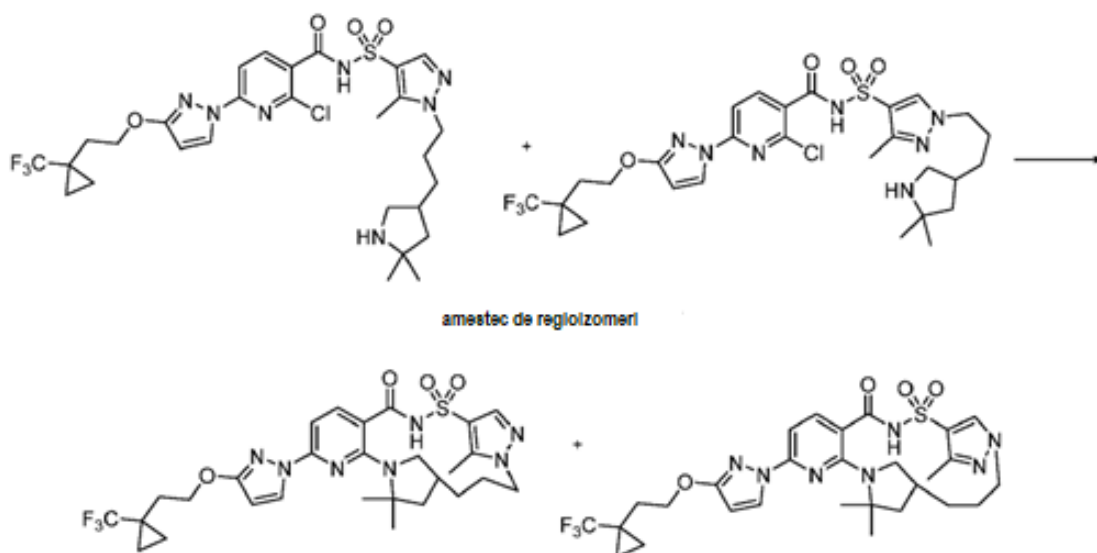
La un balon cu fund rotund conținând 2-cloro-*N*-[5-metil-1*H*-pirazol-4-il] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (80 mg, 0,1542 mmol) s-au adăugat *N,N*-dimetilformamidă (2 mL), carbonat de potasiu (65 mg, 0,47 mmol), și 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (68 mg, 0,20 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL). Reacția a fost încălzită la 60°C și agitată timp de 4 zile. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (30% - 99% acetonitril/apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric) dând 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (amestec de regioizomeri) (49,9 mg, 43%) ca spumă albă. ESI-MS *m/z* calc. 757,2636, găsit 758,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC G).

Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-3-metil-pirazol-4-il] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri)



La un balon cu fund rotund s-a adăugat 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec de regioizomeri) (49,9 mg, 0,0658 mmol), dioxan (1 mL) și acid clorhidric (165 μ L de 4 M în dioxan, 0,660 mmol). Reacția a fost încălzită la 35°C peste noapte. Reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (42 mg, 97%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 657,2112, găsit 658,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,74 min (Metodă LC B).

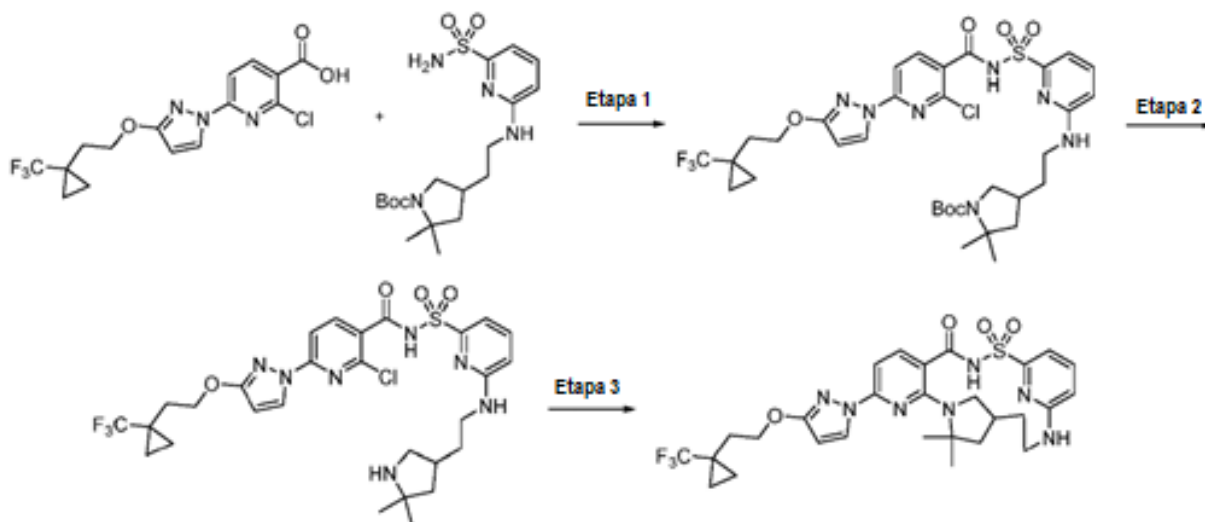
Etapa 4: 20,20,22-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 18) și 12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 19)



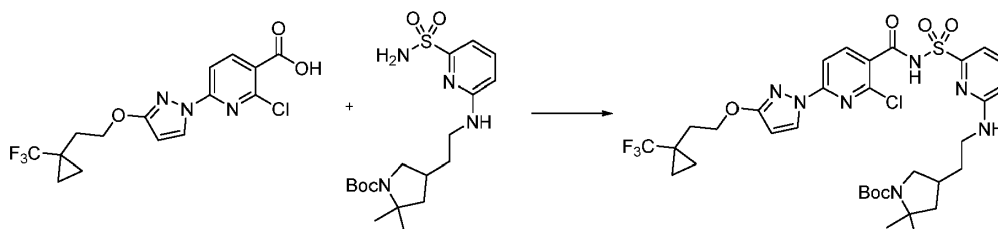
La un balon cu fund rotund conținând 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il) propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (42 mg, 0,06382 mmol) s-au adăugat carbonat de potasiu (44 mg, 0,32 mmol), fluorură de cesiu (50 mg, 0,33 mmol), dimetil sulfoxid (2 mL), și patru site moleculare de 3 Å. Reacția a fost încălzită la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată, și purificată *prin* HPLC (10%-99% acetonitril/apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric) dând ca prim izomer care eluează, 20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12 -pentan-8,10,10-trionă (Compusul 18) (2,8 mg, 7%) ca un solid oranj; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 2,06 (q, J = 7,4 Hz, 6H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40 - 1,08 (m, 4H), 0,96 (td, J = 4,9, 4,4, 3,1 Hz, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,6 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,48 min (Metodă LC B) și ca al doilea izomer care eluează, 12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 19) (3,7 mg, 9%) ca un solid oranj; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,18 (s, 1H),

8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 13,6, 3,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 2,02 - 1,68 (m, 4H), 1,51 (d, J = 13,0 Hz, 6H), 1,38 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,03 (s, 1H), 0,96 (td, J = 5,0, 4,5, 3,2 Hz, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,54 min (Metodă LC B).

Exemplul 113: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo [16,3, 1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 20)

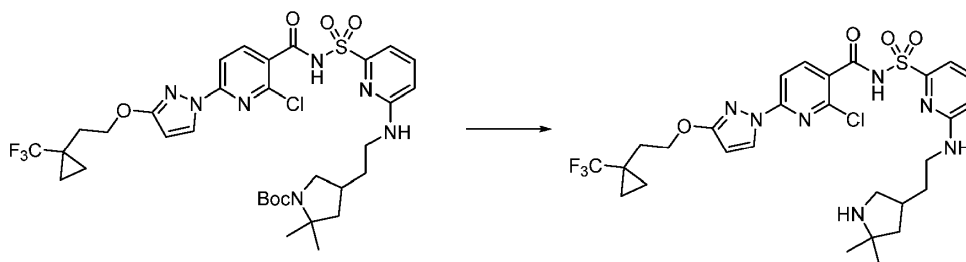


Etapa 1: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



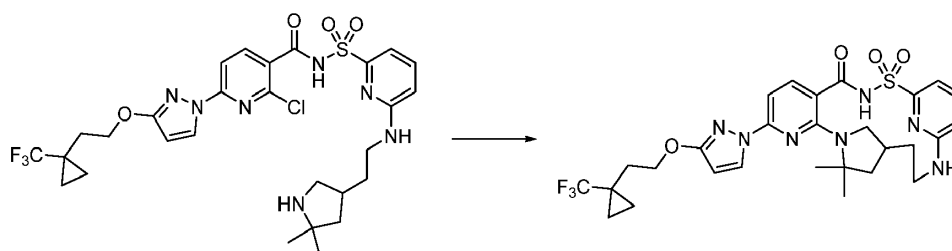
La o fiolă s-au adăugat acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (615 mg, 1,64 mmol), carbonil diimidazol (279 mg, 1,72 mmol), și tetrahydrofuran (3 mL). Reacția a fost agitată la 45°C timp de 2 ore. S-a adăugat 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (654 mg, 1,641 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (750 μ L, 5,02 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite la 45°C peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 1 N acid citric și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient 10% - 100% acetat de etil în hexani) dând 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (830 mg, 67%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 755,248, găsit 756,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,8 min (Metodă LC G).

Etapa 2: 2-Cloro-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



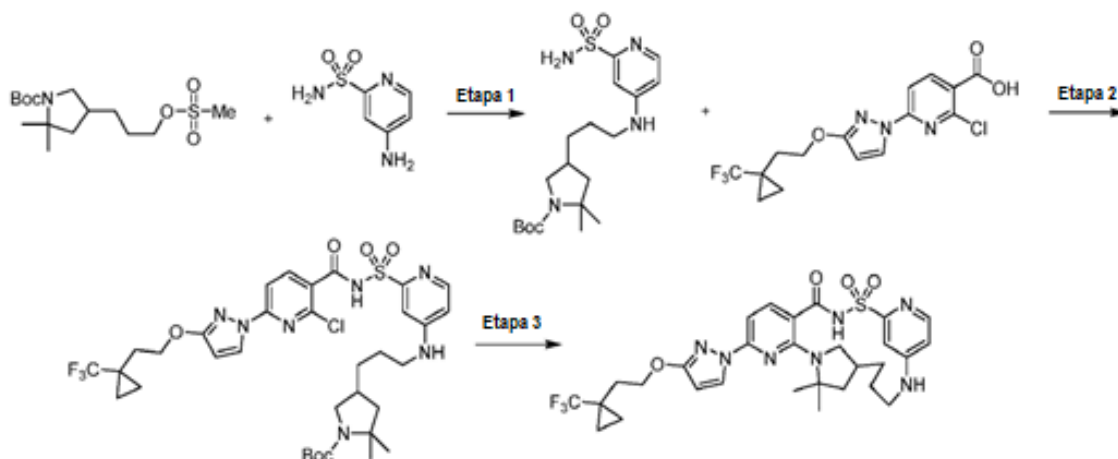
La un balon cu fund rotund conținând 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (830 mg, 1,098 mmol) s-a adăugat diclorometan (2 mL) și acid clorhidric (2,75 mL de 4 M în dioxan, 11,00 mmol). După 40 min, reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu acetat de etil de două ori. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a furniza 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (715 mg, 99%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 1H), 3,17 (dq, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,39 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,95 (dd, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 1,62 (dp, J = 19,9, 6,4 Hz, 2H), 1,35 (dd, J = 12,8, 10,2 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 32,0 Hz, 6H), 1,01 - 0,84 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 655,19556, găsit 656,6 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,78 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 7,7-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13, 18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 20)

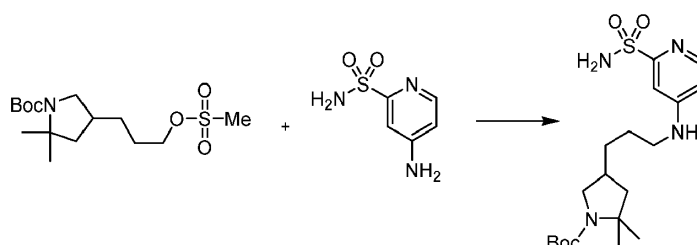


La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (263 mg, 1,90 mmol), fluorură de cesiu (133 mg, 0,876 mmol), patru site moleculare de 3 Å, 2-cloro-*N*-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (250 mg, 0,381 mmol), și dimetil sulfoxid (7 mL). Reacția a fost acoperită și plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 155°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și stinsă cu 1N acid citric urmat de saramură. Reacția a fost extrasă de două ori cu acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată. Amestecul de reacție brut a fost purificat *prin* cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 100% acetat de etil în hexani) pentru a furniza 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16, 22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 20) (101 mg, 43%). ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC B).

Exemplul 114: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,22-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05, 10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 23)

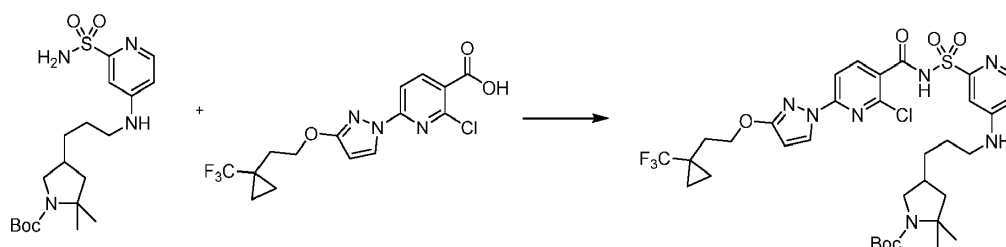


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-[(2-sulfamoil-4-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (300 mg, 0,894 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (5 mL) s-au adăugat 4-aminopiridin-2-sulfonamidă (310 mg, 1,79 mmol) și carbonat de cesiu (900 mg, 2,76 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 × 100 mL), straturile organice combinate, au fost spălate cu saramură, uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate dând 2,2-dimetil-4-[3-[(2-sulfamoil-4-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil care a fost utilizat direct în etapa următoare (369 mg, cant.). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,32 (brs, 2H), 8,12 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 2,96 (p, J = 7,0, 6,4 Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,26 (m, 14H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 412,21442, găsit 413,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,52 min (Metodă LC A).

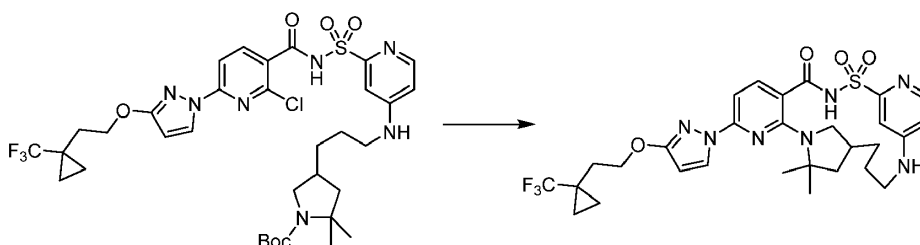
Etapa 2: 4-[3-[[2-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-4-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (300 mg, 0,798 mmol) și carbonil diimidazol (130 mg, 0,802 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) a fost agitată timp de 45 min. Apoi, s-au adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(2-sulfamoil-4-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (330 mg, 0,800 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (150 μL, 1,00 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a da un material uleios care a fost

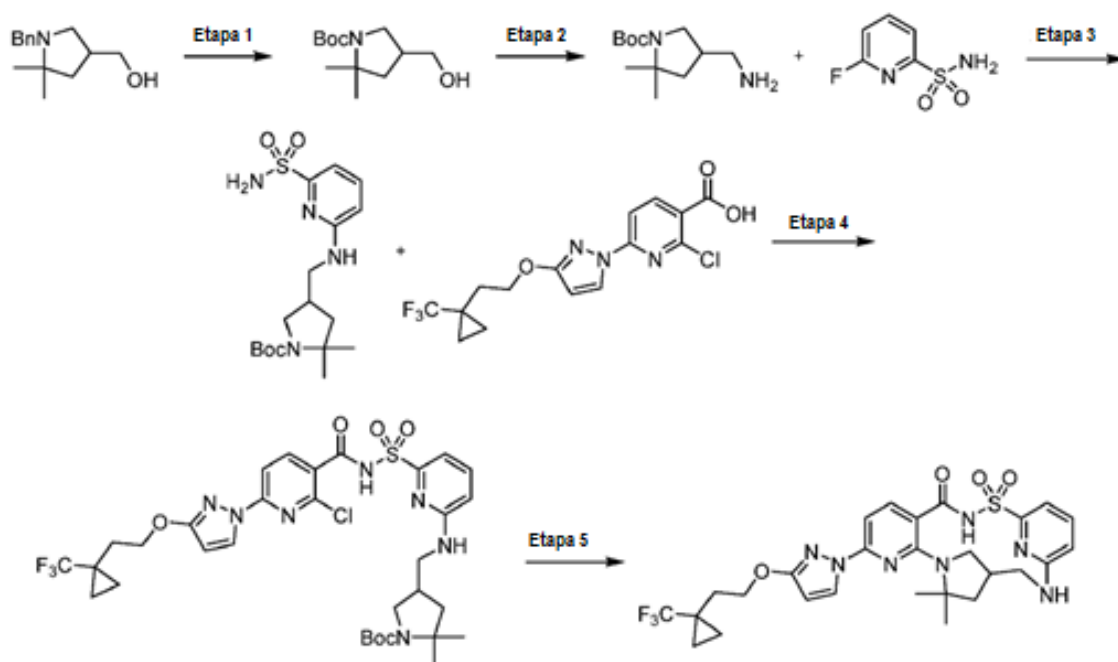
purificat prin HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da produsul dorit 4-[3-[[2-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-4-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat (23 mg, 4%) ca material lipicios alburu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,54 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 2,77 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 14H), 1,22 (s, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,91 - 0,87 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 769,2636, găsit 770,7 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,22-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10), 6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 23)

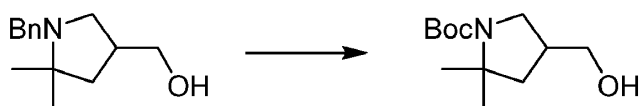


4-[3-[[2-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-4-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (20 mg, 0,026 mmol) a fost dizolvat în dioxan (1,0 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan) (250 μL de 4 M, 1,0 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), pH -10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 × 10 mL), a fost spălat cu saramură, apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă dând materialul care a fost combinat cu carbonatul de potasiu (20 mg, 0,14 mmol), fluorura de cesiu (10 mg, 0,066 mmol) și dimetil sulfoxidul (2,0 mL) într-o fiolă. S-a purjat fiola cu azot, a fost acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 16 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,22-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 23) (1,6 mg, 9%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,6 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,15 min (Metodă LC B).

Exemplul 115: Preparare de 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16λ⁶-tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (Compusul 17)

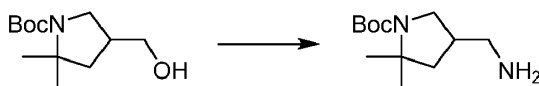


Etapa 1: 4-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



(1-Benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-il)metanolul (1 g, 4,56 mmol) a fost dizolvat în EtOH (40 mL), s-a adăugat 20% Pd(OH)₂ pe carbon (400 mg) și amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de hidrogen la 20°C timp de 24 ore. Catalizatorul a fost separat prin filtrare pe Celite. Turta de filtru a fost spălată cu acetat de etil și filtratul a fost concentrat. Intermediarul brut a fost dizolvat în tetrahidrofuran/apă (50 mL/50 mL) și s-a adăugat carbonat de potasiu (3,1 g, 22,8 mmol) urmat de Boc₂O (1,22 g, 4,56 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20°C timp de 16 ore apoi a fost turnat în apă și extras cu acetat de etil (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. 4-(Hidroximetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul pur de *terț*-butil (1,04 g, cant.) a fost obținut ca ulei incolor după purificarea cu gel de siliciu (30% eluent de acetat de etil în heptani). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,6 (m, 4H); 3,1 (m, 1H); 2,4 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,4 (m, 15H).

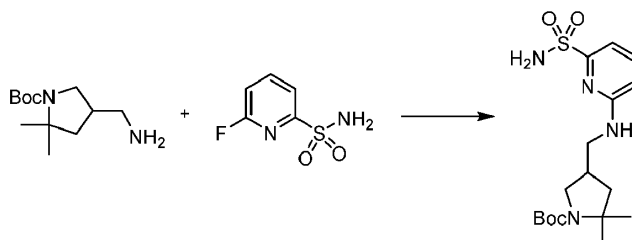
Etapa 2: 4-(aminometil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



MsCl (0,57 mL, 7,3 mmol) a fost adăugat încet la o soluție de 4-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,4 g, 6,1 mmol) și DIPEA (1,6 mL, 9,15 mmol) în diclorometan (30 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră, s-a adăugat apă, straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 × 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Mesilatul brut a fost dizolvat în N,N-dimetilformamidă (20 mL), s-a adăugat NaN₃ (600 mg, 9,15 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat într-un vas închis la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și extras cu acetat de etil (3 × 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Azida brută a fost dizolvată în tetrahidrofuran/apă (18/2 mL), s-a adăugat PPh₃ (2,4 g, 9,15 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, acidulat cu grijă la pH = 3 cu 4 N acid clorhidric apos și spălat repede cu acetat de etil (2 × 20 mL). Stratul apos a fost alcalinizat la pH

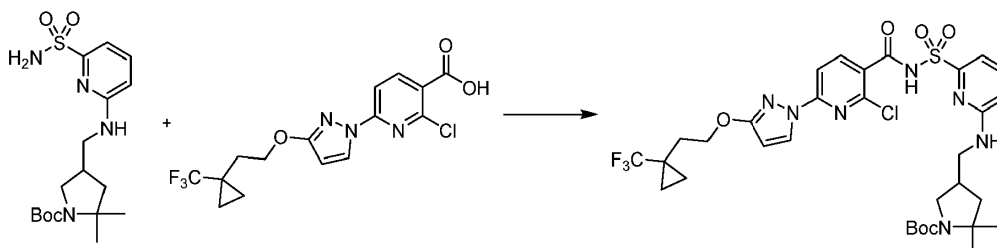
= 10 și extras cu acetat de etil (3 × 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate dând 4-(aminometil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil obținut (600 mg, 43%) ca ulei galben după purificarea cu gel de siliciu (5% eluent de metanol în diclorometan). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,7 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 2,7 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,4 (m, 15H).

Eta pa 3: 2,2-dimetil-4-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



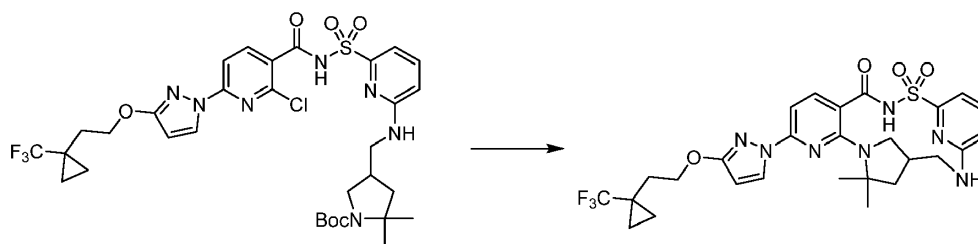
Într-o fiolă de 20 mL a fost combinată 6-fluoropiridin-2-sulfonamida (340 mg, 1,9 mmol) în dimetil sulfoxid (4,0 mL) urmată de carbonat de potasiu (1,3 g, 9,4 mmol) și 4-(aminometil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (460 mg, 2,0 mmol). Fiola a fost acoperită și încălzită la 100°C pe o placă fierbinte timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi filtrat și diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da 2,2-dimetil-4-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (222 mg, 30%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,53 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,55 (dt, $J = 32,7, 12,1$ Hz, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 12H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 384,18314, găsit 385,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,46 min (Metodă LC E).

Eta pa 4: 4-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



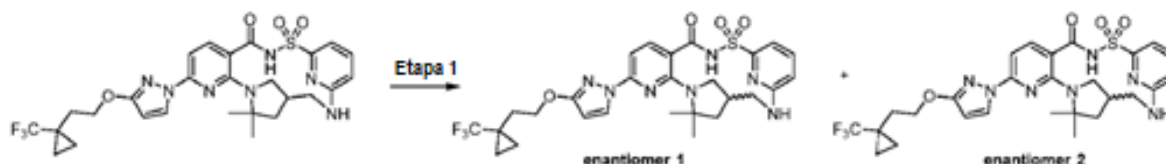
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (202 mg, 0,538 mmol) și carbonil diimidazolul (87,5 mg, 0,540 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (3,0 mL) și agitate timp de 2 ore la 45°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (207 mg, 0,538 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (175 μL , 1,17 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 70% acetat de etil în hexani pentru a da 4-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (234 mg, 59%) ca solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 4,4, 2,9$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 13,2$ Hz, 12H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,89 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 741,2323, găsit 742,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,25 min (Metodă LC E).

Etapă 5: 6,6-Dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12, 17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (Compusul 17)

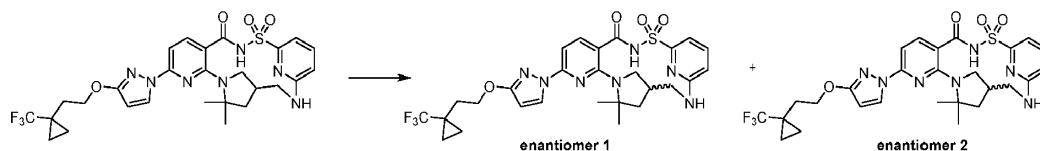


4-[[[6-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoi]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (234 mg, 0,315 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5,0 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (3,0 mL de 4 M în dioxan, 12,0 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (2 mL), pH ~ 10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 × 5 mL), a fost spălat cu saramură, apoi uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă. S-a combinat acest material și carbonatul de potasiu (220 mg, 1,59 mmol), fluorura de cesiu (72,0 mg, 0,474 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (7,0 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 16 ore. A fost răcită la temperatura camerei și reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21 -pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16, 16-trionă (Compusul 17) (111 mg, 57%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 3,02 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 12,3, 5,7 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,64 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,87 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC E).

Exemplul 116: Preparare de 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13] docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (enantiomer 1) (Compusul 24) și 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12, 17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (enantiomer 2) (Compusul 25)

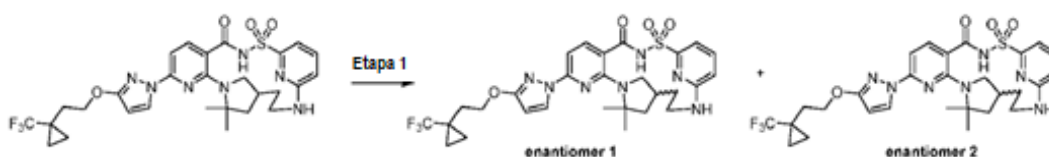


Etapă 1: 6,6-Dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12, 17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (enantiomer 1) (Compusul 24) și 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14, 16,16-trionă (enantiomer 2) (Compusul 25)

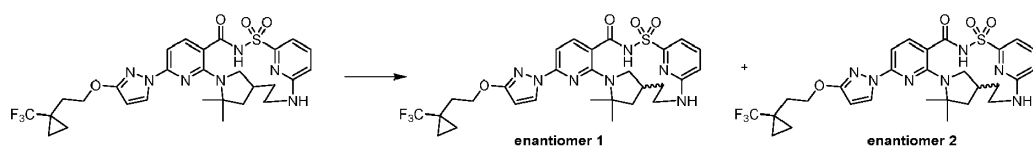


6,6-Dimetil-10-(3-12-[1(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 Λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16,16-triona racemică (131 mg) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 $\times$ 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 15% acetonitril:metanol (90:10)/85% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 Λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (enantiomer 1) (Compusul 24) (29,04 mg, 69%) ca un solid alburiu; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 3,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 0,95 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 6,6-dimetil-10-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-16 Λ^6 -tia-2,7,9,15,21-pentaazatetraciclo[15,3,1,14,7,08,13]docoza-1(20),8,10,12,17(21),18-hexan-14,16,16-trionă (enantiomer 2) (Compusul 25) (28,84 mg, 68%) ca un solid alburiu; ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 15,2, 6,3 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 0,95 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC E).

Exemplul 117: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 26) și 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 27)



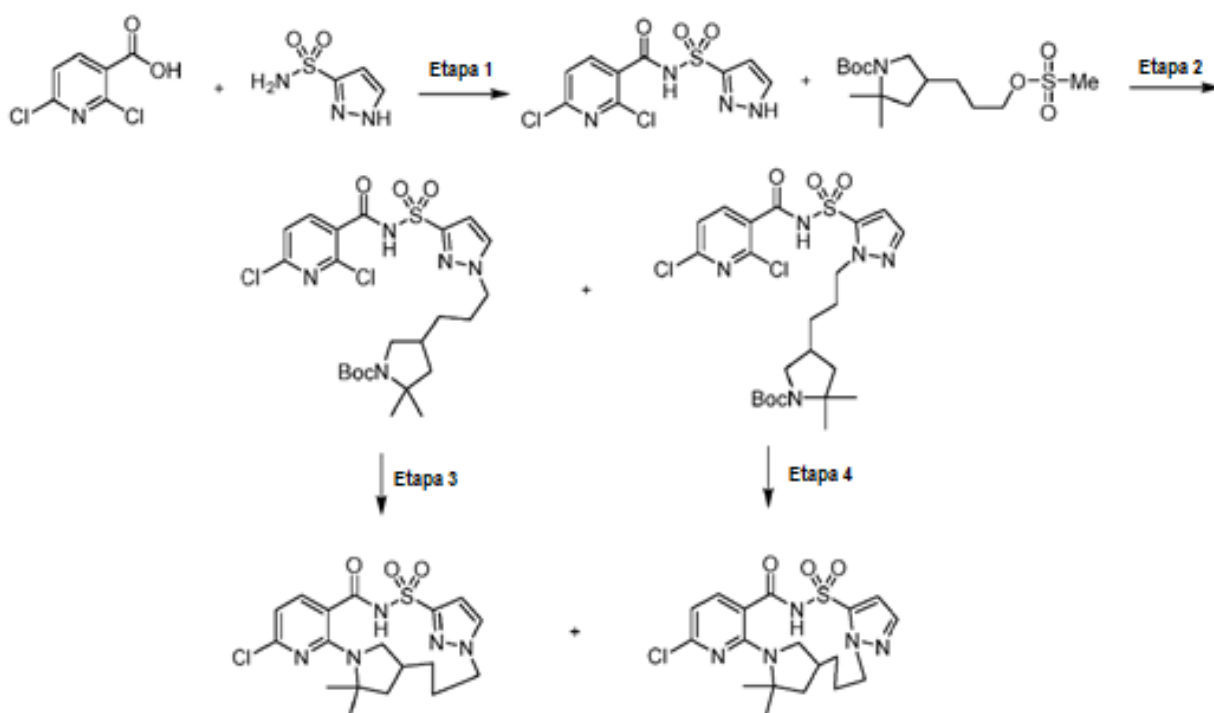
Etapa 1: 7,7-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 26) și 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 27)



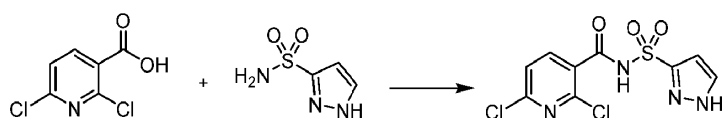
7,7-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-triona racemică (85 mg, 0,1372 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (colocană

250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 µm) cu 20% metanol (fără modificator))/80% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 26) (24,1 mg, 28%); ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(21),9,11,13,18(22),19-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 27) (26 mg, 31%); ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,06 min (Metodă LC B).

Exemplul 118: Preparare de 4-cloro-20,20-dimetil-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compus A) și 4-cloro-21,21-dimetil-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,15-pentaazatetraciclo[17,2,1,02,7,011,15]docoza-2,4,6,11,13-pentan-8,10,10-trionă (Compus B)



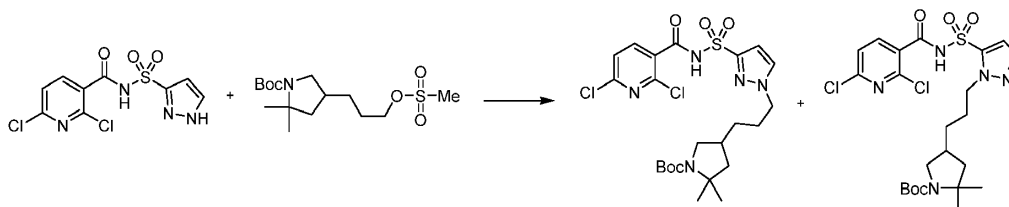
Etapa 1: 2,6-Dicloro-N-(1H-pirazol-3-ilsulfonil)piridin-3-carboxamidă



Acidul 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (1 g, 5,208 mmol) și carbonil diimidazolul (1,690 g, 10,42 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10,00 mL) au fost agitate la 50°C timp de 1 oră. O suspensie de hidruură de sodiu (312,5 mg, 7,812 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă a fost adăugată la o soluție de clorură de 1H-pirazol-5-sulfonil (194,5 mg, 1,16 mmol, 1,5 echiv.) în *N,N*-dimetilformamidă și agitată timp de 30 min la temperatura camerei într-un flacon separat. Cele două amestecuri au fost combinate și agitate la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat peste gheață și acidulat la pH = 2 prin adăugarea de 4 M acid clorhidric apos. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil, stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și volatilele au fost îndepărtate prin evaporare rotativă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu 10% metanol în diclorometan

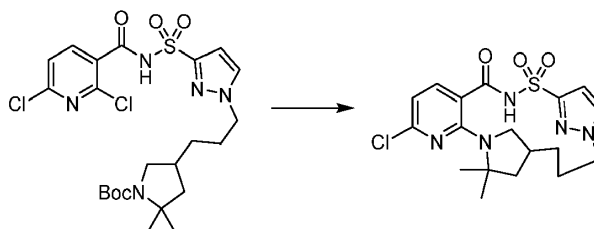
dând 2,6-dicloro-*N*-(1H-pirazol-3-ilsulfonil)piridin-3-carboxamidă (1,341 g, 68%). ESI-MS m/z calc. 319,95377, găsit 321,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,34 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 4-[3-[3-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o soluție de 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil) pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (300 mg, 0,894 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (6,00 mL) s-a adăugat 2,6-dicloro-*N*-(1H-pirazol-3-ilsulfonil)piridin-3-carboxamidă (300 mg, 0,934 mmol) urmată de carbonat de cesiu (875 mg, 2,69 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 × 100 mL). Straturile organice combinate, au fost spălate cu apă (2 × 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca prim regioizomer care eluează, 4-[3-[3-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil] pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (327 mg, 65%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,53 (dt, *J* = 14,7, 10,3 Hz, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,08 (dq, *J* = 11,7, 5,9, 5,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 4H), 1,34 (q, *J* = 11,5, 8,4 Hz, 12H), 1,22 (s, 3H), ESI-MS m/z calc. 559,1423, găsit 560,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,71 min (Metodă LC A) și ca al doilea regioizomer care eluează, 4-[3-[5-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (126 mg, 25%) ca ulei incolor vâcos; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 8,01 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,46 (dt, *J* = 14,4, 9,9 Hz, 1H), 2,66 (td, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1H), 1,99 (s, 0H), 1,76 (dt, *J* = 17,9, 8,3 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 12,7 Hz, 9H), 1,30 (d, *J* = 10,5 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), ESI-MS m/z calc. 559,1423, găsit 560,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,74 min (Metodă LC A).

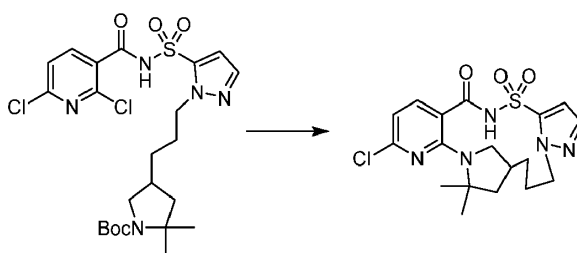
Etapă 3: 4-Cloro-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compus A)



O soluție de 4-[3-[5-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (100 mg, 0,1784 mmol) în diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (150 μL, 1,960 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați prin evaporare și s-a adăugat 2 M NH₃ în metanol (10 mL) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min și apoi concentrat și uscat sub vid. Reziduul de mai sus a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (2 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (85 mg, 0,5596 mmol) și carbonat de potasiu (78 mg, 0,5644 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă (coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și

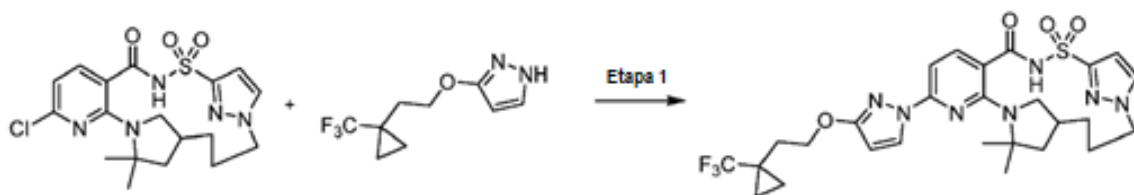
o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min, fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L, și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (28 mg, 12%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 2,67 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,14 (ddt, J = 17,7, 12,1, 6,2 Hz, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 12,1, 5,5, 1,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,86 - 0,69 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 423,1132, găsit 424,4 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,76 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 4-Cloro-21,21-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,15-pentaazatetraciclo [17,2,1,02, 7,011,15]docoza-2,4,6,11,13-pentan-8,10,10-trionă (Compound B)

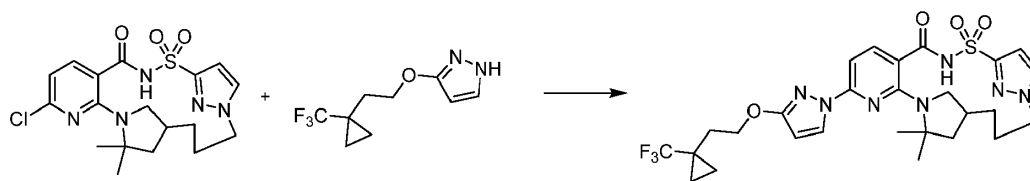


O soluție de 4-[3-[3-[(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (100 mg, 0,1784 mmol) în diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (150 μ L, 1,960 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. După terminarea reacției solvenții au fost îndepărtați prin evaporare și s-au adăugat 2 M NH_3 în metanol (10 mL) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min și concentrat, apoi uscat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (2 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (85 mg, 0,5596 mmol) și carbonat de potasiu (78 mg, 0,5644 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat prin HPLC-MS cu fază inversă (coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min, fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L, și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 4-cloro-21,21-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,15-pentaazatetraciclo[17,2,1,02,7,011,15] docoza-2,4,6,11,13-pentan-8,10,10-trionă (10,2 mg, 4%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,16 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,20 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,45 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 423,1132, găsit 424,4 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC B).

Exemplul 119: Preparare de 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 32)

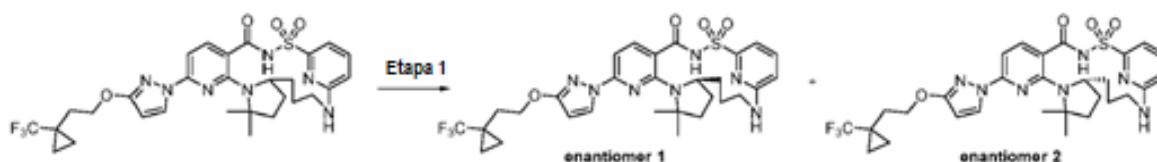


Etapă 1: 20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 32)

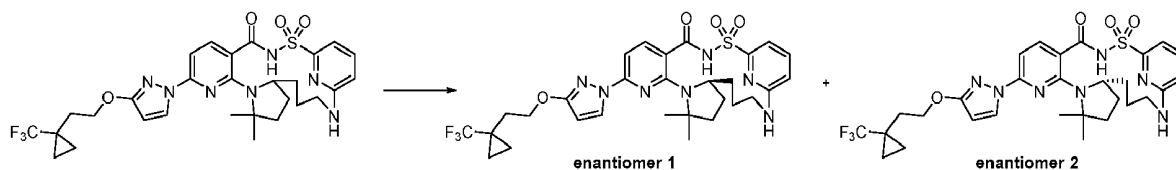


O soluție de 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (20 mg, 0,04718 mmol), triflat de scandiu, 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol (31,16 mg, 0,1415 mmol) și NaH (9,435 mg de 60% g/g, 0,2359 mmol) în dimetil sulfoxid (2,0 mL) a fost agitată la 140°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu câteva picături de apă și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1-99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 32) (2,4 mg, 8%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,49 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,94 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 10,3 Hz, 3H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,04 - 1,00 (m, 2H), 0,77 - 0,73 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,6 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC E).

Exemplul 120: Preparare de (15S)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pyrazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 33) și (15R)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pyrazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 34)



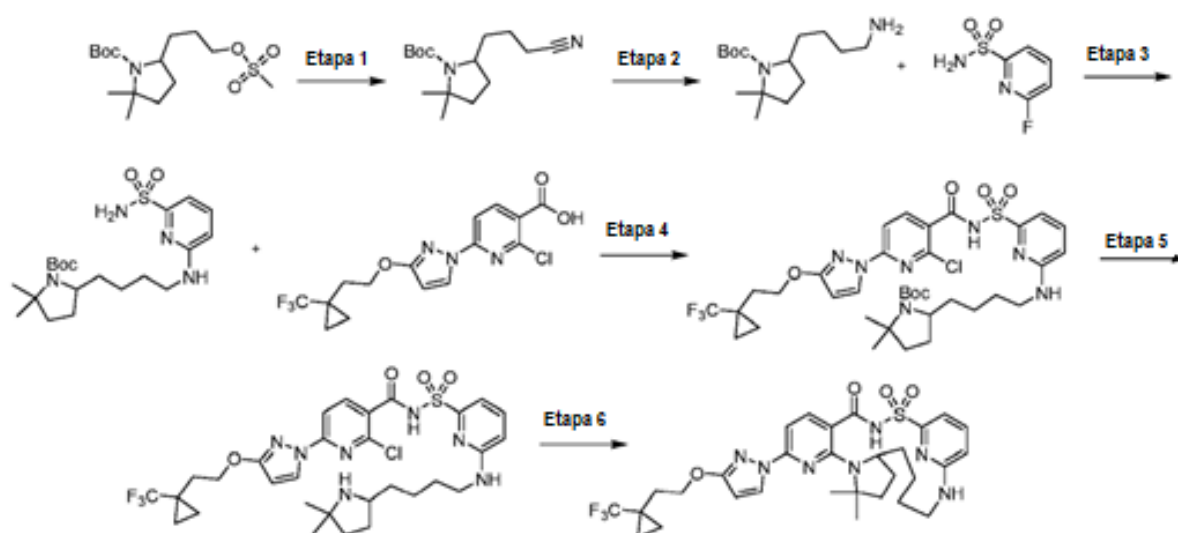
Etapă 1: (15S)-12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15] tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 33) și (15R)-12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 34)



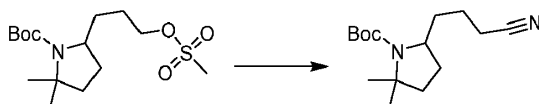
12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă racemică (90 mg, 0,1420 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% acetonitril:metanol (90:10; fără modificator)/82%

dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, (15*S*)-12,12-dimetil-8-(3-12-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 33) (28,6 mg, 64%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 65,6 Hz, 9H), 1,01 - 0,85 (m, 5H), ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, (15*R*)-12,12-dimetil-8-(3-12-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 34) (29,1 mg, 65%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,96 - 1,68 (m, 4H), 1,51 (s, 5H), 1,35 (s, 4H), 0,99 - 0,85 (m, 5H), ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC B).

Exemplul 121: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 37)

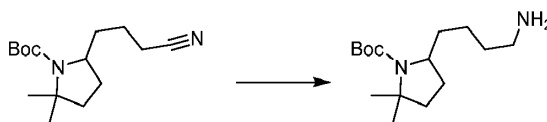


Etapa 1: 5-(3-cianopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



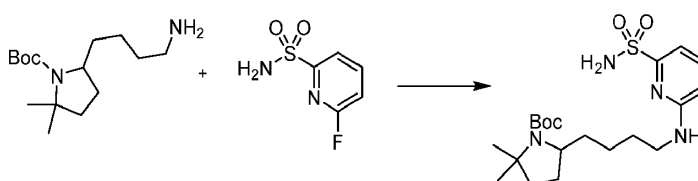
La un balon cu fund rotund s-au adăugat 2,2-dimetil-5-(3-metilsulfoniloxipropil) pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (650 mg, 1,938 mmol), dimetil sulfoxid (2 mL) și cianură de sodiu (100 mg, 2,041 mmol). Reacția a fost încălzită la 80°C peste noapte. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (1% - 99% acetonitril în apă cu un gradient 0,1% modificador de acid clorhidric) dând 5-(3-cianopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (272 mg, 53%). ESI-MS m/z calc. 266,19943, găsit 211,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,67 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 5-(4-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



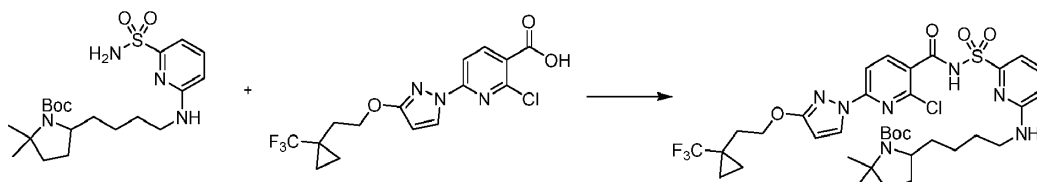
La un balon cu fund rotund s-a adăugat 5-(3-cianopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (271 mg, 1,017 mmol), metanol (1,50 mL), nichel Raney (100 mg de 50% m/v) și amoniac (2,80 mL de 7 M, 19,60 mmol). Reacția a fost purjată cu azot și un balon de hidrogen (2,050 mg, 1,017 mmol) a fost atașat și s-a agitat amestecul peste noapte la temperatura camerei. S-au adăugat suplimentar nichel Raney (100 mg de 50% m/v) și amoniac (2,80 mL de 7 M, 19,60 mmol) și reacția a fost agitată timp de 4 ore. Reacția a fost filtrată și turta de filtru a fost spălată cu metanol și diclorometan suplimentare. Soluția filtrată a fost evaporată la sec pentru a furniza 5-(4-aminobutyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (270 mg, 98%) ca ulei clar incolor. ESI-MS m/z calc. 270,23074, găsit 271,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,1 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 2,2-dimetil-5-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



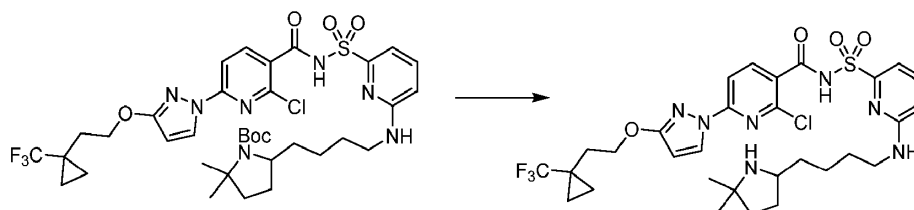
La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (415 mg, 3,003 mmol), 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (170 mg, 0,9650 mmol) și o soluție de 5-(4-aminobutyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (270 mg, 0,9985 mmol) în dimetil sulfoxid (3 mL). Reacția a fost plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 80°C și a fost lăsată să se agite peste noapte. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (1% - 99% acetonitril în apă cu un modificador 0,1% acid clorhidric) pentru a furniza 2,2-dimetil-5-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (155,2 mg, 38%). ESI-MS m/z calc. 426,23007, găsit 427,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,71 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 5-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



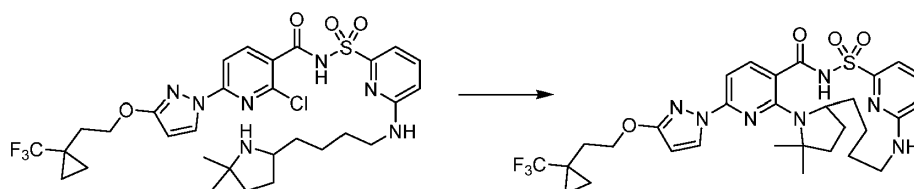
La un balon cu fund rotund s-au adăugat acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (166,0 mg, 0,4418 mmol), carbonil diimidazol (71 mg, 0,4379 mmol) și tetrahidrofuran (2,0 mL). Reacția a fost încălzită la 45°C timp de 2 ore apoi s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-5-[4-[(6-sulfamoil-2-piridil) amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (155,2 mg, 0,3638 mmol) în tetrahidrofuran (2,0 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (165 μL, 1,103 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (30% - 99% acetonitril în apă cu un modificador 0,1% acid clorhidric) dând 5-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (126 mg, 44%) izolat ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC G).

Etapă 5: 2-Cloro-N-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)butilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



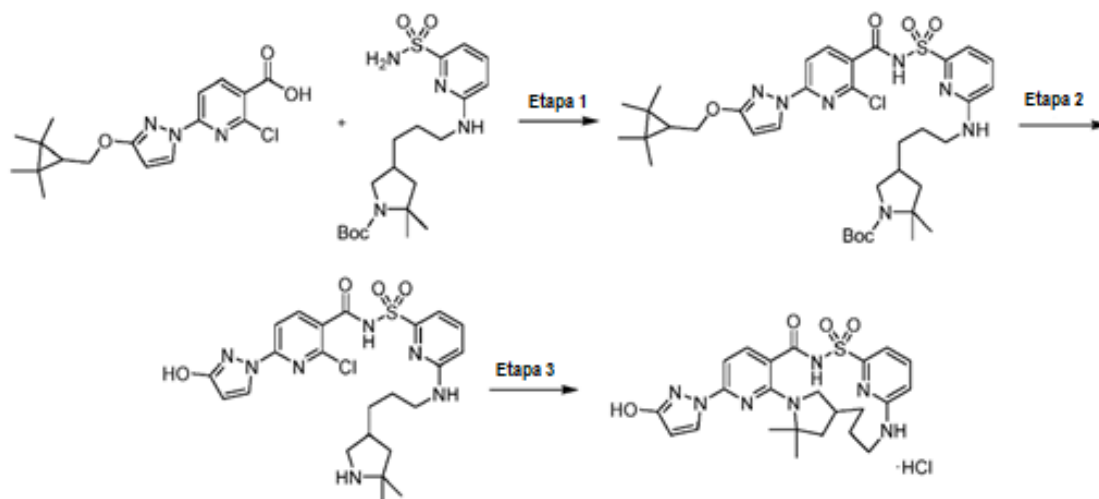
La un balon cu fund rotund s-au adăugat 5-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (126 mg, 0,1607 mmol), diclorometan (2 mL), și acid clorhidric (400 μ L de 4 M în dioxan, 1,600 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)butilamino]-2-piridil]sulfonyl]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (105 mg, 96%). ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,79 min (Metodă LC B).

Etapă 6: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7, 9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 37)

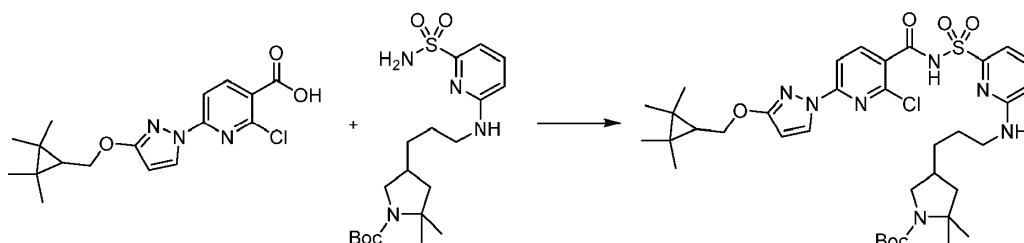


La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (107 mg, 0,7742 mmol), fluorură de cesiu (35 mg, 0,2304 mmol) și o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)butilamino]-2-piridil]sulfonyl]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (105 mg, 0,1535 mmol) în dimetil sulfoxid (1,8 mL). Reacția a fost încălzită într-o eprubetă etanșată peste noapte la 150°C. Reacția a fost stinsă cu saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat. Produsul brut a fost purificat *prin* HPLC (30% - 99% acetonitril în apă cu un modificador 0,1% acid clorhidric) dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 37) (27 mg, 25%). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,97 min (Metodă LC B).

Exemplul 122: Preparare de 8-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 38)

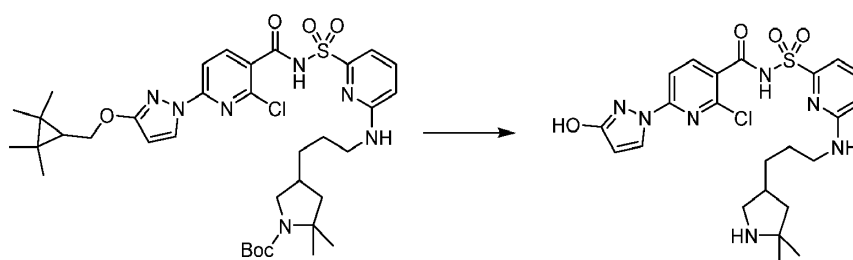


Etapa 1: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (200 mg, 0,5431 mmol) și carbonil diimidazolul (88,06 mg, 0,5431 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (179,3 mg, 0,4345 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (124,0 mg, 121,8 μ L, 0,8147 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție saturată de clorură de amoniu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 70% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (206 mg, 51%). ESI-MS m/z calc. 743,3232, găsit 744,7 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,95 min (Metodă LC A).

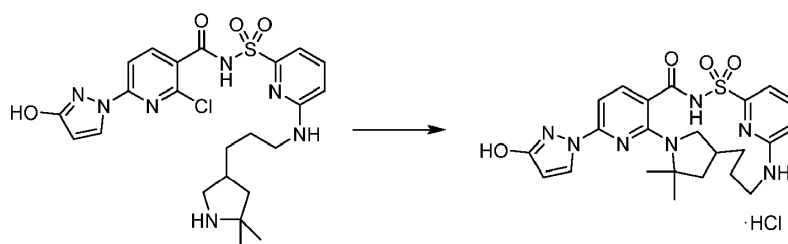
Etapa 2: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă



La o soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (25 mg, 0,03359 mmol) în diclorometan (1 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (19,16 mg, 12,95 μ L, 0,1680 mmol) la 0°C

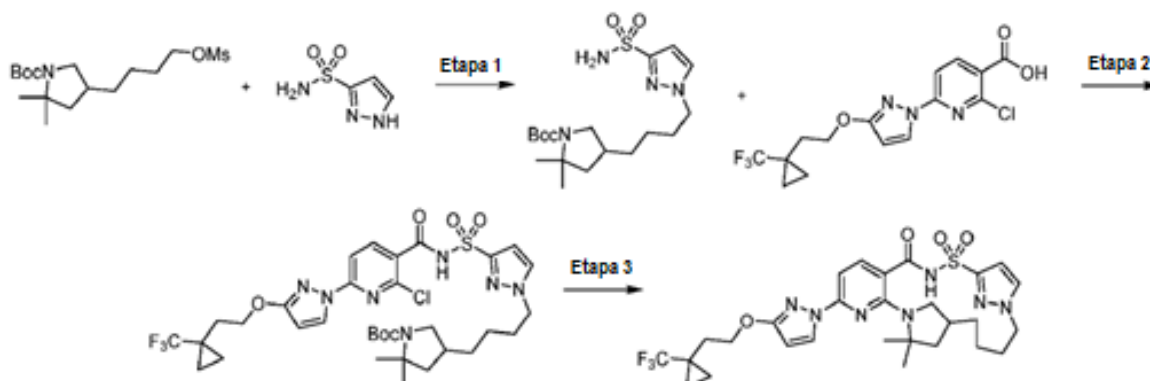
și amestecul a fost agitat timp de 30 min (amestec de reacție 1). Separat, la o soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (25 mg, 0,03359 mmol) în dioxan (1 mL) s-a adăugat acid clorhidric (42,00 μ L de 4 M, 0,1680 mmol) la 0°C și amestecul a fost agitat timp de 30 min (amestec de reacție 2). Separat, o soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (25 mg, 0,03359 mmol) în 2,2,2-trifluoroetanol (1,680 g, 1,224 mL, 16,79 mmol) conținând 1% acid trifluoroacetic a fost agitat timp de 30 min (amestec de reacție 3). Separat, la o soluție de 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (25 mg, 0,03359 mmol) în toluen (1 mL) s-a adăugat gel de siliciu (100 mg) și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 24 ore (amestec de reacție 4). S-au combinat toate cele patru amestecuri de reacție și s-au purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 20% - 80% fază mobilă B timp de 15,0 minute (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L, și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (42 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 2H), 3,41 (dp, J = 20,3, 6,7 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 11,8, 9,1 Hz, 1H), 2,54 (dt, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 533,1612, găsit 534,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,45 min (Metodă LC A).

Etapa 3: **8-(3-Hidroxi-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 38)**

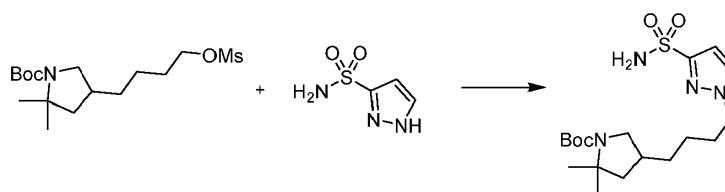


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-(3-hidroxipirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (42 mg, 0,07865 mmol) în dimetil sulfoxid (2,0 mL) s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (11,95 mg, 0,07865 mmol) și carbonat de potasiu (10,87 mg, 0,07865 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30% - 80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 8-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-12,12-dimetil-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 38) (2,5 mg, 17%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,66 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 0,95 - 0,83 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 497,1845, găsit 498,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,48 min (Metodă LC E).

Exemplul 123: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 39)

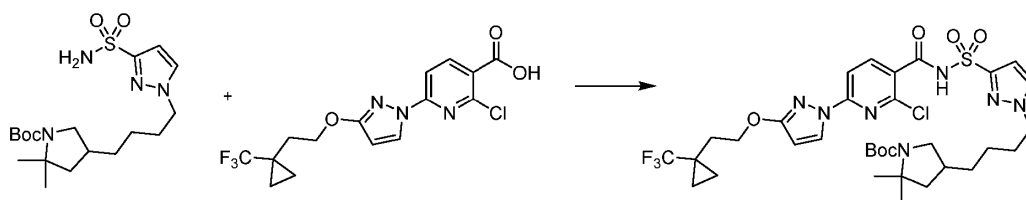


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



2,2-Dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (848 mg, 2,426 mmol) și 1H-pirazol-3-sulfonamida (361,5 mg, 2,457 mmol) urmată de carbonatul de potasiu (1,2 g, 8,683 mmol) au fost dizolvate în *N,N*-dimetilformamidă (9,0 mL) și agitate la 60°C într-o fiolă etanșată de 20 mL timp de 20 ore (UPLC indică conversia la produsul dorit plus un al doilea maxim minor mai puțin polar cu aceeași masă care este un produs secundar regioizomer minor). Se răcește la temperatura camerei, se toarnă în apă (100 mL) și se extrage cu acetat de etil (2 × 100 mL), straturile organice combinate sunt spălate cu apă (2 × 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul maro a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca ulei incolor care s-a transformat într-un solid alb sub vid, 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (427 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 22,3, 10,8 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 12H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,23 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 400,21442, găsit 401,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,64 min (Metodă LC E).

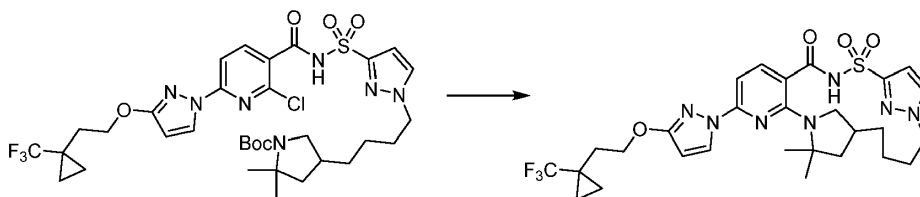
Etapa 2: 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (500 mg, 1,331 mmol) și carbonil diimidazolul (215 mg, 1,326 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (8,0 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (423 mg, 1,056 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (350 μL,

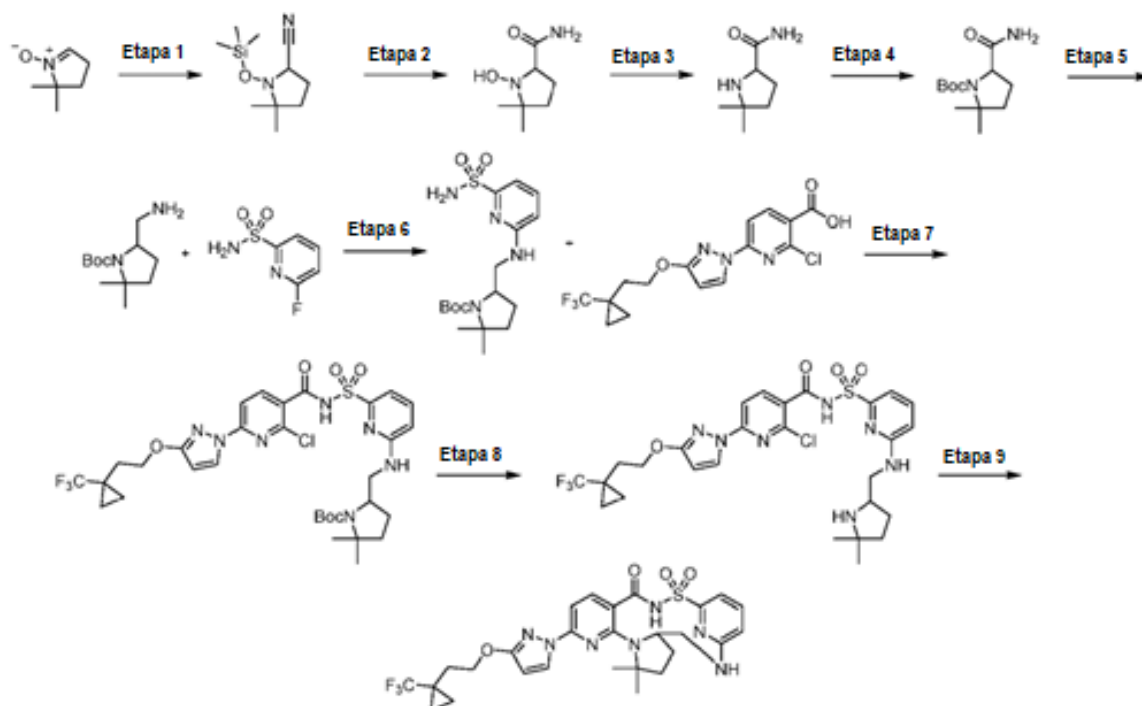
2,340 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 20 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 90% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]pirazol-1-il] butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (587 mg, 73%). ESI-MS m/z calc. 757,2636, găsit 758,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC E).

Etapă 3: **21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 39)**

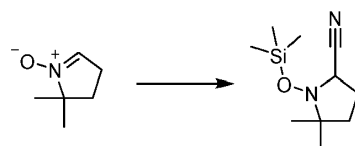


4-[4-[3-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoi]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (580 mg, 0,7649 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (12 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (6,0 mL de 4M în dioxan, 24,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a îndepărtat stratul organic și s-a spălat suplimentar stratul apos cu acetat de etil (2 × 10 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate la sec sub presiune redusă. S-a combinat acest material și carbonatul de potasiu (550 mg, 3,980 mmol), fluorura de cesiu (185 mg, 1,218 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (12 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzit la 150°C și agitată timp de 18 ore. S-a răcit la temperatura camerei și reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 39) (176,9 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 15,9, 9,0 Hz, 4H), 2,73 (dt, J = 22,6, 11,0 Hz, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 - 1,54 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,16 - 1,03 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,90 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 0,77 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC E).

Exemplul 124: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 λ ⁶-tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14] docoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 41)

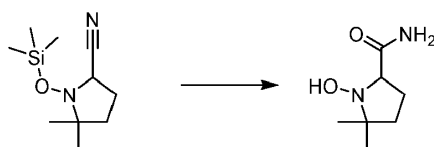


Etapa 1: 5,5-Dimetil-1-trimetilsililoxi-pirolidin-2-carbonitril

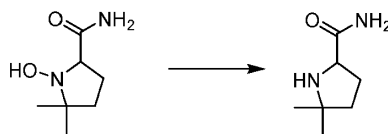


S-a adăugat trimetilsililformonitril (30,93 g, 39 mL, 311,8 mmol) la 2,2-dimetil-1-oxido-3,4-dihidropirol-1-ii (23,31 g, 206,0 mmol) în diclorometan (920 mL) și amestecul a fost lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă sub condiții sigure pentru a furniza produsul dorit 5,5-dimetil-1-trimetilsililoxi-pirolidin-2-carbonitril (44,04 g, 101%) ca ulei chihlimbariu brut care a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 212,13, găsit 213,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,325 min (Metodă LC I).

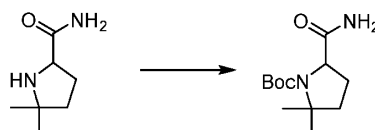
Etapa 2: 1-Hidroxi-5,5-dimetil-pirolidin-2-carboxamidă



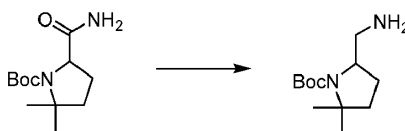
5,5-Dimetil-1-trimetilsililoxi-pirolidin-2-carbonitrilul (13 g, 61,22 mmol) a fost adăugat încet la acidul sulfuric (160,1 g, 87 mL, 1,632 mol), a fost răcit într-o baie cu gheață și lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu gheață (400 mL) și amestecul rezultat a fost neutralizat încet cu hidroxid de sodiu solid (125 g, 3,125 mol) divizat în 3 porții (ultimele două porții au fost dizolvate în apă (75 mL)) și pH-ul a fost verificat să fie slab bazic către neutru. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 × 500 mL). Fazele organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și apoi concentrate sub presiune redusă apoi uscate sub vid pentru a furniza produsul dorit, 1-hidroxi-5,5-dimetil-pirolidin-2-carboxamidă (8,51 g, 88%) ca pulbere galben pal. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) ppm 0,92 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,38-1,59 (m, 3H), 1,91-2,09 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 7,08 (br. s., 1H), 7,62 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 158,198, găsit 159,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,561 min (Metodă LC I).

Etapă 3: 5,5-Dimetilpirolidin-2-carboxamidă

1-Hidroxi-5,5-dimetil-pirolidin-2-carboxamida (8,51 g, 53,79 mmol) dizolvată în metanol (200 mL) a fost agitată peste noapte cu nichel Raney (8,7 g, 148,2 mmol) și hidrogen gazos de la un nalon umflat având o capacitate de 8 L de gaz. După 5 ore, s-a adăugat mai mult nichel Raney (8 g, 136,3 mmol) și amestecul a fost agitat peste noapte. S-a pus suplimentar nichel Raney (9,69 g, 165,1 mmol) în amestec și amestecul a fost agitat suplimentar timp de 3 zile. S-a adăugat mai mult nichel Raney (9,5 g, 161,9 mmol) la amestecul de reacție și amestecul a fost agitat 4 ore. Amestecul de reacție a fost decantat și nichelul solid a fost spălat cu metanol (3 × 250 mL) și la fracțiunile de metanol combinate s-au adăugat unele Celite apoi au fost filtrate pe Celite și turta a fost spălată cu metanol. Filtratele combinate au fost concentrate sub presiune redusă pentru a furniza produsul dorit, 5,5-dimetilpirolidin-2-carboxamidă (7,29 g, 95%) ca solid bej. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,16 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,45-1,72 (m, 2H), 1,81 (br. s., 1H), 1,92-2,09 (m, 1H), 2,18-2,40 (m, 1H), 3,78 (dd, $J=9,4, 6,2$ Hz, 1H), 5,70 (br. s., 1H), 7,45 (br. s., 1H). ESI-MS m/z calc. 142,1106, găsit 143,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,31 min (Metodă LC I).

Etapă 4: 5-carbamoi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

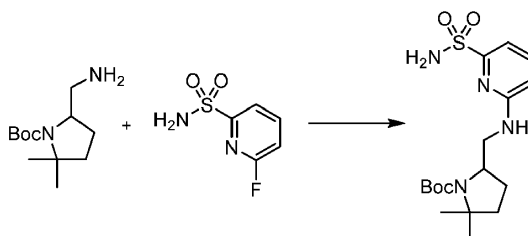
S-a adăugat dicarbonat de di-*terț*-butil (21 g, 96,22 mmol) la 5,5-dimetilpirolidin-2-carboxamidă (7,25 g, 50,98 mmol) dizolvat în dioxan (140 mL) și s-a adăugat apă (50 mL) la amestecul care a fost apoi lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte. S-a adăugat hidroxid de sodiu (1,84 g, 46,00 mmol) dizolvat în apă (100 mL) la amestec și amestecul a fost lăsat să se agite 2 min apoi s-a adăugat acetat de etil (200 mL) și faza apoasă a fost eliminată. Frațiunea organică a fost uscată pe sulfat de magneziu anhidru, filtrată apoi concentrată sub presiune redusă. Uleiul rezultat s-a solidificat parțial după ce a stat sub vid. Solidul a fost triturat în heptan (50 mL), filtrat și spălat cu mai mult heptan (3 × 100 mL) apoi uscat sub vid pentru a furniza 5-carbamoi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (10,95 g, 89%) ca pulbere albă. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,33 (br. s., 3H), 1,48 (br. s., 12H), 1,70-2,34 (m, 4H), 4,16-4,48 (m, 1H), 5,30-5,58 (m, 1H), 5,71-7,03 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 242,163, găsit 143,2 = ($M+1-\text{Boc}$)⁺; Timp de retenție: 1,67 min (Metodă LC I).

Etapă 5: 5-(aminometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

5-carbamoi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (5,3 g, 21,87 mmol) a fost adăugat la boran-tetrahidrofuran (102 mL de 1 M în tetrahidrofuran, 102,0 mmol) și după ce evoluția hidrogenului s-a oprit, amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins încet cu clorură de amoniu concentrată (1 mL). Acest amestec a fost apoi transferat într-un balon cu fund rotund de 1L conținând apă deionizată (110 mL). Cu agitare puternică, s-a adăugat iod (100 mg, 0,020 mL, 0,394 mmol) și s-a lăsat amestecul să se agite deschis la aer timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost purificat pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 10% - 100% metanol în diclorometan. Materialul suplimentar a fost recuperat prin aplicarea hidroxidului de amoniu (2 mL) pe partea superioară a coloanei urmată de eluare cu metanol pur (făcută

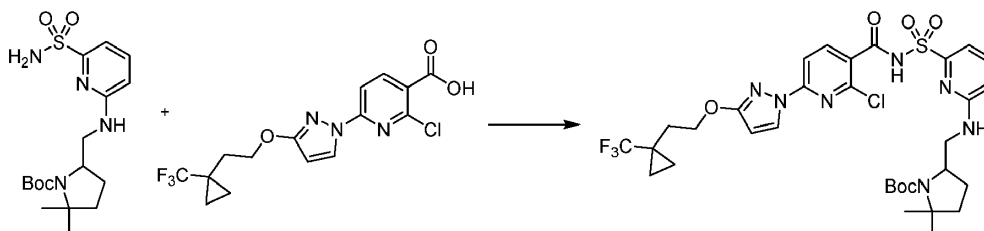
3X). Acest lucru a furnizat 5-(aminometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,19 g, 24%) ca un ulei chihlimbariu. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,27 (br. s., 3H), 1,33-1,51 (m, 14H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,78-2,03 (m, 2H), 2,53 (dd, $J=12,6, 8,2$ Hz, 1H), 2,73-3,00 (m, 1H), 3,61-3,99 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 228,331, găsit 229,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,33 min (Metodă LC I).

Etapă 6: 2,2-dimetil-5-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



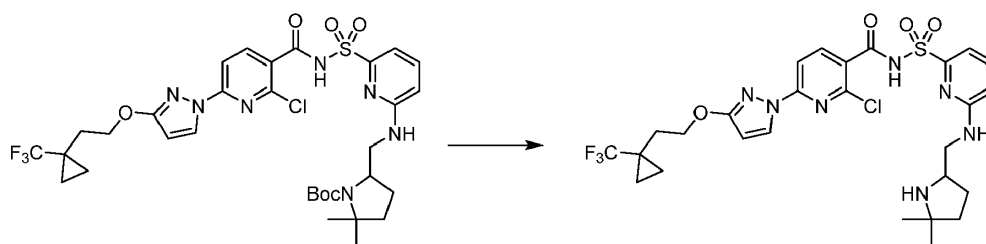
La 5-(aminometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (140 mg, 0,6131 mmol) și 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (108,0 mg, 0,6131 mmol) în dimetil sulfoxid (1,179 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (86,43 mg, 0,6254 mmol) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 20 ore apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. A fost diluat cu acetat de etil și turnat în 1 M acid citric. S-au separat straturile apoi s-a spălat stratul organic cu saramură apoasă saturată, a fost uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la o spumă galbenă care a fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-5-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (115,6 mg, 49%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 384,18314, găsit 385,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,62 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 5-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



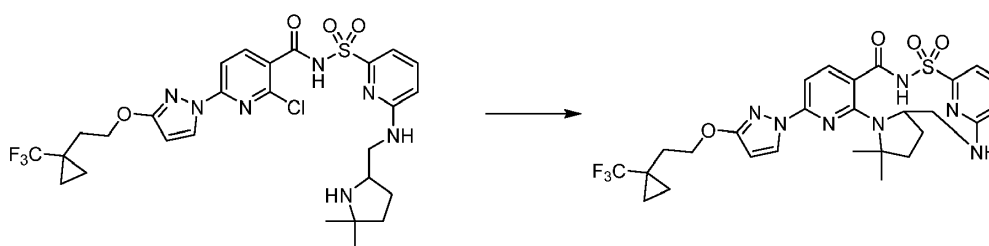
Într-o fiolă de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (113,0 mg, 0,3007 mmol) și carbonil diimidazolul (53,44 mg, 0,3296 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (1,659 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-5-[[[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]metil]pirolidin-1-carboxilat (115,6 mg, 0,3007 mmol) în tetrahidrofuran (2,213 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (94,25 mg, 92,58 μL , 0,6191 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) dând 5-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (119,2 mg, 53%). ESI-MS m/z calc. 741,2323, găsit 742,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,88 min (Metodă LC A).

Etapă 8: 2-Cloro-N-[[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-2-il)metilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



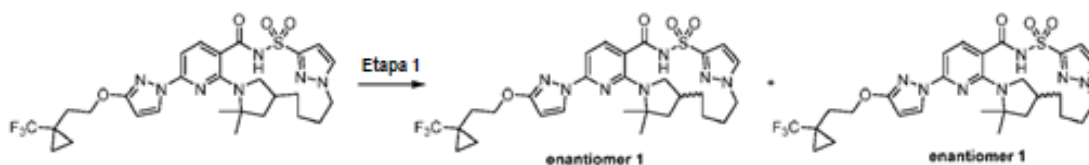
5-[[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoi]-2-piridil]amino]metil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (119,2 mg, 0,1606 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (520,2 μ L) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (840,1 mg, 567,6 μ L, 7,368 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în diclorometan și hexani (1:1) și apoi materialul a fost evaporat la sec sub presiune redusă și plasat sub vid peste noapte pentru a da 2-cloro-*N*-[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-2-il)metilamino]-2-piridil]sulfoni]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (92,9 mg, 90%). ESI-MS m/z calc. 641,1799, găsit 642,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

Etapă 9: 7,7-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13, 18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 41)

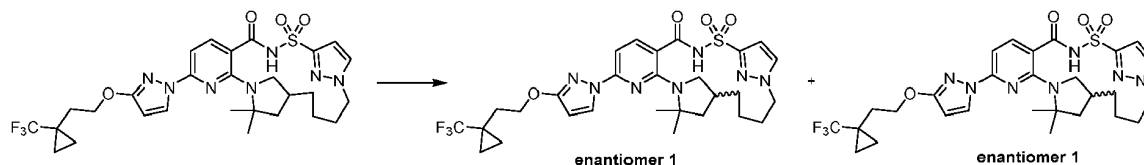


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-2-il)metilamino]-2-piridil] sulfoni]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (92,9 mg, 0,1447 mmol) în dimetil sulfoxid (3,716 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (99,99 mg, 0,7235 mmol), CsF (26,37 mg, 0,1736 mmol) și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 150°C și agitat peste noapte. A fost răcit la temperatura camerei, filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C). Din fracțiunile combinate conținând produsul, a fost îndepărtat acetonitrilul prin evaporare rotativă, s-a diluat cu acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (1X), s-a uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat până la 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11, 13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 41) (27,6 mg, 31%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,89 min (Metodă LC B).

Exemplul 125: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7] tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 44) și 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 45)

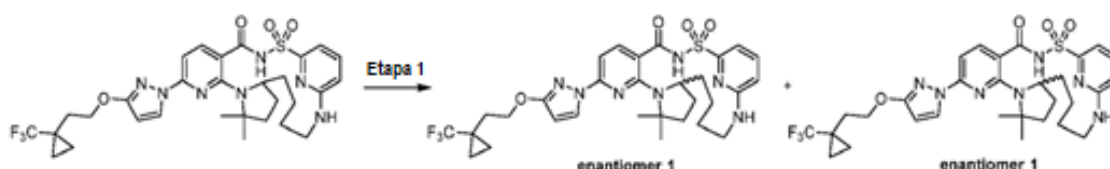


Etapa 1: 21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 44) și 21,21-dimetil-4-(3-12-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 45)

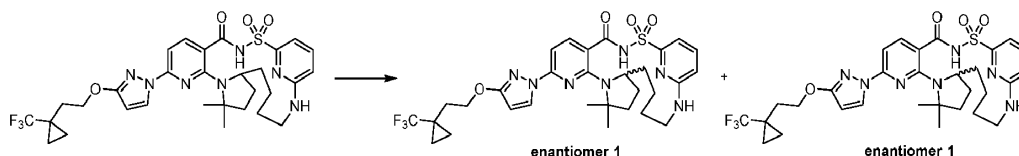


21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (160 mg, 0,2548 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril:metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 44) (65,8 mg, 82%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 45) (70,8 mg, 89%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,80 (m, 2H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,19 (m, 4H), 2,70 (d, J = 21,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,89 (dd, J = 11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,61 - 1,53 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,89 (s, 2H), 0,77 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC E).

Exemplul 126: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropiletoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 46) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 47)

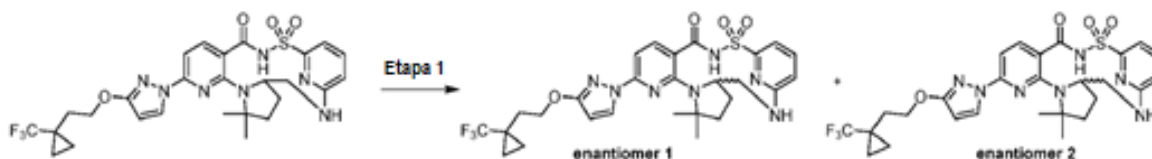


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 46) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 47)

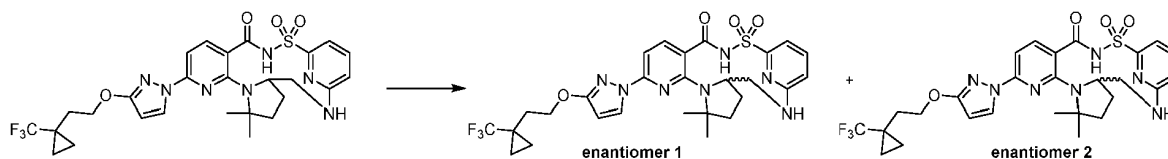


12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25), 22-hexan-2,2,4-triona (23 mg, 0,03320 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 18% acetonitril:metanol (90:10; fără modificador)/82% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-12-1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 46) (6,9 mg, 64%); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,97 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,20,25-pentaazatetraciclo[19,3,1,05,10,011,15]pentacoza-1(24),5,7,9,21(25),22-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 47) (6,8 mg, 63%); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,97 min (Metodă LC B).

Exemplul 127: Preparare de 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14] docoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 50) și 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 51)



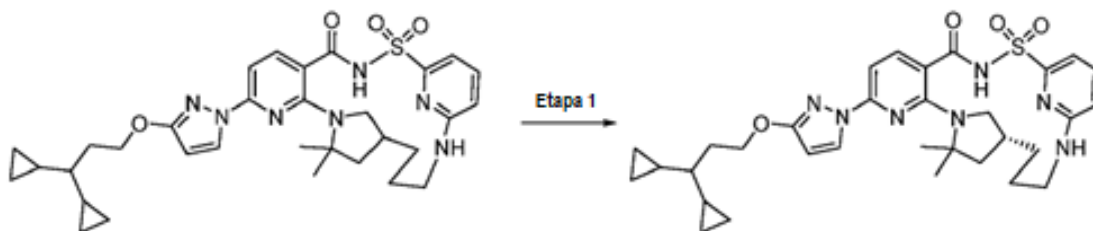
Etapa 1: 7,7-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13, 18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 50) și 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 51)



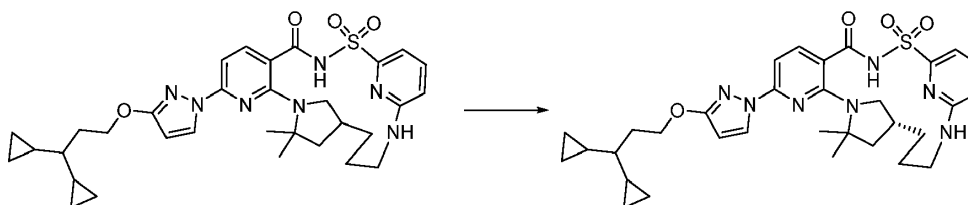
S-a supus 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13, 18,20-hexan-15,17,17-triona racemică (26 mg, 0,04246 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 32% acetonitril/metanol (90:10; fără modificador)/68% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 1) (Compusul 50) (11,8 mg, 92%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,93 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează 7,7-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,04,8,09,14]docoza-1(22), 9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2)

(Compusul 51) (12,8 mg, 100%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 605,2032, găsit 606,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,93 min (Metodă LC B).

Exemplul 128: Preparare de (14*R*)-8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 65)

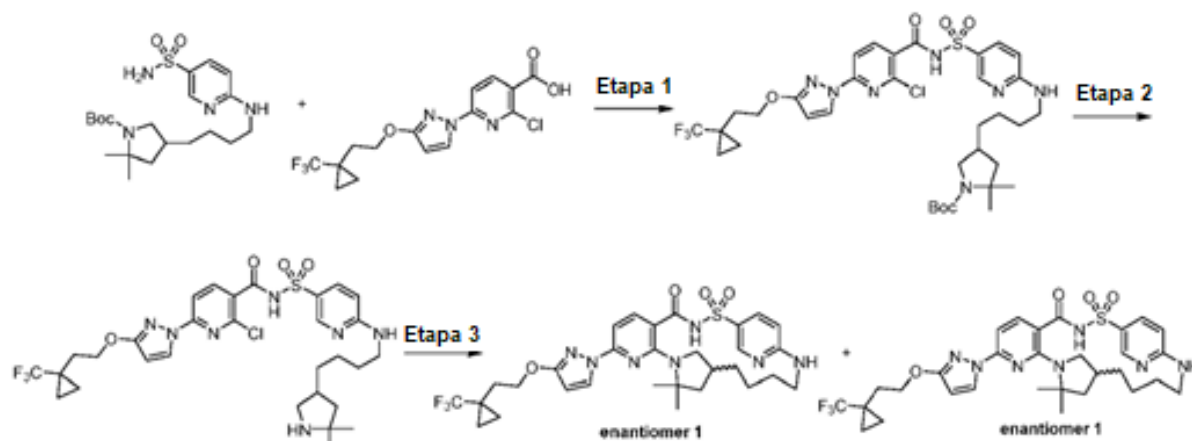


Etapa 1: (14*R*)-8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 65)

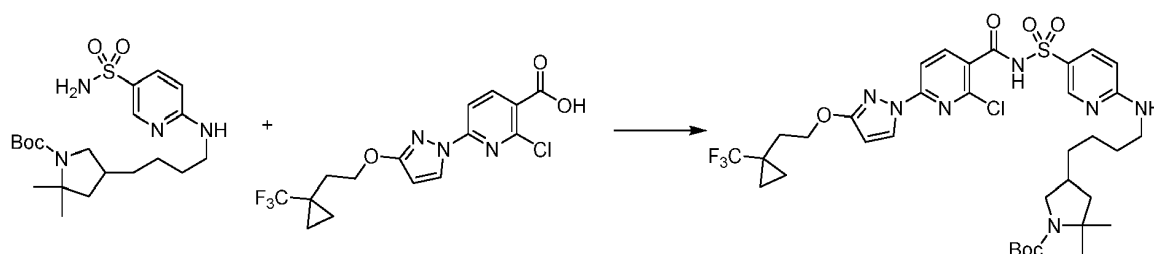


S-a supus 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă racemică la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 38% acetonitril:metanol (90:10)/62% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care eluează, (14*R*)-8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 65) (51,2 mg, 36%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 10,10 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,34 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,07 (dd, *J* = 12,1, 7,5 Hz, 1H), 1,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 10H), 0,67 (ddt, *J* = 13,3, 8,5, 4,2 Hz, 2H), 0,44 (tdd, *J* = 8,1, 5,0, 3,7 Hz, 4H), 0,37 - 0,29 (m, 1H), 0,20 (dq, *J* = 6,5, 4,2, 3,6 Hz, 2H), 0,11 (dp, *J* = 9,7, 4,7 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,29407, găsit 620,23 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC G).

Exemplul 129: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 67) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1*H*-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 68)

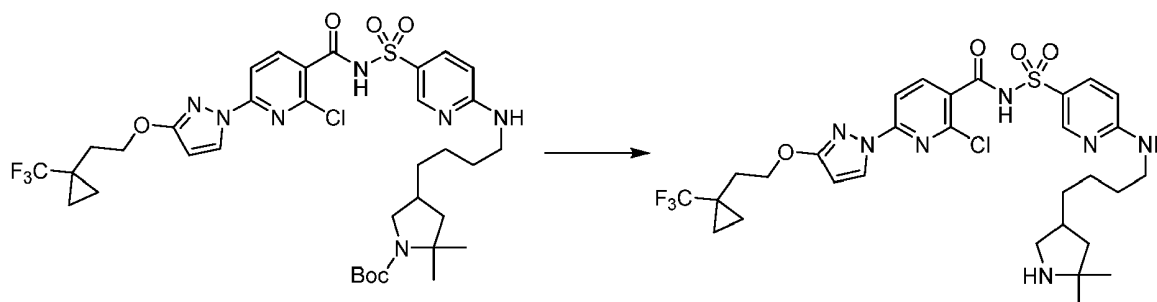


Etapa 1: 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Într-o fiolă de 20 mL, acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (353,0 mg, 0,9396 mmol) și carbonil diimidazolul (152,4 mg, 0,9396 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (3,834 mL) și agitate timp de 120 min la 50°C cu un capac liber. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-[[5-(sulfamoil-2-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (267,2 mg, 0,6264 mmol) în tetrahidrofuran (5,114 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (187,4 μ L, 1,253 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu clorură de amoniu apoasă saturată urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (422,4 mg, 86%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 783,27924, găsit 784,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,86 min (Metodă LC A).

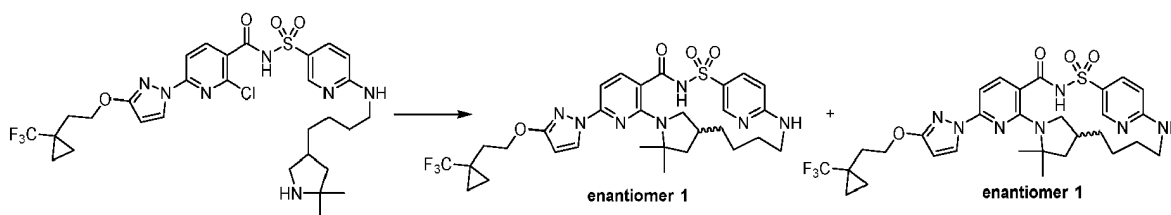
Etapa 2: 2-Cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



4-[4-[[5-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (422,4 mg, 0,5386 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,843 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,904 mL, 24,71 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a amestecat concentratul la sec sub

presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și au fost separate straturile. (PRECAUȚIE, solubilitatea produsului în acetat de etil sub aceste condiții este slabă, adăugarea unei cantități de metanol ajută, fiind necesară pentru a evapora stratul organic fără a utiliza un agent de uscare solid). Se concentrează stratul organic prin evaporare rotativă urmată de uscare sub vid dând 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (323,6 mg, 88%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 683,2268, găsit 684,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,58 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7, 9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 67) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 68)



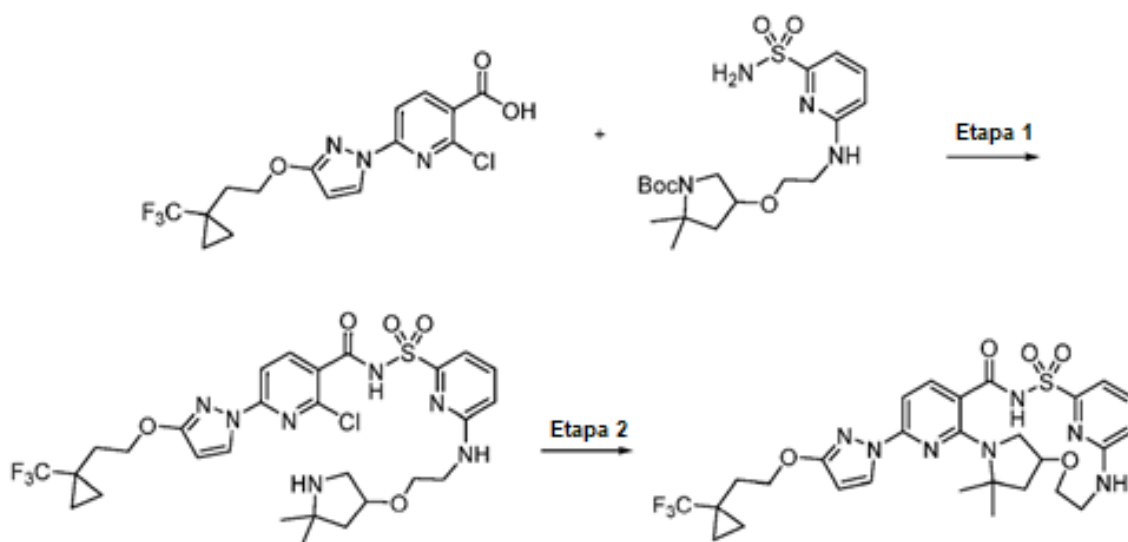
La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butilamino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (323,6 mg, 0,4730 mmol) în dimetil sulfoxid (12,94 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (392,2 mg, 2,838 mmol), CsF (86,22 mg, 0,5676 mmol), și o cantitate mică de site moleculare de 3 Å. Amestecul rezultat a fost acoperit și încălzit la 165°C timp de 16 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil și spălat cu NH₄Cl apoasă saturată și saramură. Faza organică a fost uscată (sulfat de sodiu), filtrată și concentrată la 422 mg ale unui solid arămiu amorf care a fost supus la cromatografie SFC chirală utilizând o coloană ChiralPak OD-3 eluând cu 30% metanol izocratic (20 mM modificador NH₃)/70% dioxid de carbon fază mobilă rulată timp de 2 minute pentru a da un singur enantiomer al produsului așteptat (maximul 1, primul care eluează) care încă a conținut unele impurități și un alt enantiomer singur al produsului așteptat (maximul 2, al doilea care eluează) care încă a conținut unele impurități, ambele ca solid alb.

Maximul 1, primul care a eluat din separarea SFC chirală (50,2 mg) a fost filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 1% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24), 21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 67) (27,7 mg, 18%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,54 (s, 10H), 1,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC B).

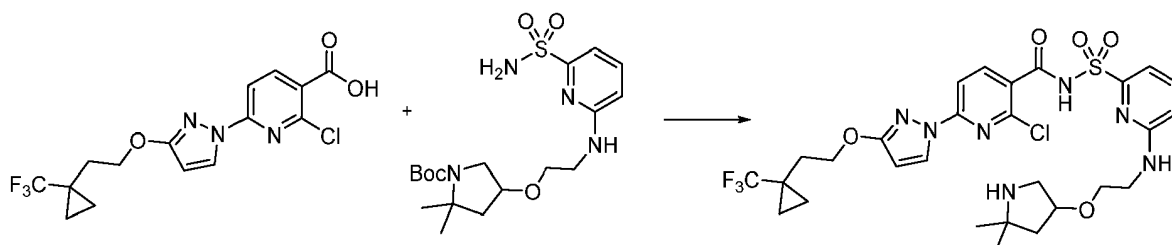
Maximul 2, al doilea care a eluat din separarea SFC chirală (46,5 mg) a fost filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloana Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) comercializată de Fenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX) și o rulare cu gradient dual de la 1% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) dând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11, 19,21-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 68) (29,4 mg, 19%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (d, *J* =

8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 1,3 Hz, 10H), 1,29 - 1,14 (m, 2H), 1,04 (s, 2H), 0,97 - 0,94 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC B).

Exemplul 130: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 69)

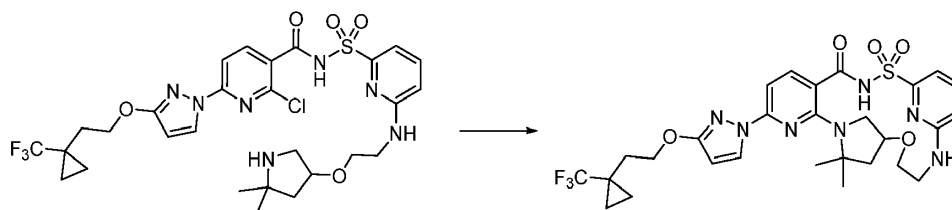


Etapa 1: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoksi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



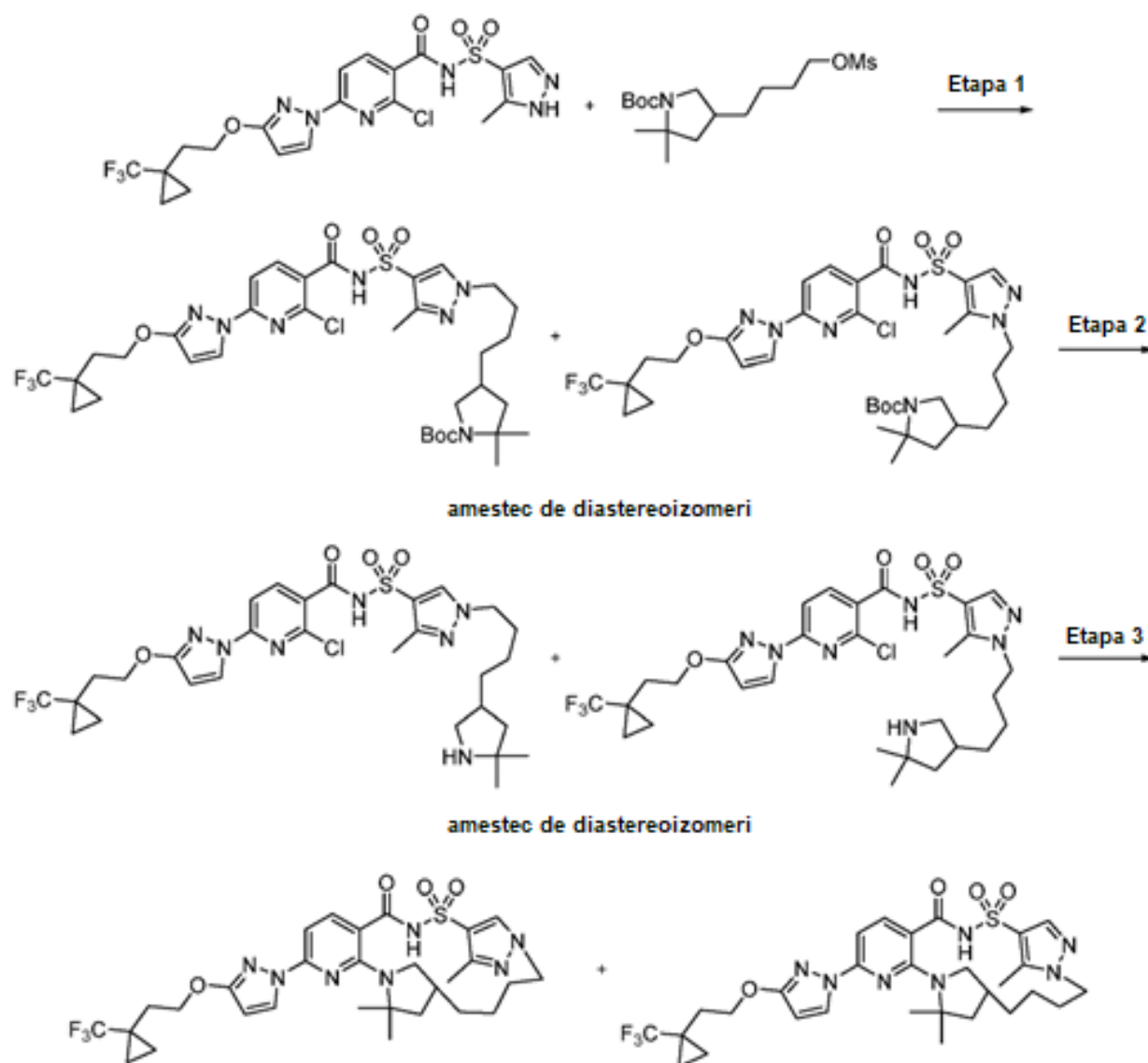
Acidul 2-cloro-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (154 mg, 0,4099 mmol) și carbonil diimidazolul (66 mg, 0,4070 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,0 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etoksi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (94 mg, 0,2268 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (85,0 μL, 0,5684 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 36 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril în apă (5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoksi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (77 mg, 44%). ESI-MS m/z calc. 771,24286, găsit 772,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,28 min (Metodă LC E).

Etapa 2: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 69)

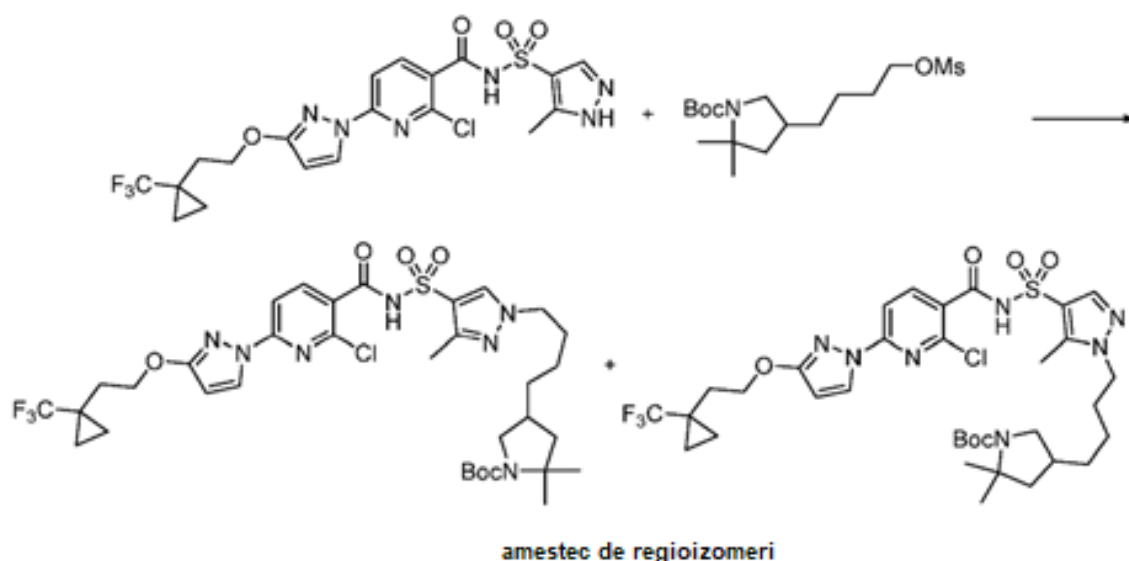


4-[2-[[6-[[2-Chloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (77 mg, 0,09971 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,6 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (800 μ L de 4 M în dioxan, 3,200 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 $\times$ 10 mL), s-a spălat cu saramură, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (72 mg, 0,5210 mmol), fluorura de cesiu (25,0 mg, 0,1646 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (1,6 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei, filtrată și apoi purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril în apă (5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 69) (38,8 mg, 61%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (td, J = 12,8, 5,9 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,79 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,88 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,21375, găsit 636,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC E).

Exemplul 131: Preparare de 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 76) și 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 71)

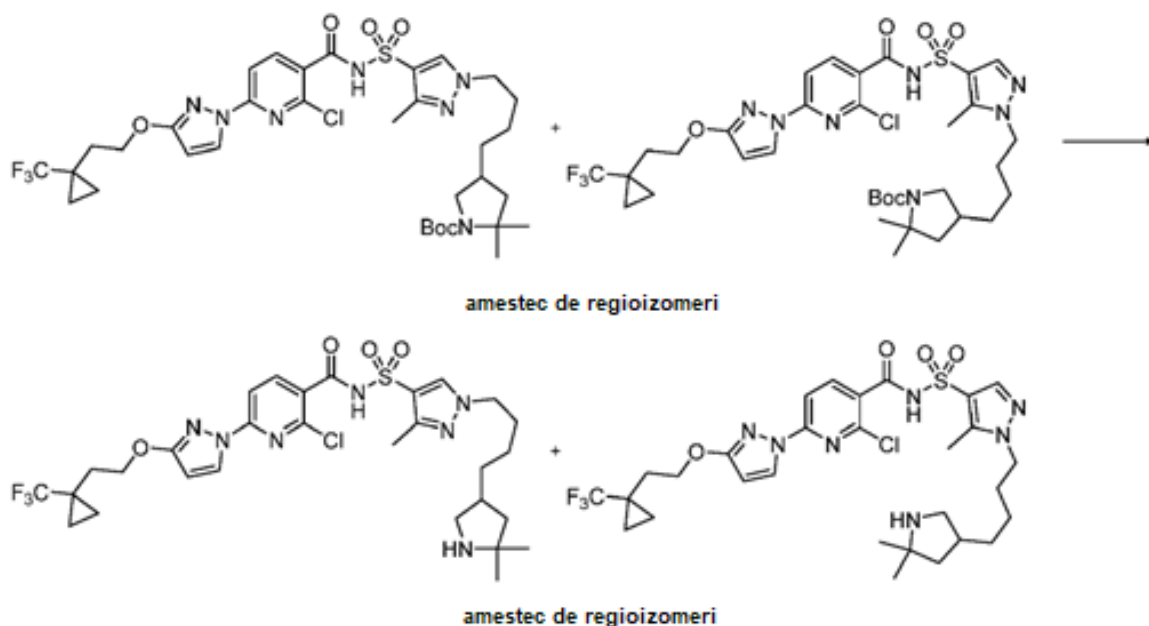


Etapa 1: 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopopil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-3-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopopil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-5-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec de regioizomeri)



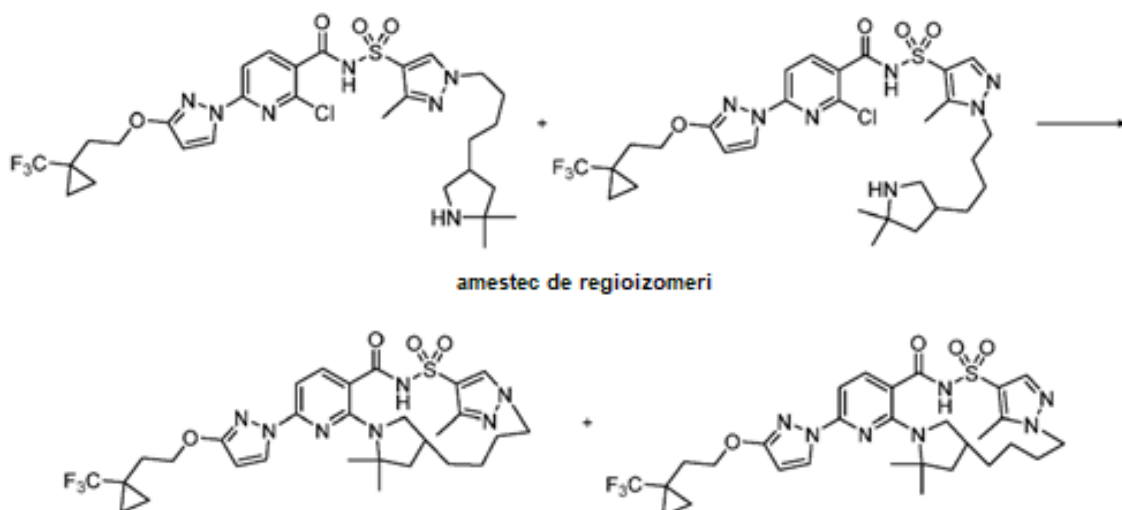
La o fiolă s-au adăugat 2-cloro-*N*-[(5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (454 mg, 0,8749 mmol), *N,N*-dimetilformamidă (4 mL), și carbonat de potasiu (424 mg, 3,068 mmol). Reacția a fost agitată timp de 5 min la temperatura camerei și apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (410 mg, 1,173 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) în picătură. Reacția a fost plasată într-o baie de ulei la 80°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată, și purificată *prin* HPLC (10%-99% acetonitril:apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric dând 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-3-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil și 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-5-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec de regioizomeri) (184,3 mg, 27%). ESI-MS *m/z* calc. 771,27924, găsit 772,7 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC G).

Etapa 2: 2-Cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-3-metil-pirazol-4-il] sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri)



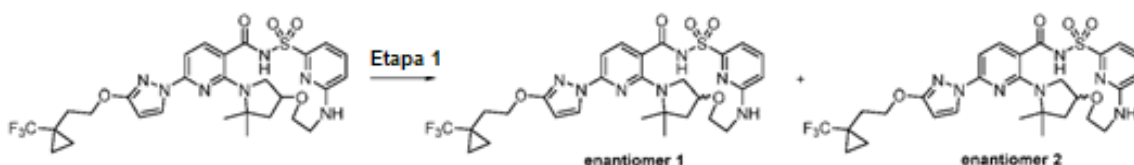
La un flacon s-a adăugat 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil și 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (amestec de regioizomeri) (81 mg, 0,1049 mmol), diclorometan (3 mL) și acid trifluoroacetic (450 μ L, 5,841 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 90 min. Reacția a fost evaporată. Reziduul a fost spălat cu 2 M carbonat de potasiu și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a furniza 2-cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (70 mg, 99%). ESI-MS m/z calc. 671,2268, găsit 672,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,64 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 21,21,23-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 76) și 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 71)

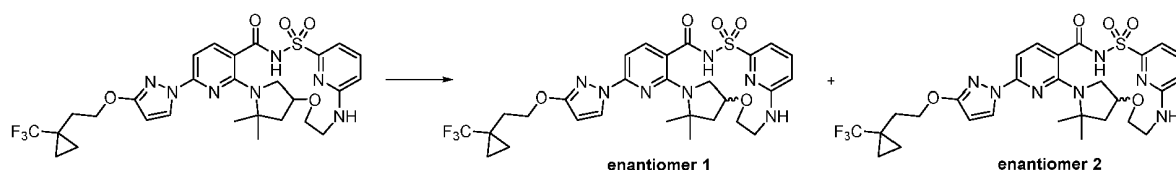


La 2-cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (70 mg, 0,1041 mmol) s-au adăugat carbonat de potasiu (72 mg, 0,5210 mmol), fluorură de cesiu (36 mg, 0,2370 mmol), și dimetil sulfoxid (800 μ L). Reacția a fost încălzită la 150°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și purificată *prin* HPLC (20% - 80% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) dând ca primul maxim care a eluat, 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 71) (16,6 mg, 50%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 4,5, 2,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 6,4, 5,9 Hz, 3H), 4,10 (dd, J = 11,9, 6,8 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,67 (bs, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 - 2,02 (m, 4H), 1,83 (dd, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 1,51 (d, J = 5,9 Hz, 5H), 1,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,13 (s, 1H), ESI-MS *m/z* calc. 635,2502, găsit 636,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC B) și ca al doilea maxim care a eluat, 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 76) (4,2 mg, 13%); ESI-MS *m/z* calc. 635,2502, găsit 636,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B)

Exemplul 132: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 74) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 75)

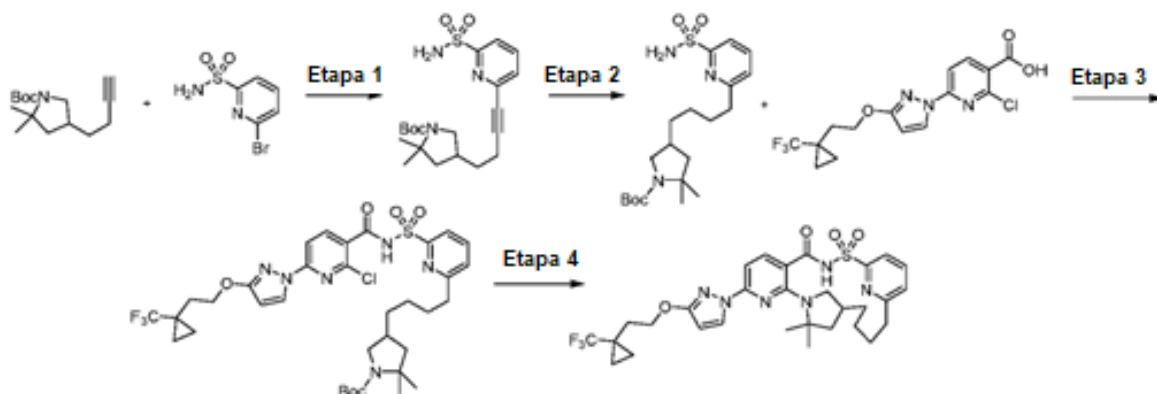


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 74) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10), 6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 75)

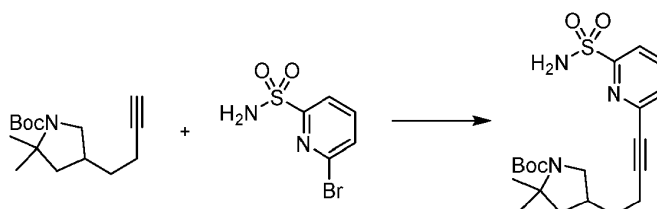


12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6, 8,19(23),20-hexan-2,2,4-triona (36 mg, 0,05607 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei 5 μ m) cu un gradient de la 5% până la 60% metanol (20 mM NH₃) în dioxid de carbon fază mobilă la 50 mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6, 8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 74) (9,76 mg, 54%) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 635,21375, găsit 636,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care a eluat, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5(10),6,8,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 75) (11,29 mg, 63%) ca un solid alburiu; ESI-MS m/z calc. 635,21375, găsit 636,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC E).

Exemplul 133: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 78)



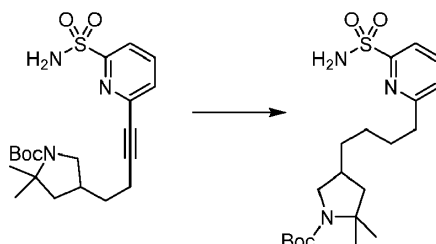
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



6-Bromopiridin-2-sulfonamida (840 mg, 3,543 mmol), trans-diclorobis(trifenilfosfin)paladiul(II) (125 mg, 0,1781 mmol) și iodocuprul (34 mg, 0,1785 mmol) au fost adăugate în secvență într-un flacon cu fund rotund. La vas s-a adăugat apoi N,N-dimetilformamidă anhidră (11 mL), s-a etanșat cu un sept de cauciuc sub azot urmat de adăugarea de diizopropilamină (1000 μ L, 7,135 mmol). Apoi s-a adăugat 4-but-3-inil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,15 g, 4,575 mmol) în 3 mL de N,N-dimetilformamidă și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C într-o baie cu ulei sub atmosferă de azot timp de 2 ore. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu apă (2 × 50 mL) apoi saramură (50 mL).

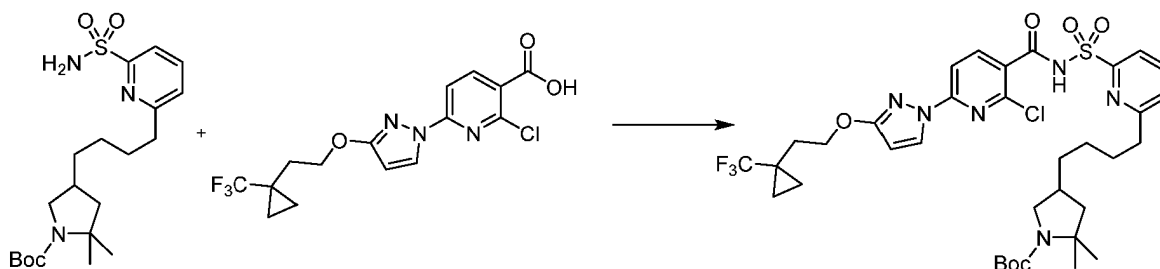
Straturile organice au fost combinate, uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un reziduu portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 90% acetat de etil în hexani pentru a da ca spumă galben deschis, 2,2-dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,4 g, 97%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 3,63 (dd, $J = 18,0, 9,0$ Hz, 1H), 2,88 (q, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,94 (dd, $J = 20,1, 6,4$ Hz, 1H), 1,64 (dd, $J = 14,1, 7,0$ Hz, 2H), 1,50 (dd, $J = 22,0, 9,7$ Hz, 1H), 1,39 (dd, $J = 18,3, 9,6$ Hz, 13H), 1,26 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 407,18787, găsit 408,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,77 min (Metodă LC E).

Etapă 2: 2,2-dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



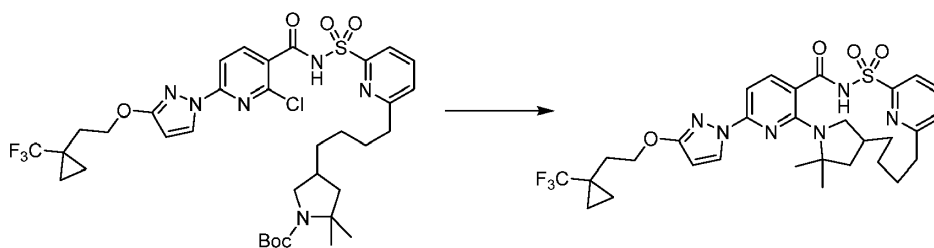
La 2,2-Dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)but-3-inil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,1 g, 2,699 mmol) s-a adăugat oxid de platină (61,29 mg, 0,2699 mmol) urmat de metanol (11,00 mL) și amestecul a fost purjat cu azot urmat de hidrogen apoi acoperit cu un balon de hidrogen și agitat timp de 4 ore. S-a adăugat suplimentar oxid de platină (61,29 mg, 0,2699 mmol) și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celite și spălat cu exces de metanol și apoi filtratul a fost concentrat. Reziduu a fost apoi purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca spumă galbenă, 2,2-dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)butil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (1,10 g, 99%) care a fost contaminat cu o cantitate mică de intermediar olefină și a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 411,21918, găsit 412,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC E).

Etapă 3: 4-[4-[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



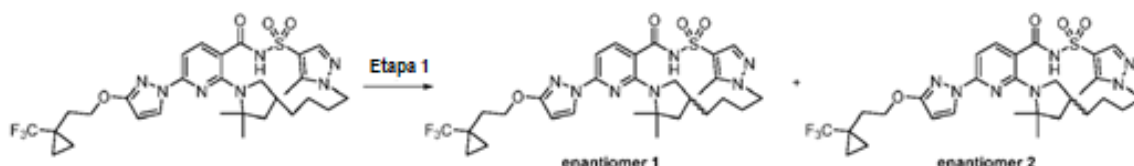
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (685 mg, 1,823 mmol) și carbonil diimidazolul (296 mg, 1,825 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (11 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(6-sulfamoil-2-piridil)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (500 mg, 1,215 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (455 μL , 3,043 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburui, 4-[4-[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (165 mg, 35%). ESI-MS m/z calc. 768,2684, găsit 769,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,13 min (Metodă LC G).

Etapă 4: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 78)

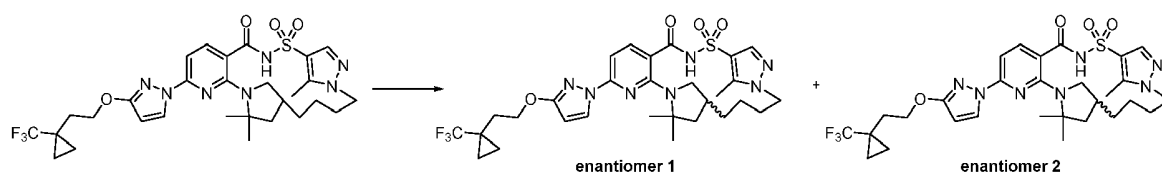


4-[4-[6-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (125 mg, 0,1625 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (1,5 mL de 4 M în dioxan, 6,000 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă și s-a combinat cu carbonat de potasiu (135 mg, 0,9768 mmol), fluorură de cesiu (40 mg, 0,2633 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (2,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 150°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcit la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril în apă (5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-triona (Compusul 78) (37,67 mg, 37%). ESI-MS *m/z* calc. 632,23926, găsit 633,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC G).

Exemplul 134: Preparare de 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111, 14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 80) și 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23), 12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 81)



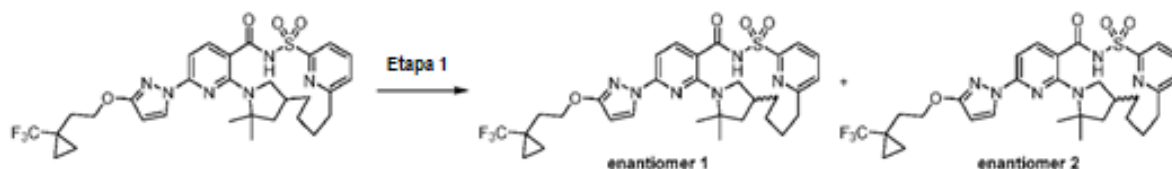
Etapă 1: 21,21,23-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 80) și 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9, 13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10, 10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 81)



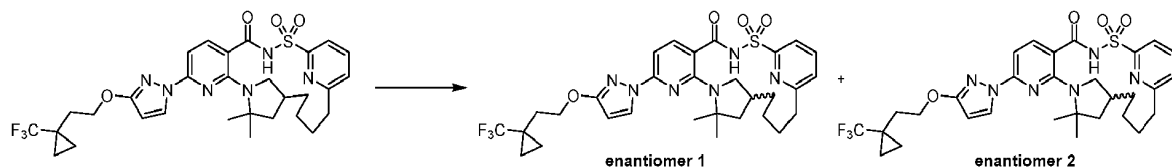
S-a supus 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-triona (12 mg, 0,01888 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250

× 21 mm, dimensiunea particulei de 5 µm) cu 20% - 25% metanol (20 mM NH₃) în dioxid de carbon fază mobilă la 50 mL/min (volum de injecție = 950 µL de 4mg/mL soluție în 50% metanol în dimetil sulfoxid) dând ca prim enantiomer care eluează, 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 80) (3,3 mg, 55%); ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,95 min (Metodă LC D) și ca al doilea enantiomer care eluează, 21,21,23-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 81) (3,8 mg, 63%); ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,95 min (Metodă LC D).

Exemplul 135: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 86) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 87)

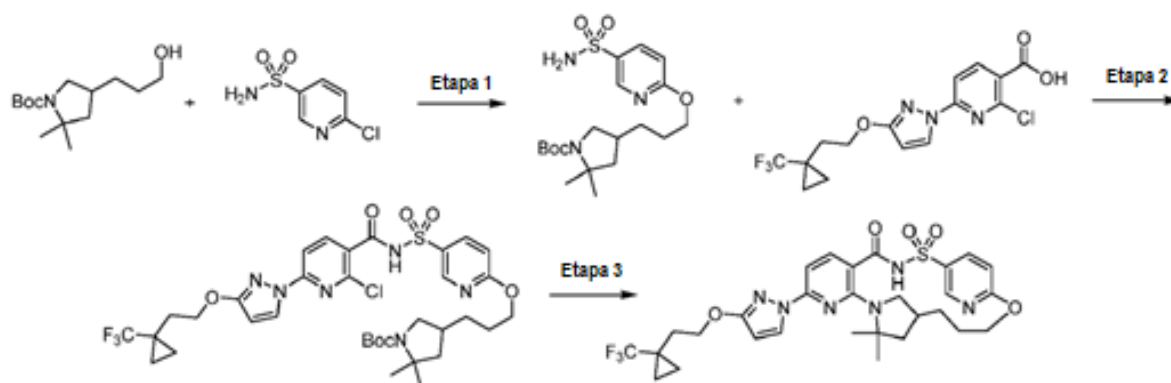


Etapă 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 86) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 87)

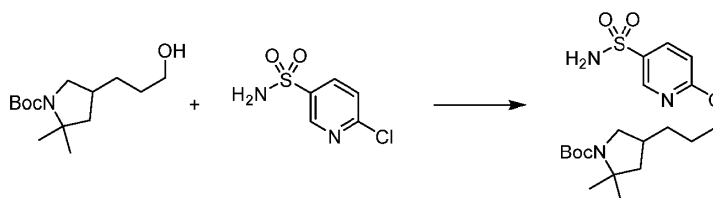


S-a supus 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă racemică (34,9 mg, 0,05516 mmol) la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană Chiral Pak AS-H, ((250 × 10 mm), dimensiunea particulei de 5 µm) cu 25% acetonitril:metanol (90:10; no modificator), 75% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min (volum de injecție = 70 µL de -24 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 86) (13,11 mg, 74%) ca solid alb; ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,67 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 11,5, 5,3 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,53 (t, J = 24,3 Hz, 8H), 1,45 (s, 1H), 1,03 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 0,96 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 0,89 (s, 2H), ESI-MS m/z calc. 632,23926, găsit 633,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC G) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 87) (12,96 mg, 74%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 632,23926, găsit 633,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC G).

Exemplul 136: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,20-tetraazatetraciclo[17,2,2,11,14, 05,10]tetracoza-1(21),5(10),6,8,19,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 90)

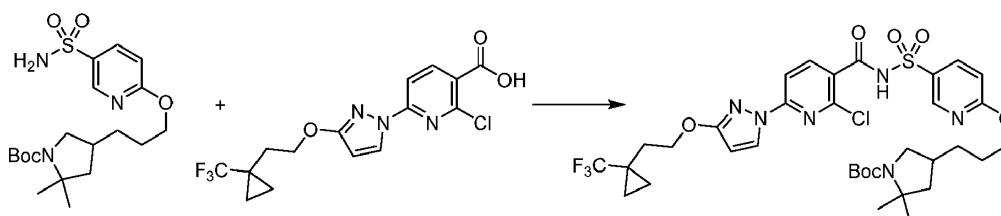


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (400 mg, 1,554 mmol) agitat sub atmosferă de azot în N,N-dimetilformamidă (4,0 mL) s-a adăugat în porții NaH (125 mg, 3,125 mmol) (PRECAUȚIE: evoluție de gaz) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. S-a adăugat apoi 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (296 mg, 1,537 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 140 min apoi s-a adăugat NaH (62 mg, 1,550 mmol) (PRECAUȚIE: evoluție de gaz) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C după echiparea cu un condensator de reflux timp de 20 ore. S-a adăugat mai multă 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (145 mg, 0,750 mmol, NaH (62 mg, 1,55 mmol) și s-a încălzit la 105°C timp de 20 ore. Amestecul a fost apoi turnat în 1 N acid citric și extras cu acetat de etil (2X). Frațiunile organice combinate, au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un ulei galben care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 65% acetat de etil în hexani pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (50,36 mg, 8%). ESI-MS *m/z* calc. 413,19846, găsit 414,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,81 min (Metodă LC E).

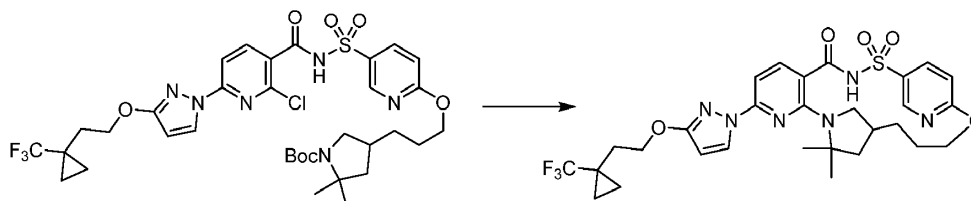
Etapa 2: 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (69 mg, 0,1836 mmol) și carbonil diimidazolul (30 mg, 0,1850 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (1,108 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (50,36 mg, 0,1218 mmol) urmat de 1,8-

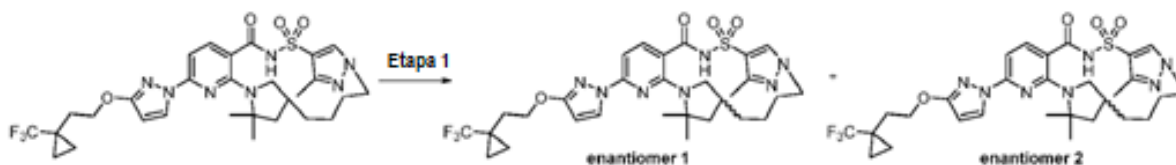
diazabicyclo[5,4,0] undec-7-enă (50 μ L, 0,3343 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (71 mg, 76%). ESI-MS m/z calc. 770,2476, găsit 771,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC E).

Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,20-tetraazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(21), 5(10),6,8,19,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 90)



4-[3-[[5-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (71 mg, 0,09206 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan) (800 μ L de 4 M, 3,200 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras stratul organic cu acetat de etil (2 $\times$ 10 mL), s-a spălat cu saramură apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și evaporat la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (69 mg, 0,4993 mmol), fluorura de cesiu (23 mg, 0,1514 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (1,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 24 ore. A fost răcită la temperatura camerei, filtrată și apoi purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril în apă (5 mM acid clorhidric) pentru a da ca un solid alburiu, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,20-tetraazatetraciclo[17,2,2,11,14,05,10]tetracoza-1(21),5(10),6,8,19,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 90) (3,95 mg, 7%). ESI-MS m/z calc. 634,2185, găsit 635,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,27 min (Metodă LC E).

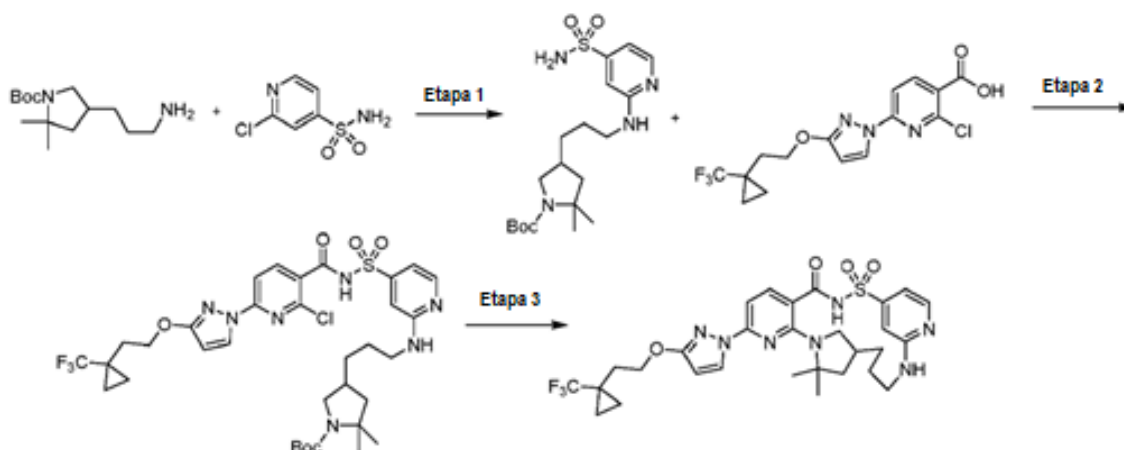
Exemplul 137: Preparare de 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [17,2,1, 111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 91) și 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2, 4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 92)



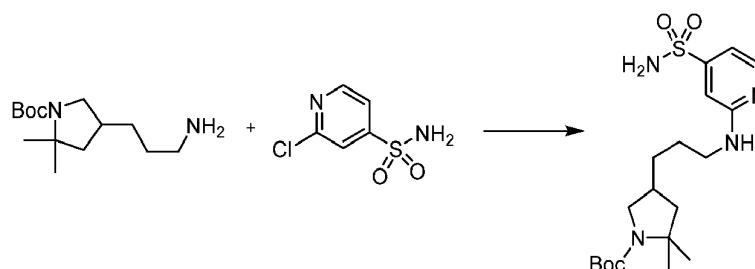
Etapă 1: 12,21,21-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 91) și 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3, 9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 92)

12,21,21-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-triona racemică (35 mg, 0,05506 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană Chiral Pak AS-H (250 × 10 mm), dimensiunea particulei de 5 μ m cu 20% - 30% metanol (20 mM NH₃) în dioxid de carbon fază mobilă dând ca prim enantiomer care eluează, 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 91) (12,1 mg, 69%); ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,04 min (Metodă LC G) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,21,21-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 92) (8,9 mg, 51%); ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,03 min (Metodă LC G).

Exemplul 138: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo [17,3,1, 111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 93)



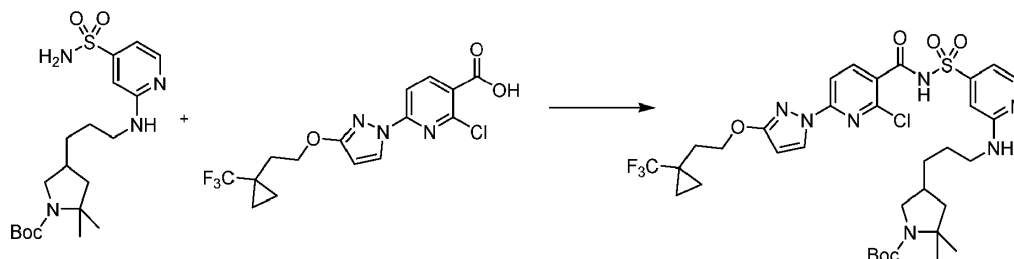
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[3-[(4-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2-cloropiridin-4-sulfonamidă (300 mg, 1,557 mmol), 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (399,2 mg, 1,557 mmol), *terț*-butoxid de sodiu (224,4 mg, 2,335 mmol) și cloro(2-di-*terț*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (202,8 mg, 0,3114 mmol) în dioxan (5,000 mL) a fost degazată prin purjare cu azot și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 2,2-dimetil-4-[3-[(4-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (175 mg, 27%, 1:1 amestec cu 4-[3-bis(4-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat) de *terț*-butil ca

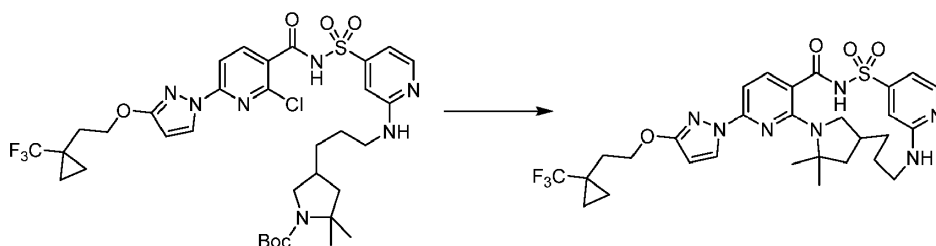
solid lipicios maro deschis care a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 412,21442, găsit 413,6 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,5 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[3-[[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (154,8 mg, 0,4120 mmol) și carbonil diimidazolul (66,81 mg, 0,4120 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2,0 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[[4-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (85 mg, 0,2060 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (47,04 mg, 46,21 μ L, 0,3090 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție saturată de clorură de amoniu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L, și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 4-[3-[[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (45,6 mg, 29%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,28 - 8,12 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,52 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,85 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 1,43 (s, 12H), 1,35 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,73 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 769,2636, găsit 770,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,77 min (Metodă LC A).

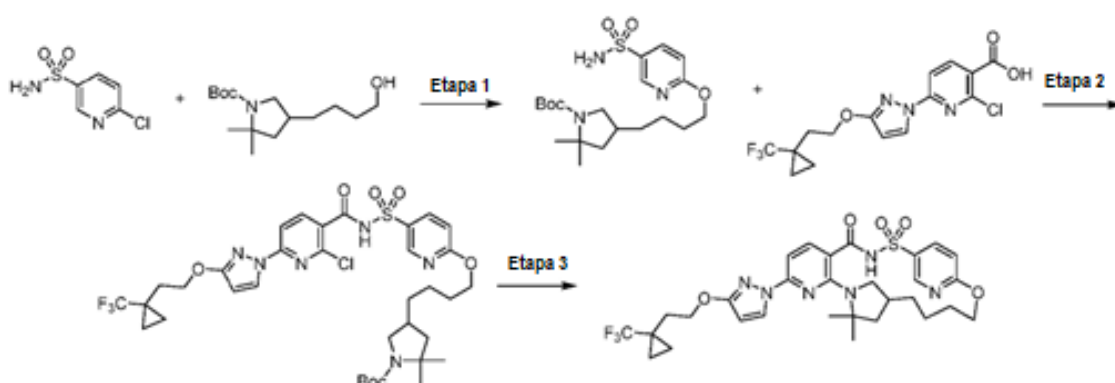
Etapa 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 93)



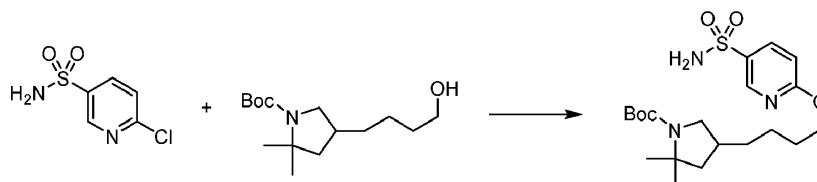
O soluție de 4-[3-[[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (50 mg, 0,06491 mmol) în diclorometan (416,7 μ L) și acid trifluoroacetic (74,01 mg, 49,67 μ L, 0,6491 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. A fost spălat cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul îndepărtat apoi uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (2,500 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (29,58 mg, 0,1947 mmol) și carbonat de potasiu (26,91 mg, 0,1947 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un

disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 20% - 80% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 93) (12,3 mg, 30%) ca solid de culoare galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,39 - 8,22 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,47 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 43,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,30 (d, J = 39,7 Hz, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H), 0,74 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 633,2345, găsit 634,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC B).

Exemplul 139: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-2-{1-(trifluorometil)ciclopropil} etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo [18,2,2,111,14, 05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 94)

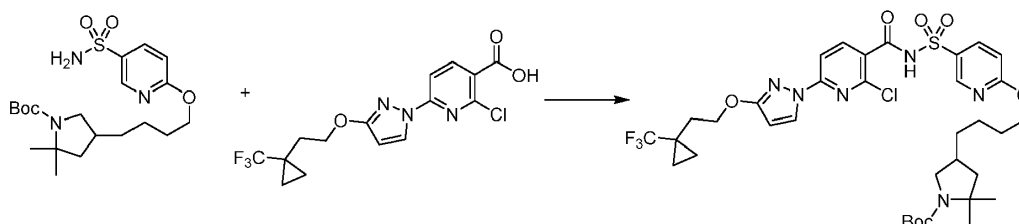


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



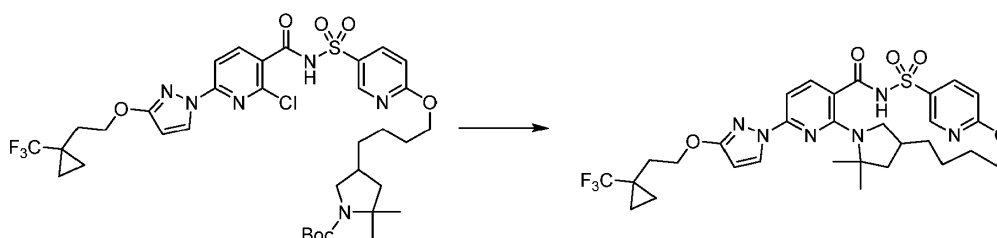
La 4-(4-hidroxi-butil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (800 mg, 2,948 mmol) agitat sub atmosferă de azot în *N,N*-dimetilformamidă (8 mL) s-a adăugat în porții NaH (240 mg, 6,001 mmol) (PRECAUȚIE: evoluție de gaz) într-o fiolă de 20 mL și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. S-a adăugat apoi 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (570 mg, 2,959 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră apoi s-a adăugat NaH (120 mg, 3,000 mmol) (PRECAUȚIE: evoluție de gaz), fiola a fost acoperită și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 20 ore. S-au adăugat suplimentar 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (145 mg, 0,750 mmol și NaH (62 mg, 1,55 mmol) și au fost încălzite la 105°C timp de 48 ore. Amestecul a fost apoi turnat în 1 N acid citric și extras cu acetat de etil (2X). Frațiunile organice combinate, au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un ulei galben care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 65% acetat de etil în hexani urmat de o a doua purificare pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 15% metanol în diclorometan pentru a da ca un ulei clar vâcos, 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]butil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (335 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 1H), 7,44 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 17,1, 6,9 Hz, 1H), 2,78 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,44 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,40 - 1,36 (m, 12H), 1,32 (d, J = 17,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 427,21408, găsit 428,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,87 min (Metodă LC E).

Etapă 2: 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil piridin-3-



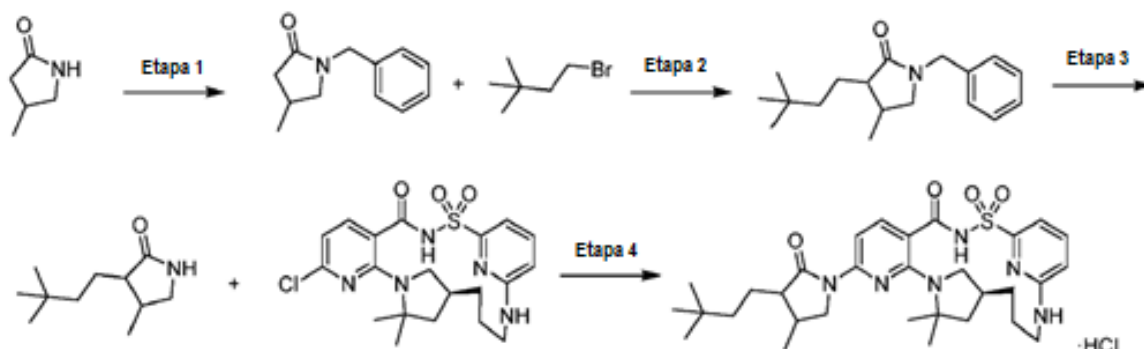
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (437,0 mg, 1,163 mmol) și carbonil diimidazolul (190,0 mg, 1,172 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (7,260 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-[(5-sulfamoil-2-piridil)oxi]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (330 mg, 0,7718 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (322,6 mg, 316,9 μL, 2,119 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 20 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 55% acetat de etil în hexani urmată de o a doua purificare pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 15% metanol în diclorometan pentru a da ca solid galben deschis, 4-[4-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (350 mg, 58%). ESI-MS *m/z* calc. 784,2633, găsit 785,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC G).

Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 94)

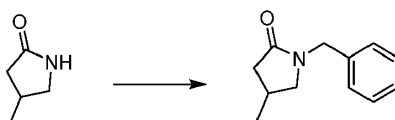


4-[4-[[5-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (350 mg, 0,4457 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (7,5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4,0 mL de 4 M în dioxan, 16,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras cu acetat de etil (2 X 10 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, apoi uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (310 mg, 2,243 mmol), fluorura de cesiu (105 mg, 0,6912 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (7,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzit la 150°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 55% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10] pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 94) (76,3 mg, 26%). ESI-MS *m/z* calc. 648,2342, găsit 649,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,41 min (Metodă LC E).

Exemplul 140: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 97)

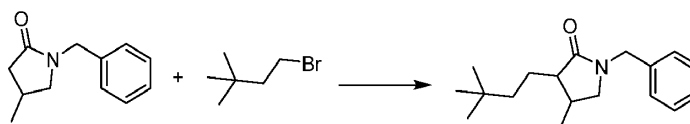


Etapa 1: 1-Benzil-4-metil-pirolidin-2-onă



Un flacon de 100 mL a fost încărcat sub azot cu 4-metilpirolidin-2-onă (1,52 g, 15,33 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (30 mL). Amestecul a fost răcit într-o baie cu gheață și s-a adăugat NaH (811,9 mg de 60% g/g, 20,30 mmol) porții mici. S-a observat o spumare substanțială și reacția s-a transformat într-o suspensie dificil de agitat. Agitarea a fost ușurată prin adăugarea unei cantități suplimentare de tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul a fost agitat în baia de răcire timp de 1,5 ore. S-a adăugat bromură de benzil (2,2 mL, 18,50 mmol) în picătură printr-o seringă. Amestecul a fost agitat în baia de răcire care a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei peste noapte. După 29 ore, reacția a fost turnată pe gheață/apă. Produsul a fost extras cu acetat de etil (2 X 75 mL) și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și solvenții au fost evaporati. Reziduu a fost dizolvat în diclorometan și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de acetat de etil (0% până la 100%) în hexani dând 1-benzil-4-metil-pirolidin-2-onă (2,52 g, 87%) ca puțin ulei maro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,37 - 7,17 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,36 (dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 16,6, 8,6 Hz, 1H), 2,40 (ddtd, J = 8,6, 7,8, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 16,6, 6,9 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 189,11537, găsit 190,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,16 min (Metodă LC B).

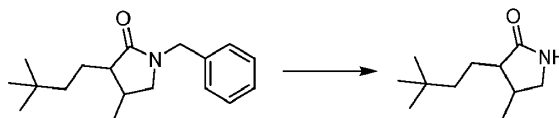
Etapa 2: 1-Benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-pirolidin-2-onă



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost uscat cu un pistol termic sub vid și umplut cu azot. Flaconul a fost încărcat cu 1-benzil-4-metil-pirolidin-2-onă (542 mg, 2,864 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (8 mL). După răcirea la -78°C, s-a adăugat o soluție de *n*-butilitiu (1,3 mL of 2,5 M în hexani, 3,250 mmol) în picătură inducând formarea unei soluții roșie. După agitare la -78°C timp de 30 min, s-a adăugat 1-bromo-3,3-dimetil-butan (450 μL, 3,195 mmol) în picătură. Amestecul a fost agitat în baia de răcire care a fost apoi lăsată să se încălzească încet la temperatura camerei. După 22 ore, amestecul a fost stins cu adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (50 mL). Produsul a fost extras cu acetat de etil (3 X 20 mL) și extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vacuo*. Cromatografia pe coloană pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 40%

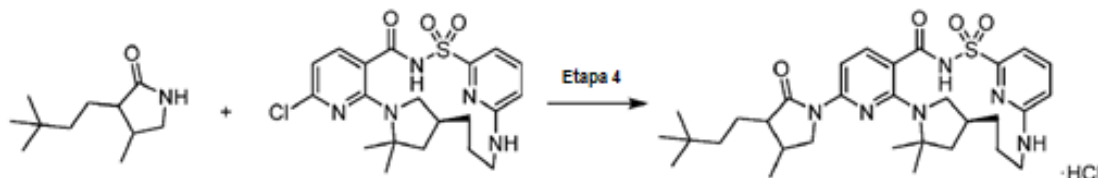
acetat de etil în hexani a dat 1-benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4-metilpirolidin-2-onă (342 mg, 44%) ca ulei incolor. ESI-MS m/z calc. 273,20926, găsit 274,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC B).

Etapa 3: 3-(3,3-Dimetilbutil)-4-metil-pirolidin-2-onă



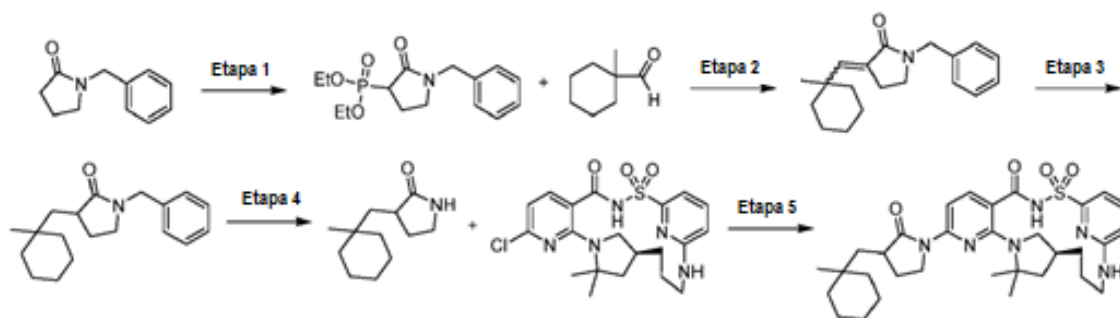
La un flacon de 50 mL purjat cu azot încărcat cu 1-benzil-3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-pirolidin-2-onă (342 mg, 1,251 mmol) s-au adăugat propan-1-amină (6 mL) și etan-1,2-diamină (500 μ L, 7,479 mmol). Soluția a fost răcită la -30°C și s-a adăugat o bandă de sârmă de litiu (6 cm, tăiată în 6 piese mai mici și clătite cu hexani pentru a îndepărta excesul de ulei). Flaconul a fost reechipat cu un sept, și amestecul de reacție a fost agitat viguros, cu încălzire ușoară la -20°C. O culoare albastră s-a format eventual în jurul sârmei de litiu, cu culoarea albastră ieșind scurt în soluție și reacția a fost lăsată să se agite până când soluția a rămas de culoare albastru intens (~20 min). S-a adăugat apă (~15 mL), piesele mai mari de litiu au fost îndepărtate, și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 10 min. Amestecul brut a fost extras cu acetat de etil (3 X 25 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid* rezultând 3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-pirolidin-2-ona brută (388 mg, 169%) ca ulei galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 183,16231, găsit 184,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,43 min (Metodă LC B).

Etapa 4: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 97)

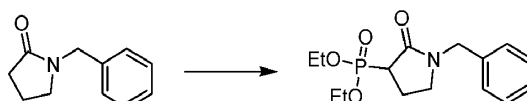


La o fiolă încărcată cu 3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-pirolidin-2-onă brută (22 mg, 0,1200 mmol) s-a adăugat (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,05373 mmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfan (8 mg, 0,01383 mmol), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-onă;paladiu (13 mg, 0,01420 mmol), Cs₂CO₃ (23 mg, 0,07059 mmol) și dioxan (1 mL). Spațiul din partea superioară a fost purjat cu azot, fiola acoperită, și amestecul de reacție agitat la 120°C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul brut a fost diluat cu acetat de etil (~30 mL) și spălat cu 1,0M acid citric apos (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat într-o cantitate minimală de dimetil sulfoxid (0,4 - 1 mL) și supus la purificare prin HPLC (C₁₈ cu fază inveră, 1% până la 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric). Frațiunile pure au fost apoi concentrate *in vid* și reziduul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu (0% până la 70% acetat de etil în hexani) rezultând (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare clorhidrat) (Compusul 97) (2 mg, 6%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 596,31445, găsit 597,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,32 min (Metodă LC B).

Exemplul 141: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-[3-[(1-metilciclohexil)metil]-2-oxopirrolidin-1-il]-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 101)

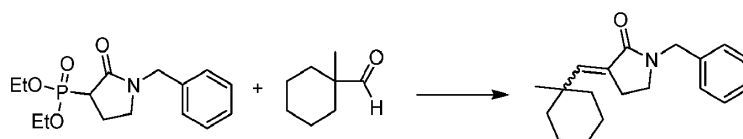


Etapa 1: 1-Benzil-3-dietoxifosforil-pirolidin-2-onă



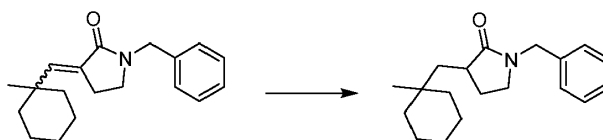
Într-un flacon de 250 mL, la o soluție agitată de LDA (30 mL de 2,0 M, 60,00 mmol) în tetrahidrofuran uscat (140 mL) la -78°C sub azot, s-a adăugat în picătură o soluție de 1-benzilpirolidin-2-onă (5,000 g, 28,53 mmol) în tetrahidrofuran uscat (5 mL) timp de 5 min. Soluția portocalie a fost agitată timp de 1 oră și s-a adăugat o soluție de 1-[cloro(etoxi)fosforil]oxietan (5,170 g, 29,96 mmol) în tetrahidrofuran uscat (5 mL) în picătură timp de 5 min. Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 18 ore. Reacția a fost stinsă cu apă rece cu gheață (50 mL) și acidulată până la aproximativ $\text{pH} = 2,0$ prin adăugarea de 1,0 M acid clorhidric apos. Stratul apos a fost separat și extras cu acetat de etil (3 X 50 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a produce produsul brut (8,74 g). Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu (încercată mai întâi cu 10% până la 100% acetat de etil în hexani timp de 40 min dar materialul nu a ieșit, apoi a fost transformată în 0% până la 10% metanol în CH_2Cl_2 pentru a elua produsul) a furnizat 1-benzil-3-dietoxifosforil-pirolidin-2-ona dorită (3,31 g, 37%) ca ulei vâcos portocaliu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 4,49 (dd, $J = 15,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 4H), 3,31 - 3,14 (m, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,22 (two seturi of t, $J = 7,2$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 311,12863, găsit 312,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,93 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 1-Benzil-3-[(1-metilciclohexil)metilen]pirolidin-2-onă



Într-un flacon de 50 mL, la o soluție agitată de 1-benzil-3-dietoxifosforil-pirolidin-2-onă (300 mg, 0,9637 mmol) în tetrahidrofuran uscat (10 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (42,40 mg, 47,11 μL , 1,060 mmol, 60% dispersată în ulei mineral) în trei porții (pentru a diminua evoluția gazului) la 5°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După agitare timp de 10 min, s-a adăugat în picătură o soluție de 1-metilciclohexancarbaldehidă (182,5 mg, 1,446 mmol) în tetrahidrofuran uscat (2 mL) timp de 3 min. Apoi s-a agitat la aceea temperatură timp de 3 ore și a fost stinsă cu soluție saturată de NH_4Cl (15 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 20 mL). Organicele combinate au fost spălate succesiv cu apă (15 mL) și saramură (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a obține produsul olefină brută. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluând cu 5% - 60% acetat de etil în hexani. Izomerii E și Z au eluat împreună. Îndepărtarea volatilelor a furnizat 1-benzil-3-[(1-metilciclohexil)metilen]pirolidin-2-onă (265 mg, 97%) ca ulei vâcos galben și amestec de izomeri E și Z. ESI-MS m/z calc. 283,1936, găsit 284,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC B).

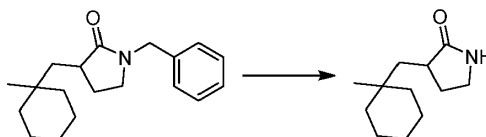
Etapa 3: 1-Benzil-3-[(1-metilciclohexil)metil]pirolidin-2-onă



Un flacon de 50 mL cu trei gâturi sub azot a fost încărcat cu 1-benzil-3-[(1-metilciclohexil)metilen]pirolidin-2-onă (260 mg, 0,9174 mmol) ca un amestec de izomeri E și Z și metanol anhidru (15 mL). Flaconul a fost purjat cu azot apoi s-a adăugat paladiu (100 mg, 0,09397 mmol, 10% pe carbon activat) sub azot și s-a agitat sub hidrogen (balon) la 50°C timp de 2 zile. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și flaconul a fost purjat cu hidrogen apoi filtrat pe un strat de celite. Filtratul a fost concentrat pentru a obține 1-benzil-3-[(1-metilciclohexil) metil]pirolidin-2-ona brută (138 mg, 53%) ca gumă maro care a fost utilizată în etapa ulterioară fără purificare suplimentară.

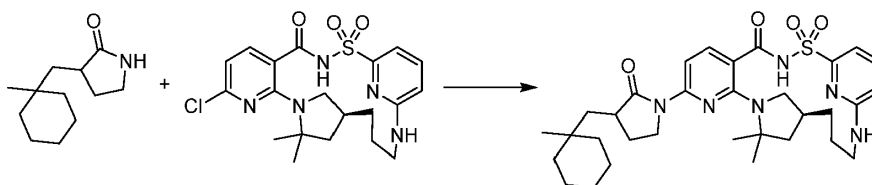
ESI-MS m/z calc. 285,20926, găsit 286,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC B).

Etapa 4: 3-[(1-Metilciclohexil)metil]pirolidin-2-onă



Un flacon de 50 mL a fost încărcat sub azot cu 1-benzil-3-[(1-metilciclohexil) metil]pirolidin-2-onă (164 mg, 0,5746 mmol), propan-1-amină (5 mL), și etan-1,2-diamină (250 μL, 3,740 mmol), în această ordine, la temperatura ambiantă. Soluția a fost răcită la -35°C (uscate într-o baie cu gheață-acetonă, unde 1 sau 2 palete de gheață uscată au fost adăugate intermitent pentru a menține temperatura stabilă) și s-a adăugat o dată litu (40 mg, 5,763 mmol, sârmă, clătită pe scurt cu hexani, apoi proaspăt tăiată în piese mici). Culoarea albastră a început să se dezvolte în jurul pieselor mici de litu și culoarea albastru intens a devenit permanentă după 1 oră. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu saturată (5 mL) la -35°C și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. După uscarea sub vid, 3-[(1-metilciclohexil)metil]pirolidin-2-ona brută (78 mg, 70%) a fost obținută ca semisolid alb și a fost utilizată fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 195,16231, găsit 196,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,47 min (Metodă LC B).

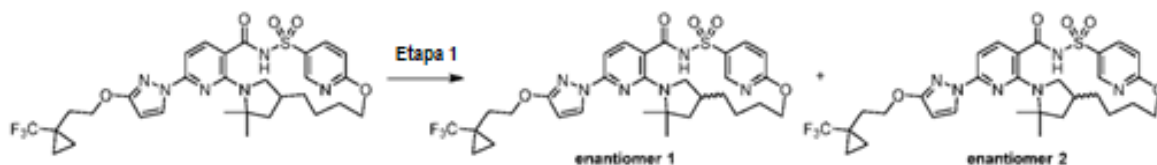
Etapa 5: (14S)-12,12-dimetil-8-[3-[(1-metilciclohexil)metil]-2-oxopirrolidin-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 101)



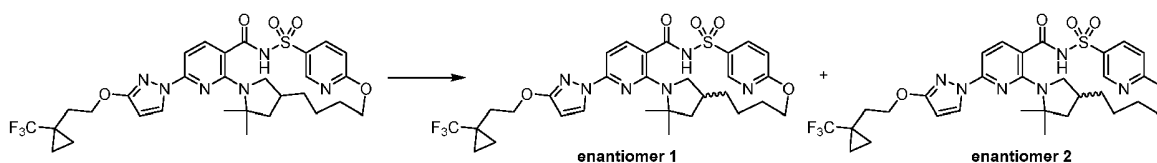
O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,05373 mmol), 3-[(1-metilciclohexil)metil]pirolidin-2-onă (10 mg, 0,05120 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,008736 mmol), Xantphos (5 mg, 0,008641 mmol), carbonat de cesiu (87,52 mg, 0,2686 mmol) și dioxan anhidru (0,4 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 până la 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (1000 μL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1% până la 99% timp de 15 min) și acid clorhidric ca modificador. Frațiunile pure au fost colectate și combinate, s-a adăugat puțină saramură și

solvenții organici au fost evaporați. Produsul a fost extras cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu apoi filtrată. Evaporarea filtratului a dat 10 mg de solid. Produsul a fost purificat suplimentar prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5% în 30 min) în diclorometan dând (14S)-12,12-dimetil-8-{3-[(1-metilciclohexil)metil]-2-oxopirolidin-1-il}-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3, 1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 101) (6,4 mg, 19%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (larg d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,11 - 3,65 (m, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,94 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,64 (m, 3H), 1,64 - 1,37 (m, 13H), 1,35 - 1,10 (m, 8H), 0,89 (d, J = 1,7 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 608,31445, găsit 609,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

Exemplul 142: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2, 111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 103) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 104)

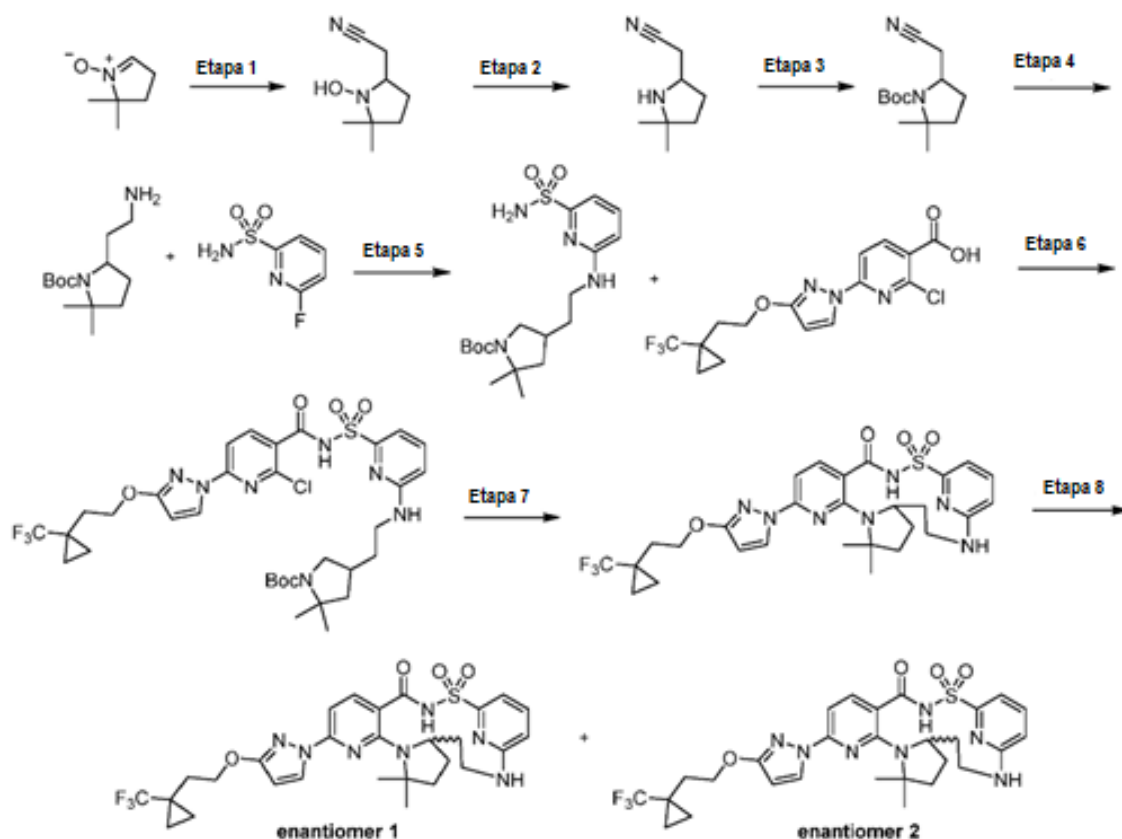


Etapa 1: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5, 7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 103) și 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11, 21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 104)

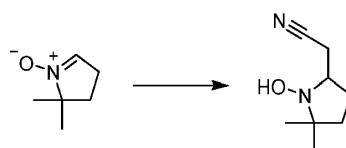


12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9, 20(24),21-hexan-2,2,4-trionă racemică (71 mg, 0,1095 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralCel OD-H (coloană 250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 42% acetonitril/metanol (90:10)/58% dioxid de carbon fază mobilă la 10mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μL de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 103) (19,77 mg, 56%) ca solid alb; ESI-MS m/z calc. 648,2342, găsit 649,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC E) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 Λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo [18,2,2, 111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 104) (20,25 mg, 57%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,67 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,51 (d, J = 11,5 Hz, 9H), 1,16 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 1H), 0,95 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 0,88 (s, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 648,2342, găsit 649,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC E).

Exemplul 143: Preparare de 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo [17,3, 1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (Compusul 108), 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (enantiomer 1) (Compusul 116) și 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16, 18,18-trionă (enantiomer 2) (Compusul 117)



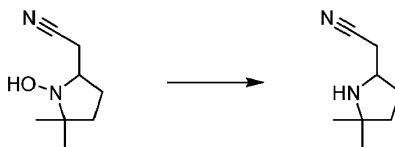
Etapa 1: 2-(1-Hidroxi-5,5-dimetil-pirolidin-2-il)acetonitril



S-a adăugat *n*-butillitiu (127 mL de 2,5 M, 317,5 mmol) în picătură la tetrahidrofuran uscat (270 mL) răcit la -78°C. Temperatura internă a fost ținută sub -65°C în timpul adăugării. Apoi s-a adăugat încet acetonitrilul (13,13 g, 16,7 mL, 319,8 mmol), menținând temperatura internă sub -70°C. Precipitatul alb al acetonitrilului litiat a fost observată după ce jumătate din acetonitrilul a fost adăugat. După 30 min la -78°C, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-1-oxido-3,4-dihidropirol-1-ii (11,20 g, 99 mmol) în tetrahidrofuran uscat (15 mL) la o astfel de rată încât temperatura internă nu a crescut peste -70°C. Suspensia galbenă a fost agitată la -78°C timp de 1 oră apoi stinsă cu soluție saturată de clorură de amoniu (150 mL). După încălzire la temperatura camerei, cele două straturi au fost separate. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 X 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 2-(1-hidroxi-5,5-dimetil-pirolidin-2-il)acetonitrilul brut (17 g, ~ puritate 80% prin ¹H RMN, randament 89%) ca ulei maro care a fost utilizat

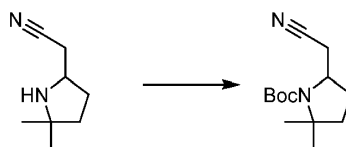
direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,99-2,06 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,59 (br. s., 1H).

Etapa 2: 2-(5,5-Dimetilpirolidin-2-il)acetonitril



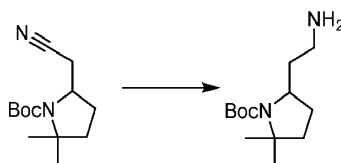
S-a adăugat zinc (4,9 g, 0,6869 mL, 74,935 mmol) în câteva porții la o soluție de 2-(1-hidroxi-5,5-dimetilpirolidin-2-il)acetonitril (1,8 g, 8,1707 mmol) în acid acetic (21 mL) într-o baie de apă cu gheață și amestecul a fost lăsat să se încălzească până la temperatura camerei și a fost agitat viguros și încălzit la 30°C timp de 6 ore. Amestecul brut a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza un produs brut care a fost neutralizat cu 5% bicarbonat de sodiu (100 mL) și extras cu diclorometan (2 X 100 mL). Organicele au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza un produs brut 2-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)acetonitril (0,9 g, 70%) ca semisolid galben pal. ESI-MS m/z calc. 138,1157, găsit 139,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,312 min (Metodă LC I).

Etapa 3: 5-(cianometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Dicarbonatul de di-*terț*-butil (17,4 g, 18,32 mL, 79,73 mmol) a fost adăugat la o soluție de 2-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)acetonitril (12 g, puritate 51%, 44,28 mmol) și trietilamină (8,712 g, 12 mL, 86,10 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei pe durata sfârșitului de săptămână. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a îndepărta tetrahidrofuranul. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 20% acetat de etil în heptani pentru a da 5-(cianometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (9,5 g, 63%) ca ulei galben deschis. ESI-MS m/z calc. 238,326, găsit 261,2 ($M+\text{Na}$) $^+$; Timp de retenție: 2,12 min (Metodă LC I).

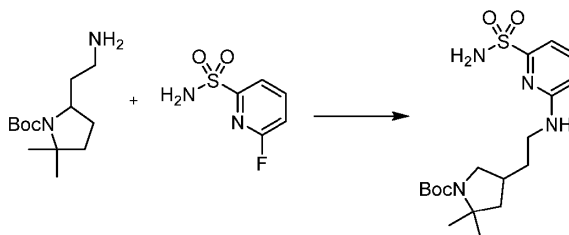
Etapa 4: 5-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un flacon cu fund rotund de 250 mL a fost încărcat cu 5-(cianometil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (9,1 g, 38,2 mmol), amoniac (10 mL de 7 M soluție în metanol, 70 mmol), metanol (70 mL) și nichel Raney (suspensie în apă, aproximativ 4 g, luate cu spatula fără a fi cântărit cu precizie). Amestecul a fost agitat viguros la temperatura camerei sub 1 atmosferă de H_2 (balon) timp de trei zile. S-au adăugat suplimentar nichel Raney (suspensie în apă, aproximativ 6 g, luate cu spatula fără a fi cântărit cu precizie) și amoniac (10 mL de soluție 7 M în metanol, 70 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite spălând cu acetat de etil. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un ulei galben, care a fost 5-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (8,16 g, randament 83%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 1,16-1,34 (m, 3H), 1,34-1,59 (m, 16H), 1,63-2,00 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,73-3,90 (m, 0,3H), 3,90-4,05 (m, 0,6H). Au

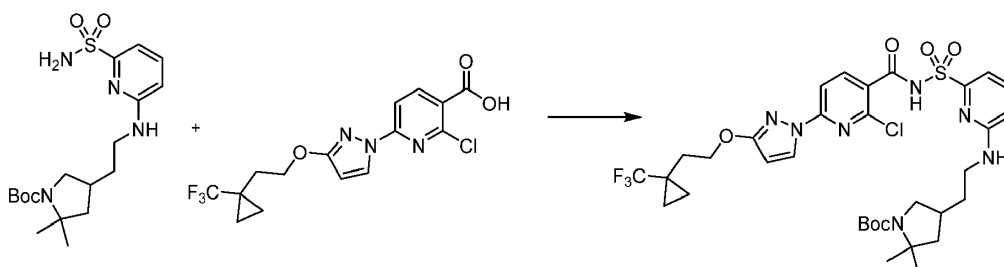
fost observați doi rotameri. ESI-MS m/z calc. 242,358, găsit 243,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,74 min (Metodă LC H).

Etapă 5: 2,2-dimetil-5-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



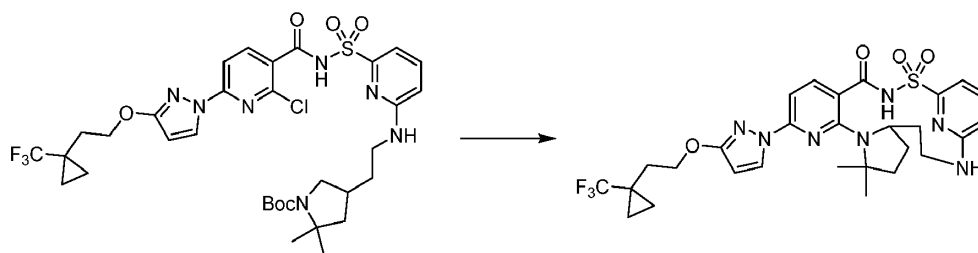
La o soluție de 5-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (500,0 mg, 2,063 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (5 mL) s-a adăugat 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (302,8 mg, 1,719 mmol) urmată de carbonat de potasiu (712,9 mg, 5,158 mmol). Flaconul a fost acoperit cu sept și încălzit la 90°C sub balon de azot într-o baie cu ulei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu soluție de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 2,2-dimetil-5-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (428 mg, 62%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,48 (dq, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 1H), 1,77 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,59 (dq, *J* = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 398,19876, găsit 399,24 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC A).

Etapă 6: 5-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



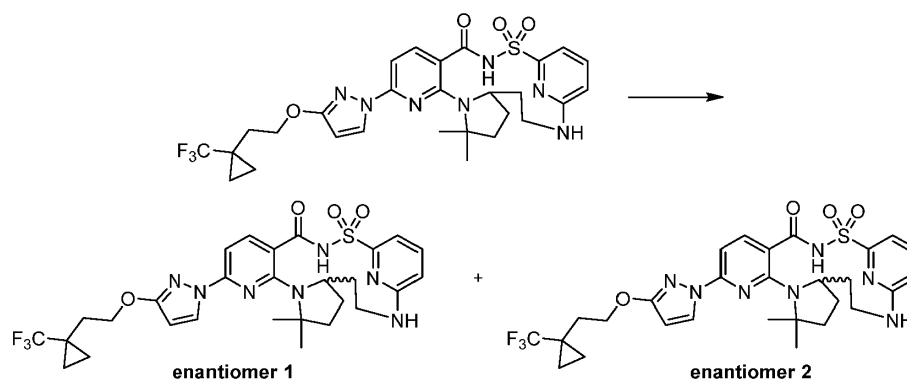
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (237,6 mg, 0,6323 mmol) și carbonil diimidazolul (102,5 mg, 0,6323 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (3,0 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-5-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (210 mg, 0,5269 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (120,3 mg, 118,2 μL, 0,7904 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție saturată de clorură de amoniu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan pentru a da 5-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (321 mg, 81%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,86 (s, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,37 (d, *J* = 37,2 Hz, 12H), 1,22 (s, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 755,248, găsit 756,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A)

Etapă 7: 8,8-Dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15), 11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (Compusul 108)



O soluție de *tert*-butil 5-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoyl]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat (320 mg, 0,4231 mmol) în diclorometan (2,667 mL) și acid trifluoroacetic (482,4 mg, 323,8 μ L, 4,231 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. A fost spălată cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul îndepărtat și reziduul uscat sub vid. Reziduul de mai sus a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (192,8 mg, 1,269 mmol) și carbonat de potasiu (175,4 mg, 1,269 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 130°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite și patul de celite a fost spălat cu acetat de etil. Filtratul a fost din nou spălat cu soluție de saramură și solventul îndepărtat. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (Compusul 108) (145 mg, 55%) ca solid de culoare galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 13,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,59 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06 - 1,00 (m, 2H), 0,77 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 619,2189, găsit 620,06 (*M*+1) $^+$; Timp de retenție: 1,87 min (Metodă LC B).

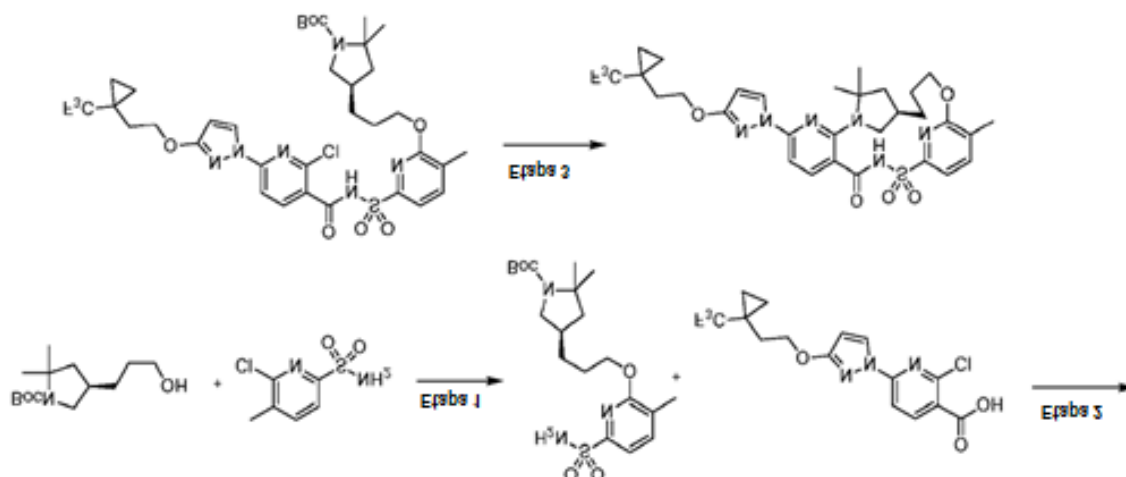
Etapă 8: 8,8-Dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15), 11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (enantiomer 1) (Compusul 116) și 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (enantiomer 2) (Compusul 117)



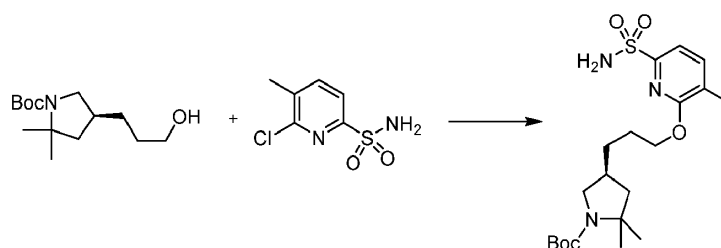
8,8-Dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă racemică

(Compusul 108) (145 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril/metanol (90:10)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min (volum de injecție = 500 μ L de 32mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (enantiomer 1) (Compusul 116) (46,5 mg, 34%); ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 13,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,59 (d, J = 23,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,11 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92 (brs, 2H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,14 (brs, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,86 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 8,8-dimetil-12-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18 λ^6 -tia-2,9,11,17,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,05,9,010,15]tricoza-1(23),10(15),11,13,19,21-hexan-16,18,18-trionă (enantiomer 2) (Compusul 117) (66,1 mg, 50%); ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 13,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,11 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,14 (s, 2H), 1,03 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,75 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,86 min (Metodă LC B).

Exemplul 144: Preparare de (14S)-12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 109)



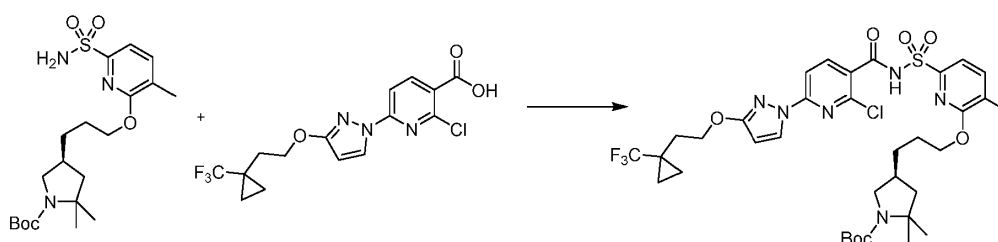
Etapă 1: (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)oxi] propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La (4S)-4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (496 mg, 1,927 mmol) agitat sub atmosferă de azot în *N,N*-dimetilformamidă (6 mL) s-a adăugat în porții NaH (154,1 mg, 171,2 μ L, 3,854 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. S-a adăugat apoi 6-cloro-5-metilpiridin-2-sulfonamidă (398,2 mg, 1,927 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la

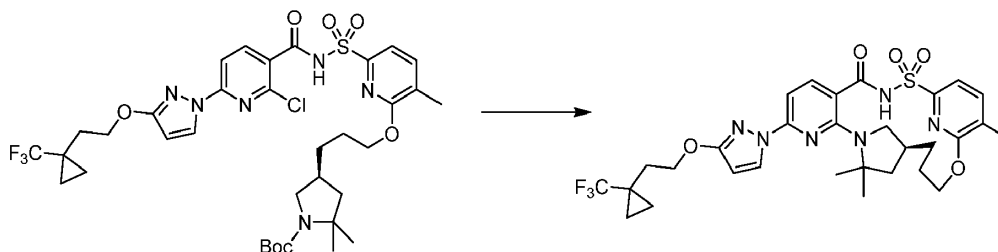
temperatura camerei timp de 80 min. La soluția agitată la temperatura camerei s-a adăugat NaH suplimentar (77,07 mg, 85,63 μ L, 1,927 mmol) și tubul de reacție a fost acoperit. Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție răcit a fost turnat în 1 N acid citric și extras cu acetat de etil (2X). Frațiunile organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate *in vid* la un ulei clar care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de fază mobilă de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (336 mg, 41%). ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 7,74 (dd, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,58 (q, $J = 8,4, 7,9$ Hz, 1H), 2,81 (q, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,20 (t, $J = 1,8$ Hz, 4H), 1,96 (d, $J = 26,1$ Hz, 1H), 1,75 (dt, $J = 14,2, 6,9$ Hz, 2H), 1,46 (q, $J = 7,6, 7,1$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 10,7$ Hz, 13H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 427,21408, găsit 428,21 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,72 min. (Metodă LC A).

Etapă 2: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (175,8 mg, 0,4678 mmol) și carbonil diimidazolul (75,85 mg, 0,4678 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (4,678 mL) și agitate timp de 60 min la 50°C. Apoi s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(3-metil-6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (200 mg, 0,4678 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (71,22 mg, 69,96 μ L, 0,4678 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburui, (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (296 mg, 81%). ESI-MS m/z calc. 784,2633, găsit 785,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,84 min (Metodă LC A).

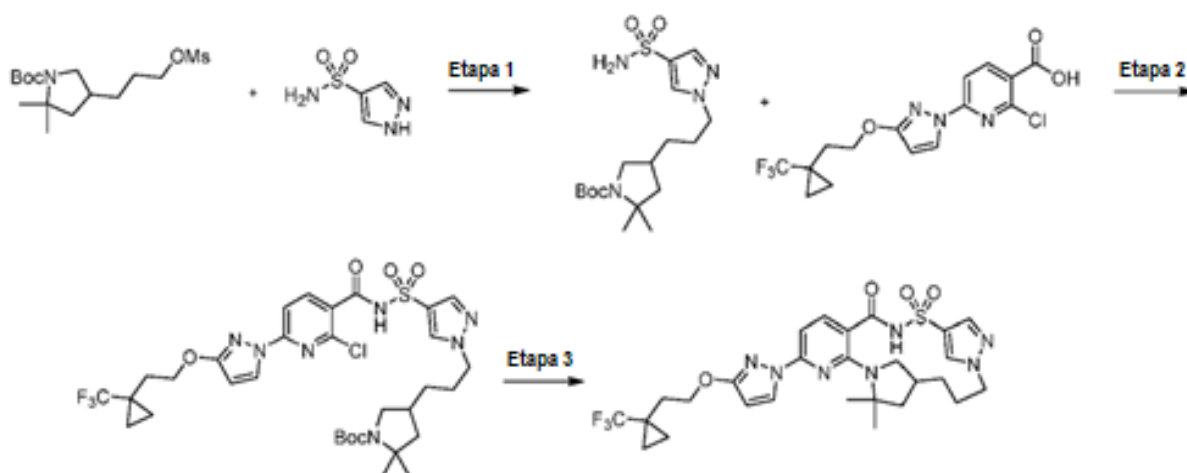
Etapă 3: (14S)-12,12,20-Trimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 109)



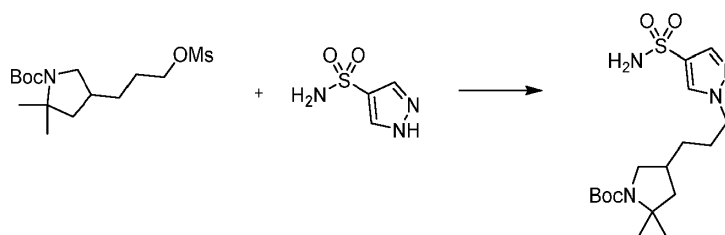
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (296 mg, 0,3769 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (3,5 mL de 4 M în dioxan, 14,00 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Soluția de reacție a fost concentrată *in vid* la sec. S-a combinat materialul rezultat cu carbonat de potasiu (313 mg, 2,265 mmol), fluorură de cesiu (93 mg, 0,6122 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (6 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul

de reacție a fost filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (20% - 99% acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, (14*S*)-12,12,20-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1*H*-pirazol-1-il)-18-oxa-2λ⁶-tia-3,9,11,23-tetraazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 109) (78 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,3, 7,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 3H), 1,85 (dd, *J* = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,70 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 39,3 Hz, 8H), 1,22 (q, *J* = 12,6, 12,2 Hz, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 648,2342, găsit 649,41 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B).

Exemplul 145: Preparare de 20,20-dimetil-4-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoksi]-1*H*-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 110)



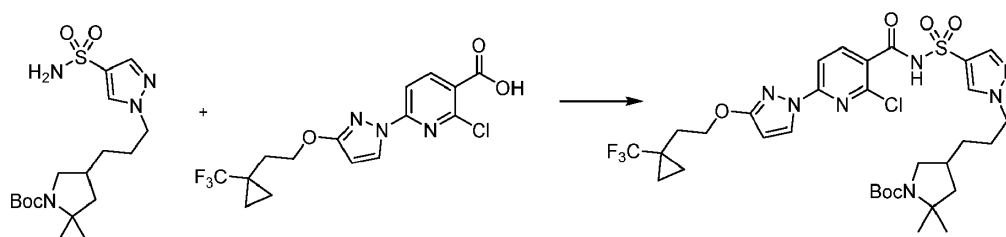
Etapă 1: 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoylpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



2,2-Dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (490 mg, 1,461 mmol) și 1*H*-pirazol-4-sulfonamida (215 mg, 1,461 mmol) urmată de carbonatul de potasiu (710 mg, 5,137 mmol) au fost dizolvate în *N,N*-dimetilformamidă (15 mL) și agitate la 50°C într-un vas etanșat de 150 mL timp de 48 ore. A fost răcit la temperatura camerei apoi turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduu portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca ulei incolor care s-a transformat într-un solid alb după uscarea în vid, 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoylpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (400 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,54 (dd, *J* = 18,0, 10,3 Hz, 1H), 2,74 (q, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,10 (dt, *J* = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 1,87 (td, *J* = 13,0, 6,1 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 10H), 1,34 (d, *J* = 10,7 Hz, 3H), 1,24 (s, 5H). ESI-MS *m/z* calc. 386,19876, găsit 387,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,49 min (Metodă LC E).

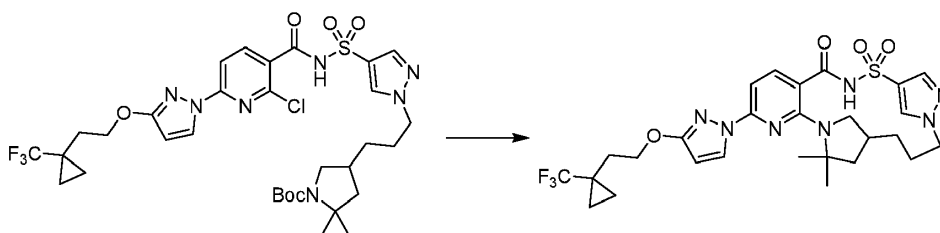
Etapă 2: 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

piridin-3-



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (335 mg, 0,8916 mmol) și carbonil diimidazolul (143 mg, 0,8819 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (4,5 mL) și agitate timp de 60 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(4-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (200 mg, 0,5175 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (225 μ L, 1,505 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca un solid alburui, 4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (201 mg, 52%). ESI-MS m/z calc. 743,248, găsit 744,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,84 min (Metodă LC E).

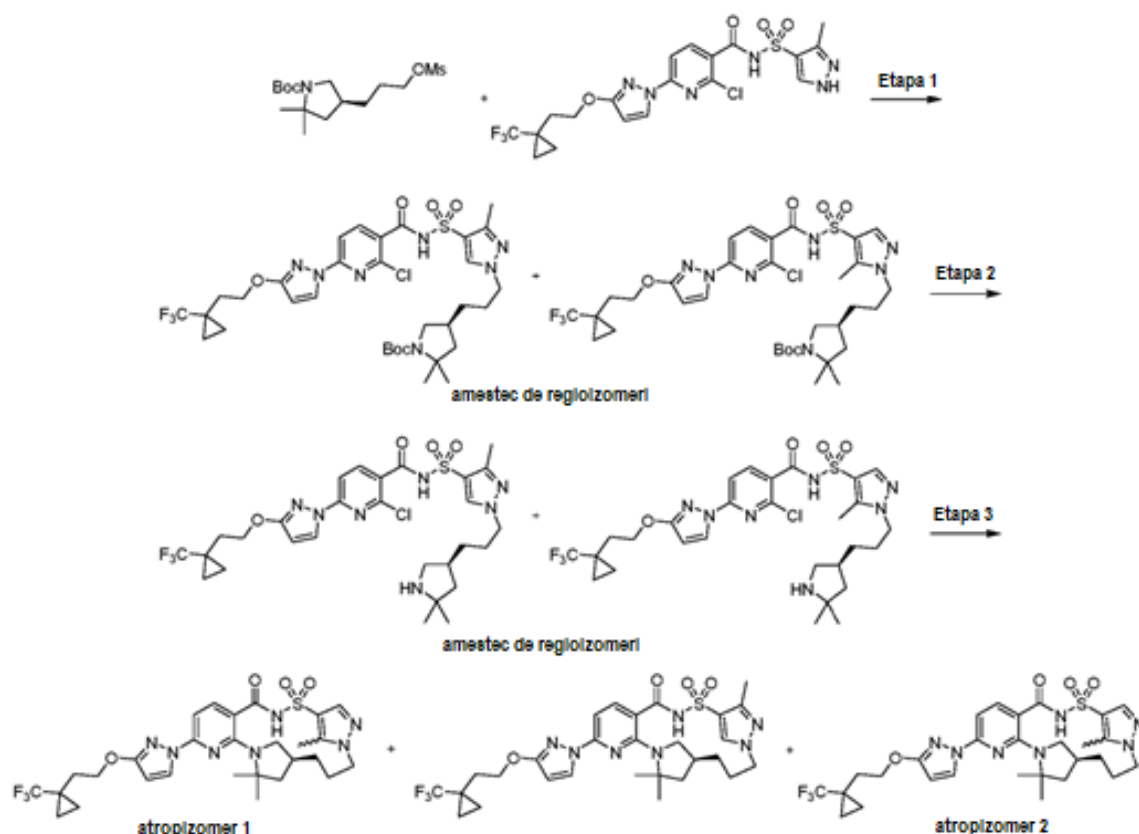
Etapă 3: 20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 110)



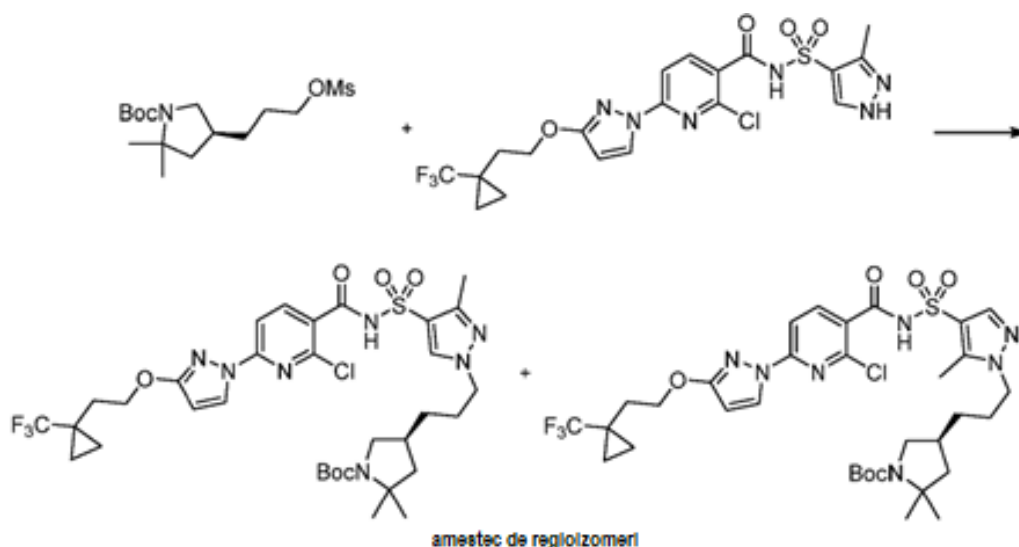
4-[3-[4-[[2-Chloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (200 mg, 0,2687 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5,0 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (2,5 mL de 4 M în dioxan, 10,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras soluția cu acetat de etil (2 X 10 mL), a fost spălată cu saramură, apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (190 mg, 1,375 mmol), fluorura de cesiu (65 mg, 0,4279 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (6 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei și filtrată, diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani urmată de o a doua coloană utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan pentru a da ca solid alb, 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaaza tetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 110) (59,6 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,07 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 7,3, 5,2 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 1,93 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,60 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,37 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,09 - 0,99 (m,

1H), 0,98 - 0,93 (m, 2H), 0,89 (d, J = 11,2 Hz, 2H).ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC E).

Exemplul 146: Preparare de (18S)-20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1) (Compusul 111), (18S)-12,20,20-trimetil-4-(3-12-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 112) și (18S)-20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2) (Compusul 113)

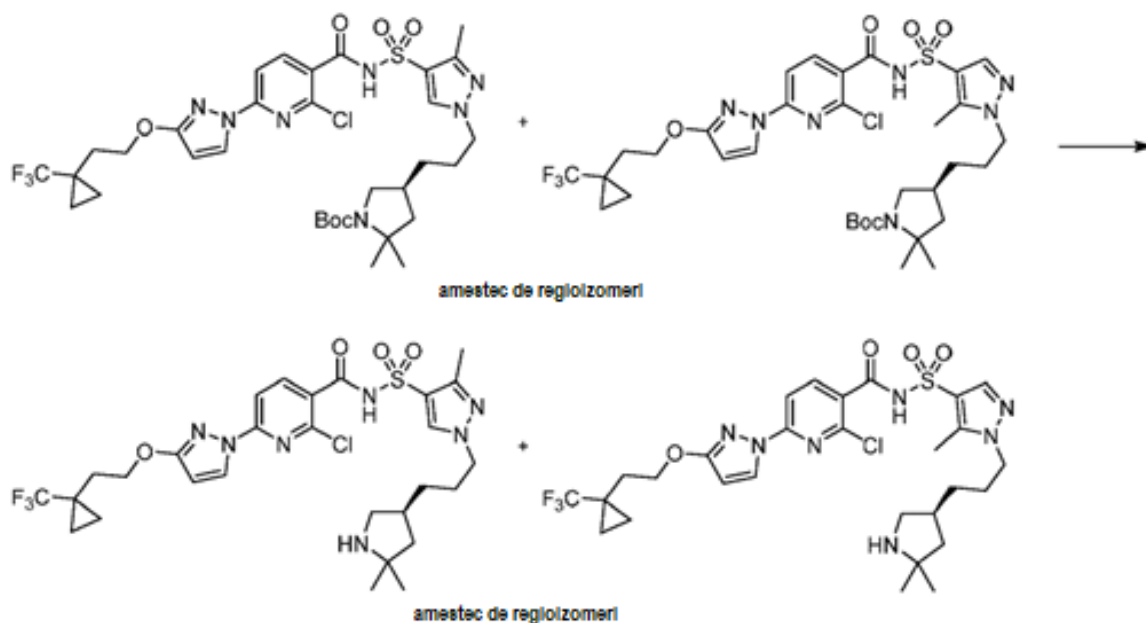


Etapa 1: (4S)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil și (4S)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (amestec de regioizomeri)



La un flacon conținând 2-cloro-*N*-[(5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (900 mg, 1,734 mmol), carbonat de potasiu (720 mg, 5,210 mmol), și dimetil sulfoxid (14 mL) s-a adăugat o soluție de (4*S*)-2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (699 mg, 2,084 mmol) în dimetil sulfoxid (2 mL) și reacția a fost lăsată să se agite la 95°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată, și purificată *prin* HPLC (30% - 99% acetonitril/apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric pentru a furniza (4*S*)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil și (4*S*)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (amestec de regioizomeri) (524,1 mg, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 757,2636, găsit 758,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,93 min (Metodă LC G).

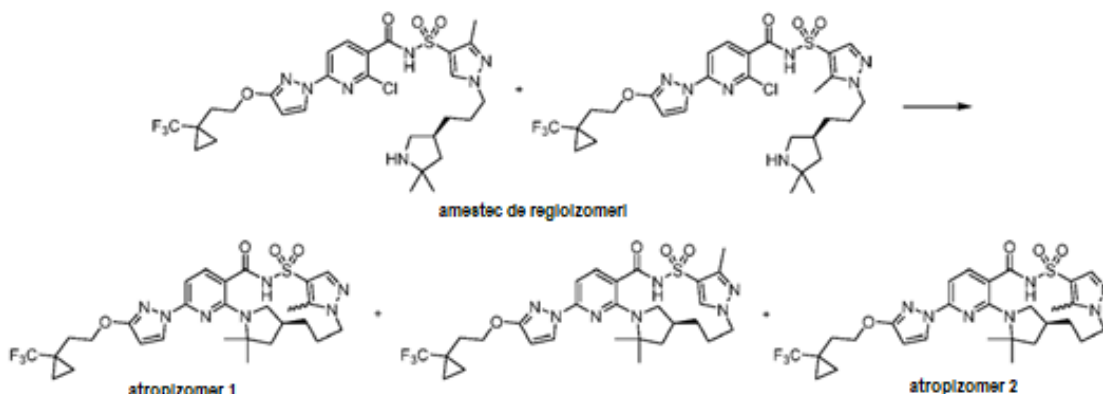
Etapă 2: 2-Cloro-*N*-[1-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-3-metil-pirazol-4-il] sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri)



La un flacon se furnizează (4*S*)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil

și (4S)-4-[3-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (amestec de regioizomeri) (524 mg, 0,6911 mmol) a fost adăugat la diclorometan (10 mL) și acid trifluoroacetic (2,7 mL, 35,05 mmol). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția a fost apoi evaporată la sec și stinsă cu bicarbonat de sodiu saturat. Reacția a fost extrasă cu o soluție de diclorometan:metanol (9:1) de 3 ori, uscata pe sulfat de sodiu, și evaporată pentru a furniza 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (435 mg, 96%). ESI-MS *m/z* calc. 657,2112, găsit 658,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC E).

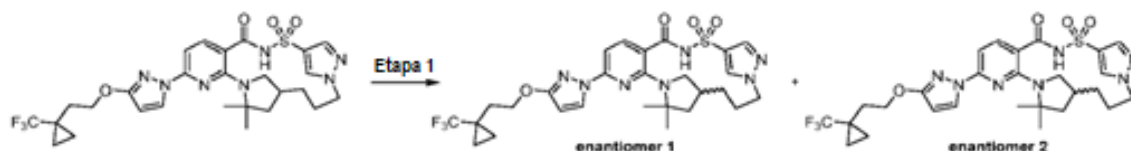
Etapă 3: (18S)-20,20,22-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2, 4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1) (Compusul 111), (18S)-12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 112) și (18S)-20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-penta azatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2) (Compusul 113)



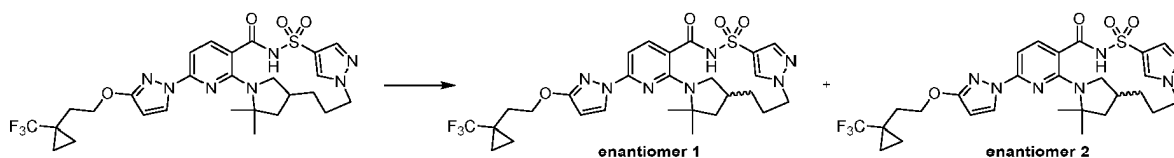
La o fiolă de 20 grame s-au adăugat carbonat de potasiu (458 mg, 3,314 mmol), fluorură de cesiu (302 mg, 1,988 mmol), și o soluție de 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-3-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă și 2-cloro-*N*-[1-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propil]-5-metil-pirazol-4-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (amestec de regioizomeri) (435 mg, 0,6610 mmol) în dimetil sulfoxid (17,50 mL). Reacția a fost încălzită la 160°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată, și purificat *prin* HPLC (30% - 80% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric) pentru a furniza ca prim produs care eluează, (18S)-20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 1) (Compusul 111) (32,5 mg, 16%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,38 (dt, *J* = 14,1, 3,1 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (td, *J* = 14,0, 2,8 Hz, 1H), 2,06 (q, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 5H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,10 (s, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H). Trei protoni sunt ascunși de solventul rezidual. ESI-MS *m/z* calc. 621,2345, găsit 622,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,96 min (Metodă LC D). Al doilea produs care eluează a fost (18S)-12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 112) (53,9 mg, 26%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,22 (dt, *J* = 13,6, 3,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 5H), 1,83 (dt, *J* = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 1,75 (dd, *J* = 11,9, 5,0 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 13,0 Hz, 7H), 1,38 (t,

$J = 12,2$ Hz, 1H), 1,03 (s, 1H), 0,99 - 0,84 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,01 min (Metodă LC D). Al treilea produs care eluează a fost (18S)-20,20,22-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetra ciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2) (Compusul 113) (12,4 mg, 6%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H), 4,00 (ddd, $J = 13,5$, 10,2, 2,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,96 - 1,57 (m, 5H), 1,57 - 1,41 (m, 8H), 1,00-0,84 (m, 4H). (2 ascunși de solventul rezidual). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,08 min (Metodă LC D).

Exemplul 147: Preparare de 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1R-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetra ciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 118) și 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 119)

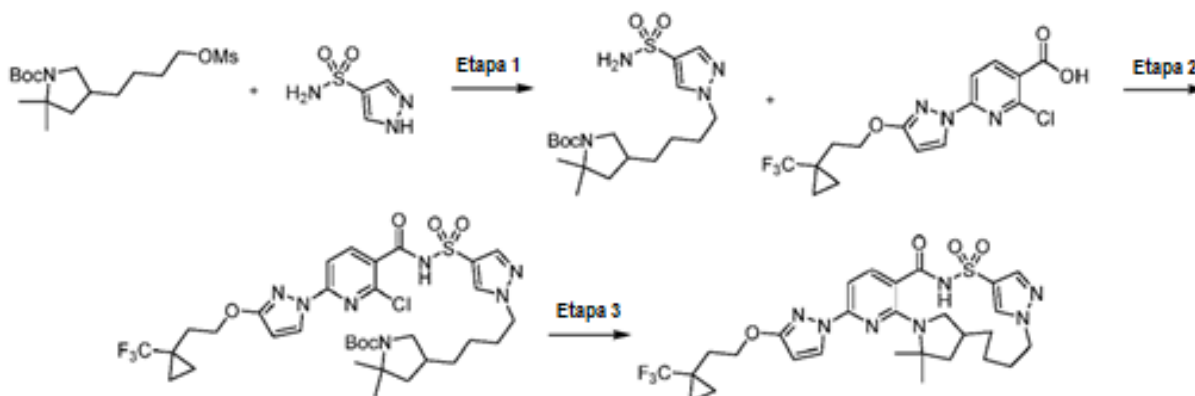


Etapă 1: 20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 118) și 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 119)

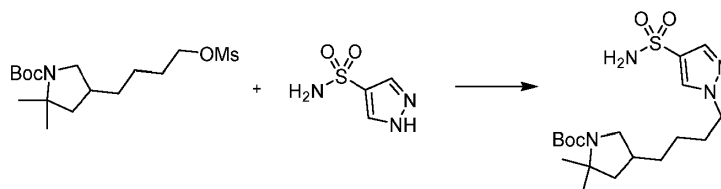


20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (57 mg, 0,09287 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 26% acetonitril:metanol (90:10; fără modificator)/74% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24mg/mL soluție în metanol/dimetil sulfoxid (90:10)) dând ca prim enantiomer care eluează, 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 118) (20,76 mg, 74%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,06 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,05 (dt, $J = 9,6$, 5,0 Hz, 4H), 1,93 (dd, $J = 16,2$, 7,1 Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,51 (d, $J = 15,5$ Hz, 6H), 1,37 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC E). Al doilea enantiomer care eluează a fost 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 119) (17,84 mg, 63%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,07 min (Metodă LC E).

Exemplul 148: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 122)

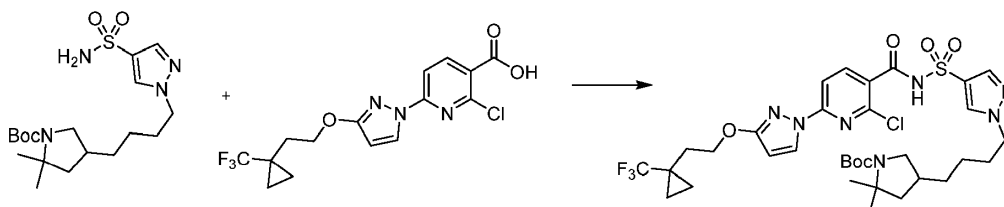


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



2,2-Dimetil-4-(4-metilsulfoniloxibutil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (600 mg, 1,717 mmol), 1H-pirazol-4-sulfonamida (256 mg, 1,740 mmol) și carbonatul de potasiu (850 mg, 6,150 mmol) au fost combinate în *N,N*-dimetilformamidă (15 mL) și agitate la 50°C într-un vas etanșat de 150 mL timp de 22 ore. S-a răcit amestecul la temperatura camerei, a fost turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 15% metanol în diclorometan pentru a da ca ulei incolor, 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilpirazol-1-il)butil] pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (499 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,13 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 13,9, 8,6 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 13H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 400,21442, găsit 401,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC E).

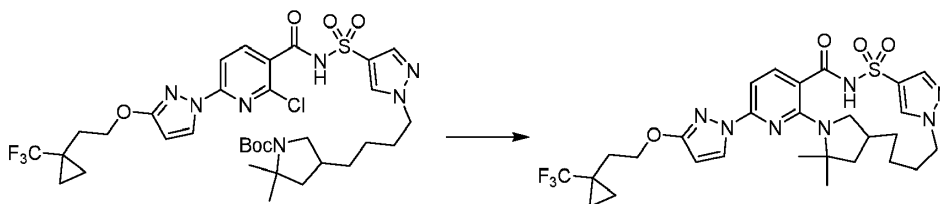
Etapa 2: 4-[4-[4-[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3- carboxilic (410 mg, 1,091 mmol) și carbonil diimidazolul (177 mg, 1,092 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (6,0 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[4-(4-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (257 mg, 0,6416 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (240 μL, 1,605 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și

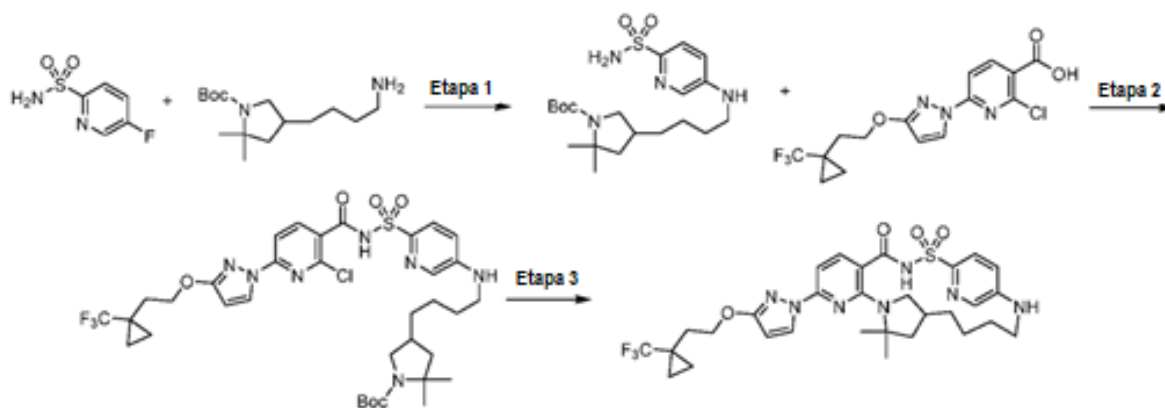
spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan pentru a da ca un solid alburiu, 4-[4-[4-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (345 mg, 71%). ESI-MS m/z calc. 757,2636, găsit 758,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,93 min (Metodă LC E).

Etapă 3: **21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 122)**

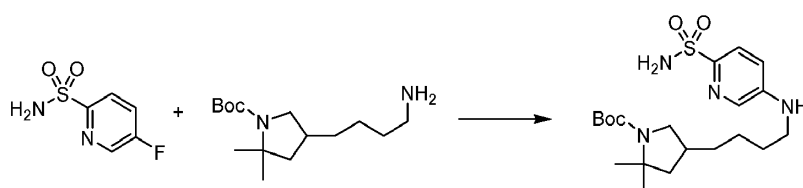


4-[4-[4-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (315 mg, 0,4154 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (8,5 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (3,25 mL de 4 M în dioxan, 13,00 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras soluția cu acetat de etil (2 X 10 mL), a fost spălată cu saramură apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat cu carbonat de potasiu (290 mg, 2,098 mmol), fluorură de cesiu (95 mg, 0,6254 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (10,0 mL) într-o fiolă purjată cu azot, care a fost acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei și filtrată, diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 10% metanol în diclorometan urmată de o a doua coloană utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 122) (131 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,44 (td, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 19,3, 5,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 12,1, 8,3 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 1,85 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 4H), 1,54 (d, J = 9,8 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,27 (dd, J = 21,2, 8,7 Hz, 2H), 0,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,90 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 0,02 - -0,08 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,16 min (Metodă LC E).

Exemplul 149: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ ⁶-tia-3,9,11,19,22-pentaazatetraciclo [18,2,2, 111,14,05,10]pentacoza-1(22),5(10),6,8,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 123)

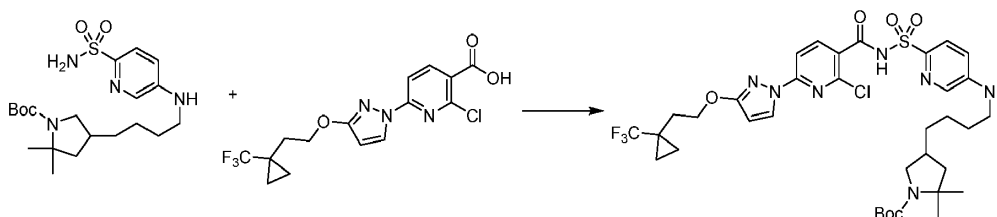


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-3-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



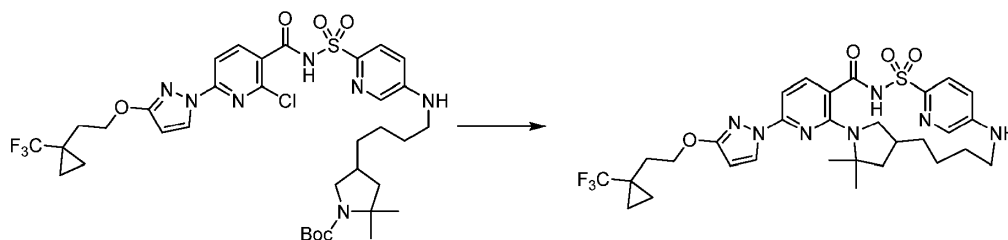
Într-o fiolă etanșată de 5 mL, o soluție de 4-(4-aminobutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (507 mg, 1,875 mmol), 5-fluoropiridin-2-sulfonamidă (300 mg, 1,703 mmol), și diizopropil etil amină (1,5 mL, 8,612 mmol) în *n*-BuOH (3 mL) a fost agitată la 160°C timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduul a fost dizolvat în diclorometan și spălat cu apă. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, evaporat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% până la 40% acetat de etil în hexani) pentru a da 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-3-piridil)amino]butil] pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (210 mg, 29%). ESI-MS *m/z* calc. 426,23007, găsit 427,26 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



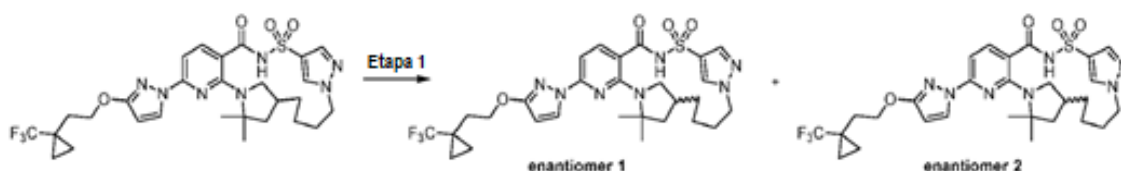
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (278 mg, 0,7399 mmol) și carbonil diimidazolul (120 mg, 0,7401 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (6 mL) și agitate pentru 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[4-[(6-sulfamoil-3-piridil)amino]butil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (210 mg, 0,4923 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (190 mg, 1,248 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL). Reacția a fost încălzită la 50°C peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată apoi purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈, 1% până la 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric pentru a da 4-[4-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (264,4 mg, 68%). ESI-MS *m/z* calc. 783,27924, găsit 784,39 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

Etapa 3: 12,12-Dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2Λ⁶-tia-3,9,11,19,22-pentaazatetraciclo[18,2,2,11,14,05,10]pentacoza-1(22), 5(10),6,8,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 123)

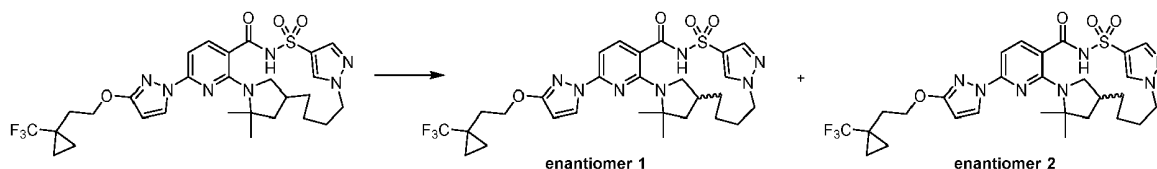


4-[4-[[6-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-piridil]amino]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (260 mg, 0,3315 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și la soluție s-a adăugat acid clorhidric (2,5 mL de 4 M în dioxan, 10,00 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă și intermediarul obținut a fost combinat cu carbonat de potasiu (230 mg, 1,664 mmol), fluorură de cesiu (80 mg, 0,5266 mmol), site moleculare de 3 Å (300 mg) și dimetil sulfoxid (3 mL) într-o fiola de 5 mL care a fost purtată cu azot și agitată la 150°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈, 1% până la 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric pentru a da 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,19,22-pentaazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(22),5(10),6,8,20,23-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 123) (8,7 mg, 4%). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,34 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC B).

Exemplul 150: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil] etoxi}-1R-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetra ciclo[17,2,1,111,14,02,7] tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 134) și 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 135)



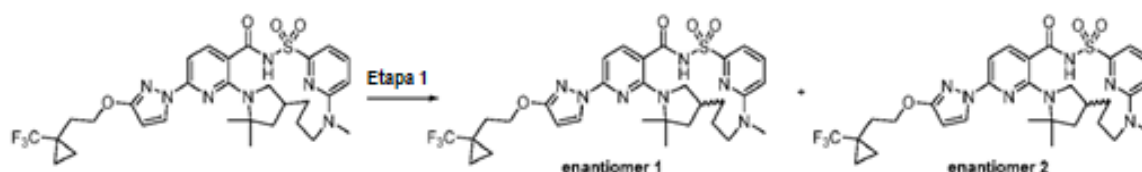
Etapă 1: 21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 134) și 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaaza tetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 135)



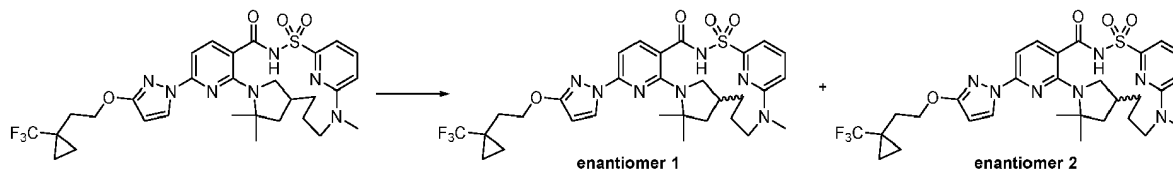
21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-triona racemică (100 mg, 0,1592 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală (ChiralPak AS-H (250 X 10 mm), coloană de 5 μm; fază mobilă = 34% acetonitril/metanol (90:10, fără modificator), 66% dioxid de carbon, 10 mL/min; concentrație 24 mg/mL în acetonitril/metanol/dimetil sulfoxid (80:10:10; fără modificator); volum de injecție 70 μL, 100 bar). Primul enantiomer care a eluat a fost 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,13,14-

pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 134) (24,1 mg, 49%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,16 min (Metodă LC E). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 135) (25,4 mg, 51%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,16 min (Metodă LC E).

Exemplul 151: Preparare de 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 138) și 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 139)

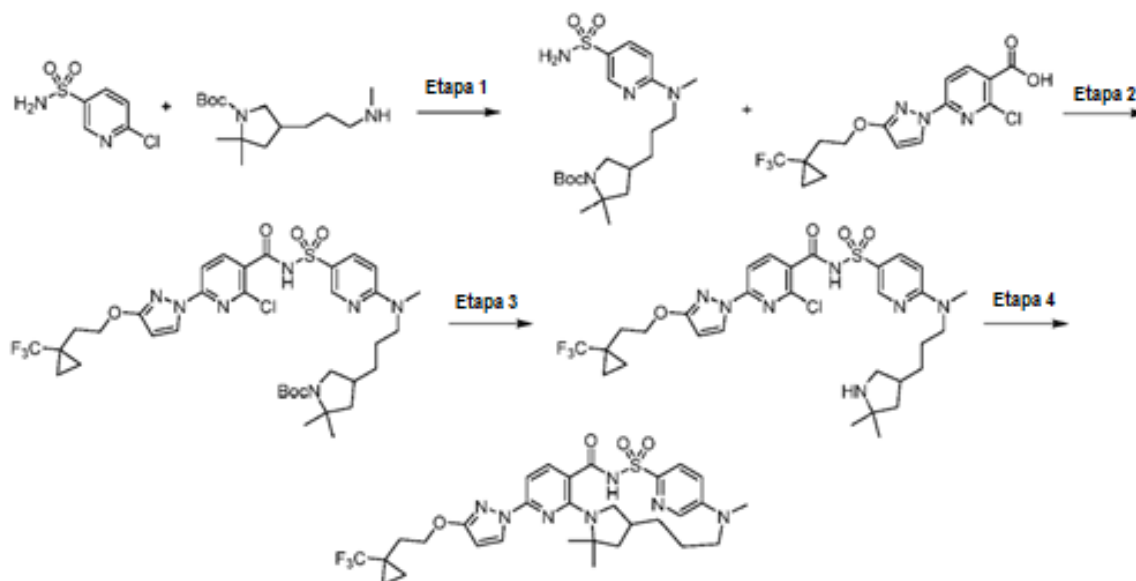


Etapă 1: 12,12,18-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23), 5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 138) și 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 139)

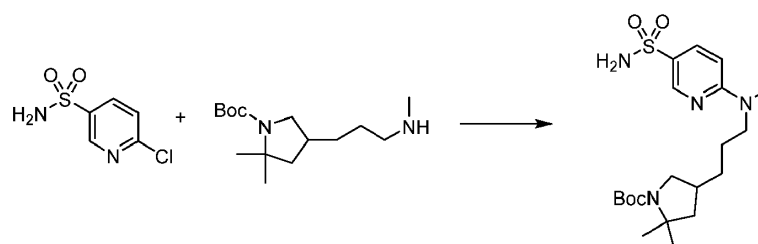


12,12,18-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6, 8,19,21-hexan-2,2,4-trionă racemică (29 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o coloană Fenomenex LUX-4 (250 X 10 mm), dimensiunea particulei de 5 μ m cu 22% metanol (0,1% acid trifluoroacetic), 78% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 6,0 min (volum de injecție = 70 μ L de -24 mg/mL în metanol:dimetil sulfoxid (85:15)) dând ca prim enantiomer care eluează, 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9, 11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 138) (7,1 mg, 49%); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,34 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B) și ca al doilea enantiomer care eluează, 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 139) (9,4 mg, 55%); ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,42 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC B).

Exemplul 152: Preparare de 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111, 14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 140)

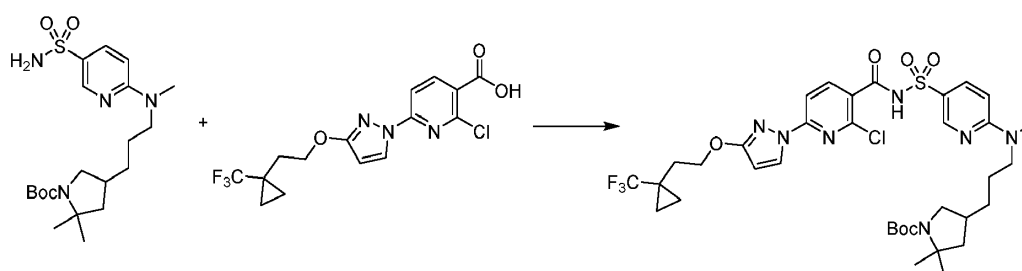


Etapă 1: 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o fiolă de 20 mL încărcată cu 2,2-dimetil-4-[3-(metilamino)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (350 mg, 1,294 mmol) s-au adăugat 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (261 mg, 1,355 mmol), carbonat de potasiu (256 mg, 1,852 mmol) și dimetil sulfoxid (4 mL). Spațiul de la partea superioară a fost purjat cu azot, fiola a fost acoperită, și amestecul de reacție agitat la 120°C timp de 18 ore. A fost răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil (~40 mL) și amestecul brut spălat cu apă (10 mL), saramură (5 mL) și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid*. Cromatografia pe coloană (siliciu, gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil) a dat 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (109 mg, 20%) ca un solid alburui. ESI-MS *m/z* calc. 426,23007, găsit 427,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,49 min (Metodă LC B).

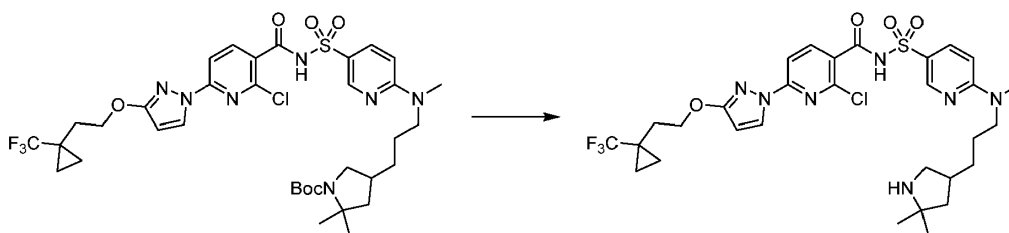
Etapă 2: 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



La o fiolă de 20 mL încărcată cu acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (106 mg, 0,2821 mmol) s-au adăugat carbonil diimidazol (47 mg, 0,2899 mmol) și tetrahidrofuran (2 mL). Fiola a fost acoperită și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp

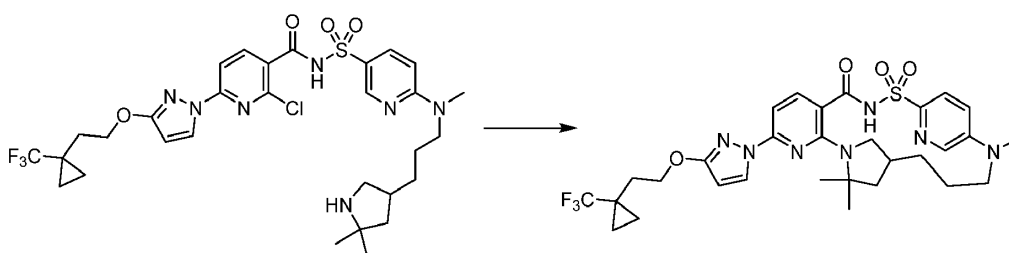
de 2 ore. În acest punct, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-[metil-(5-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (109 mg, 0,2555 mmol) în tetrahidrofuran (2 mL), urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (60 μ L, 0,4012 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore și stins cu apă (~4 mL). S-a adăugat acid citric apos (~4 mL, 1 M) și amestecul brut a fost extras cu acetat de etil (3 X 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate *in vid*. Cromatografia pe coloană (siliciu, 100% hexani până la 100% gradient de acetat de etil) au dat 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (87 mg, 43%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 783,27924, găsit 784,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,42 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-3-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



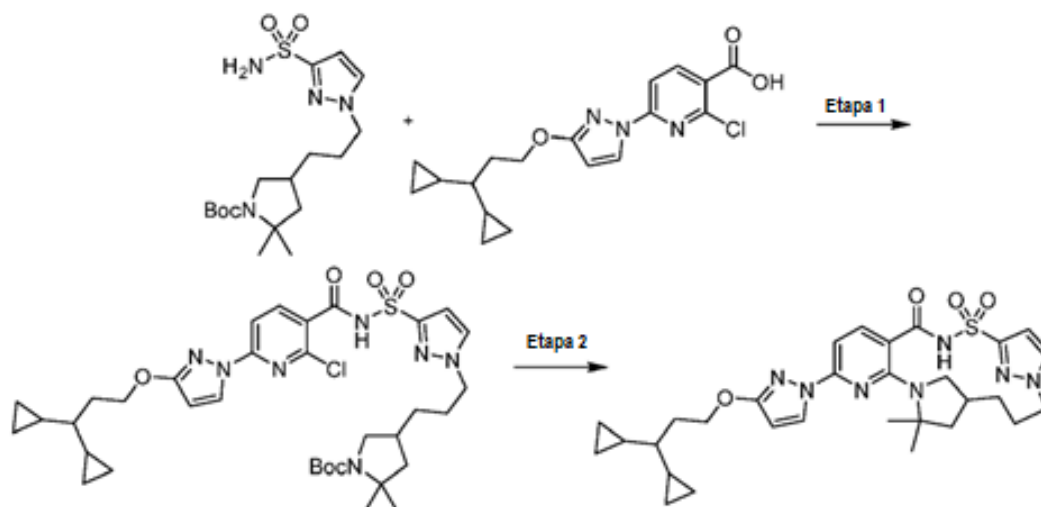
LA o fiolă încărcată cu 4-[3-[[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]-metil-amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (87 mg, 0,1109 mmol) s-a adăugat diclorometan (5 mL), urmat de acid clorhidric (1 mL de 4 M, 4,000 mmol) în dioxan. Fiola a fost etanșată, și amestecul de reacție agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* rezultând 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă brută (75 mg, 99%) ca solid galben pal, care a fost utilizată fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 683,2268, găsit 684,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 12,12,18-Trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5, 7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 140)

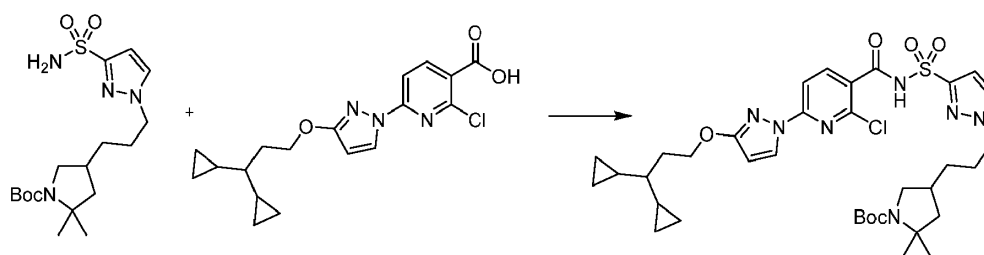


O fiolă echipată cu o bară de agitare a fost încărcată cu carbonat de potasiu (140 mg, 1,013 mmol) și CsF (131 mg, 0,8624 mmol). S-a adăugat o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil-metil-amino]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (70 mg, 0,1023 mmol) în dimetil sulfoxid (10 mL), fiola a fost etanșată, și amestecul de reacție agitat la 200°C timp de 1,5 ore într-un reactor cu microunde. După răcire la temperatura camerei, solidele au fost separate prin filtrare cu eluent de acetat de etil. Filtratul a fost diluat cu acetat de etil (~60 mL), spălat cu 1,0 M acid citric apos (10 mL) și saramură (5 mL) și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid*. Cromatografia pe coloană (siliciu, 0% până la 5% metanol în gradient de diclorometan) a dat 12,12,18-trimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9, 11,18,20-pentaazatetraciclo[17,2,2,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 140) (9 mg, 12%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 647,2502, găsit 648,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B).

Exemplul 153: Preparare de 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 141)

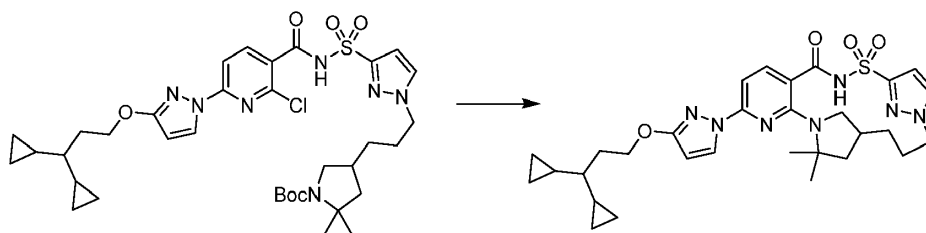


Etapa 1: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



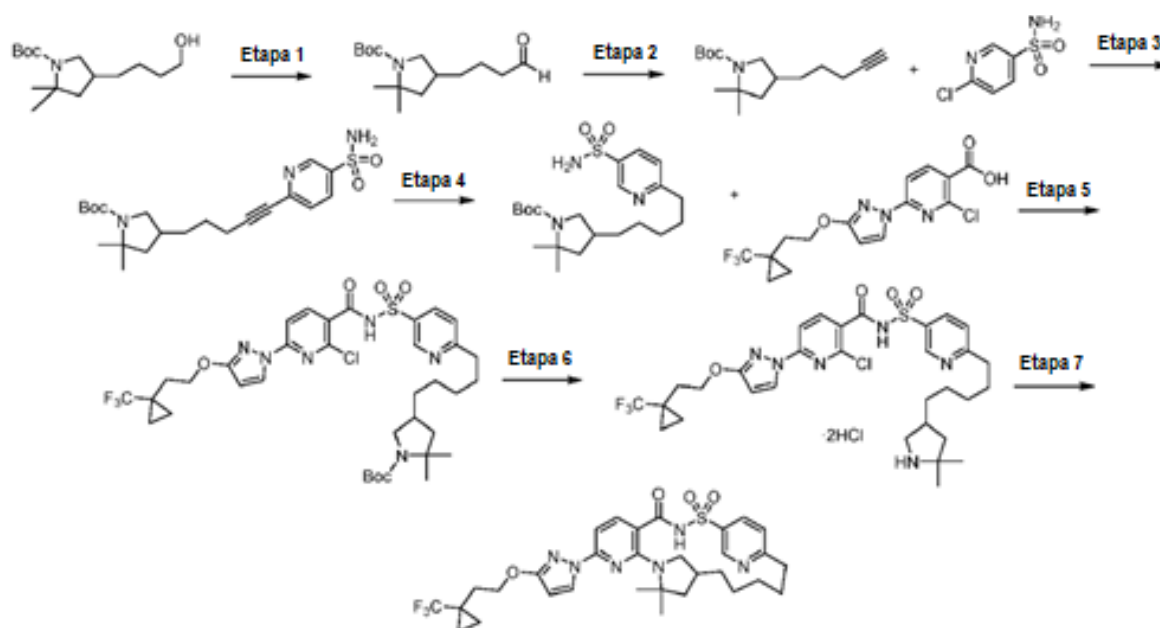
Acidul 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (107,6 mg, 0,2975 mmol) și carbonil diimidazolul (57,89 mg, 0,3570 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (115 mg, 0,2975 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (67,94 mg, 66,74 μ L, 0,4463 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu soluție saturată de clorură de amoniu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (145 mg, 67%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,75 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 (dt, J = 42,1, 9,1 Hz, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 12,1, 5,9 Hz, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 4H), 1,43 (d, J = 4,6 Hz, 11H), 1,37 - 1,22 (m, 6H), 0,67 (qt, J = 8,4, 5,1 Hz, 2H), 0,50 - 0,38 (m, 4H), 0,32 (tt, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 0,20 (dtd, J = 9,5, 4,9, 3,6 Hz, 2H), 0,14 - 0,06 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 729,30756, găsit 730,37 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,91 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 141)

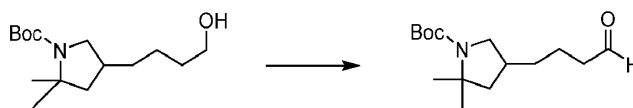


O soluție de 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (145 mg, 0,1985 mmol) în diclorometan (1 mL) și acid trifluoroacetic (150 μ L, 1,960 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil. A fost spălată cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul îndepărtat urmat de uscarea rezidului sub vid. Reziduul de mai sus a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (3 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (94 mg, 0,6188 mmol) și carbonat de potasiu (86 mg, 0,6223 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaaza tetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 141) (26 mg, 22%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,62 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,35 (dt, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 2,75 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,25 - 1,87 (m, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,62 (s, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,80 (dd, J = 12,5, 6,7 Hz, 1H), 0,73 - 0,60 (m, 2H), 0,52 - 0,38 (m, 4H), 0,38 - 0,28 (m, 1H), 0,24 - 0,15 (m, 2H), 0,11 (dddd, J = 8,6, 7,2, 3,9, 2,6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 593,27844, găsit 594,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC G).

Exemplul 154: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10] pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 142)

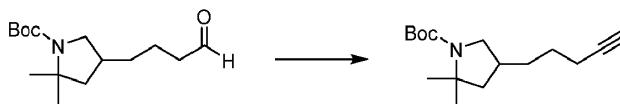


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-(4-oxobutil)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



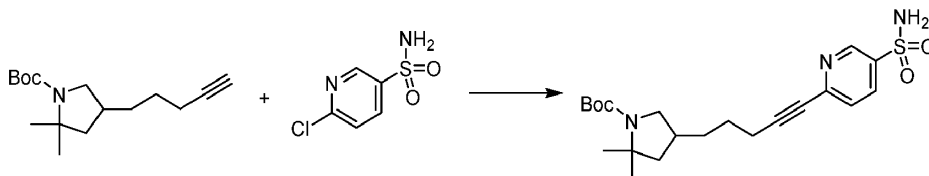
S-a adăugat periodinan Dess-Martin (9,59 g, 22,61 mmol) la o soluție agitată de 4-(4-hidroxybutil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (5,2 g, 19,16 mmol) în CH₂Cl₂ anhidru (35 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 3 ore. Reacția a fost diluată cu eter (200 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (100 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat 10% tiosulfat de sodiu (50 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile nu au fost clar separate, astfel că amestecul a fost filtrat pe o pânză de filtrare fritată. Straturile au fost separate din filtrat și stratul apos a fost extras cu eter (2 X 100 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a obține materialul brut. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 5% - 40% acetat de etil în hexani) pentru a furniza 2,2-dimetil-4-(4-oxobutyl)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil dorit (4,39 g, 85%) ca material vâscos clar. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,64 (h, J = 4,8 Hz, 1H), 2,86 (td, J = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 1H), 1,95 (ddt, J = 17,2, 11,6, 5,8 Hz, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,43 (s, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 269,1991, găsit 270,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,7 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 2,2-dimetil-4-pent-4-inil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție agitată de 2,2-dimetil-4-(4-oxobutyl)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (3,0 g, 11,14 mmol) în metanol anhidru (40 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) s-a adăugat carbonat de potasiu (3,39 g, 24,53 mmol) urmat de adăugarea în picătură de 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-onă (2,1 mL, 13,99 mmol). La terminarea adăugării, amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat un total de 16 ore (reacția a fost completă în 4 ore). S-a îndepărtat solventul sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (50 mL) și spălat cu saramură (20 mL). Stratul apos a fost extras înapoi (2 X 20 mL) cu acetat de etil și straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (20 mL), uscate (pe sulfat de sodiu anhidru), filtrate și concentrate la un ulei clar care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 20% acetat de etil în hexani) dând 2,2-dimetil-4-pent-4-inil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil dorit (2,29 g, 77%) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 3,72 - 3,57 (m, 1H), 2,86 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,27 - 2,07 (m, 4H), 1,95 (ddd, J = 16,7, 12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 4H), 1,47 (s, 5H), 1,43 (s, 5H), 1,41 (s, 2H), 1,31 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 265,2042, găsit 266,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,77 min (Metodă LC B).

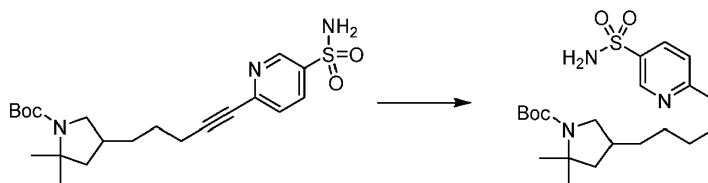
Etapă 3: 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă uscată de 20 mL a fost încărcată cu 2,2-dimetil-4-pent-4-inil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (700 mg, 2,638 mmol), 6-cloropiridin-3-sulfonamidă (900 mg, 4,672 mmol), iodocupru (51 mg, 0,2678 mmol), bis(trifenilfosfin)clorură de paladiu (112 mg, 0,1596 mmol) și N,N-dimetilformamidă anhidră (6 mL), în această ordine. Apoi s-a barbotat azot prin amestecul închis agitat timp de 3 min și s-a adăugat diizopropilamină (700 μL, 4,995 mmol) și fiola a fost acoperită sub azot. Reacția a fost agitată la 52°C timp de 11 ore, apoi răcită la temperatura ambiantă și turnată în apă (100 mL) și extrasă cu

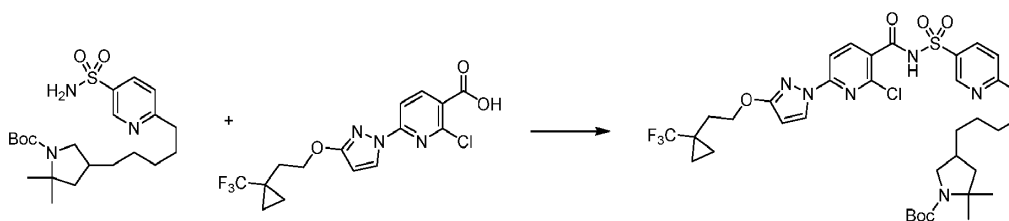
acetat de etil (3 X 50 mL). Organicele combinate au fost spălate succesiv cu apă (2 X 50 mL) și saramură (30 mL), uscate (pe sulfat de sodiu anhidru), filtrate și concentrate sub presiune redusă la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 15% - 50% acetat de etil în hexani pentru a furniza 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil dorit (699 mg, 63%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,91 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 2,90 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,43 (s, 5H), 1,42 (s, 2H), 1,32 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 421,20352, găsit 422,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,74 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pentil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



S-a barbotat azot printr-o soluție agitată de 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (698 mg, 1,656 mmol) în etanol (20 mL). Apoi s-a adăugat oxid de platină (76 mg, 0,3347 mmol) sub azot și reacția a fost agitată sub hidrogen (balon) la temperatura ambiantă. După 2 ore, s-a adăugat mai mult oxid de platină (110 mg, 0,4844 mmol) și reacția a fost agitată timp de alte 3 ore. Apoi reacția a fost purtată cu azot, s-au adăugat 5 g de Celite și s-a agitat timp de 20 min. Amestecul eterogen a fost filtrat pe un strat de Celite. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține materialul brut care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 5% - 50% acetat de etil în hexani) pentru a furniza 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pentil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (655 mg, 93%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,90 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,75 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,43 (s, 4H), 1,42 (s, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,30 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 425,23483, găsit 426,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,73 min (Metodă LC B).

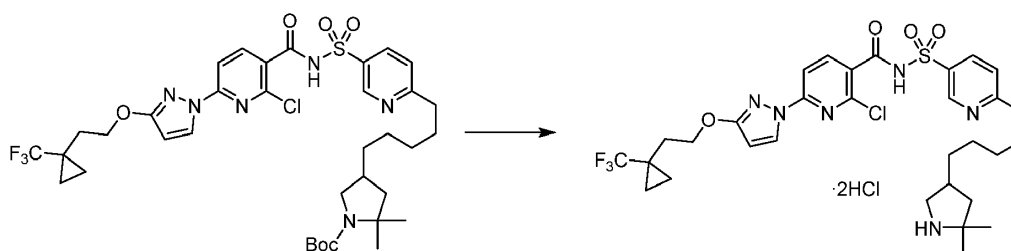
Etapă 5: 4-[5-[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (440 mg, 1,171 mmol) în tetrahidrofuran uscat (6 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (195 mg, 1,203 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Amestecul a fost agitat la aceea temperatură timp de 3 ore pentru a forma acid activat. La soluția de acid activat s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[5-(5-sulfamoil-2-piridil)pentil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (500 mg, 1,175 mmol) în tetrahidrofuran uscat (4 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (400 μL , 2,675 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul gros a fost partiționat între apă (15 mL) și acetat de etil (30 mL). Amestecul a fost acidulat cu 4 M acid clorhidric apos la pH ~ 3-4 și straturile au fost separate. Faza organică a fost spălată cu saramură (20 mL) și straturile apoase combinate au fost reextrase cu acetat de etil (30 mL). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a obține materialul brut. Produsul brut a fost cromatografiat (coloană cu gel de siliciu, eluând cu gradient 0% - 80% acetat

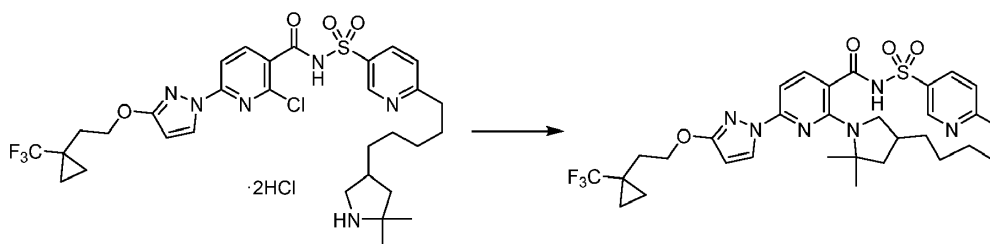
de etil în hexani) pentru a produce 4-[5-[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (750 mg, 82%) ca spumă albă. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,02 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,92 (td, $J = 13,9, 13,4, 6,0$ Hz, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 5H), 1,42 (s, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 2H), 0,82 (tt, $J = 5,4, 2,9$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 782,284, găsit 783,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,42 min (Metodă LC B).

Etapă 6: 2-Cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



La o soluție de 4-[5-[5-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (750 mg, 0,9575 mmol) în CH_2Cl_2 anhidru (15 mL) s-a adăugat acid clorhidric (6,0 mL de 4,0 M în dioxan, 24,00 mmol) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 5 min, baia a fost îndepărtată și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de alte 20 min. Reacția a fost concentrată la sec sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și ajustat pH-ul la ~ 5 cu adăugarea de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Straturile au fost separate și porțiunea apoasă a fost reextrasă cu acetat de etil (2 X 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate sub presiune redusă la sec dând 2-cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (720 mg, 99%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 682,23157, găsit 683,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,65 min (Metodă LC B).

Etapă 7: 12,12-Dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 142)

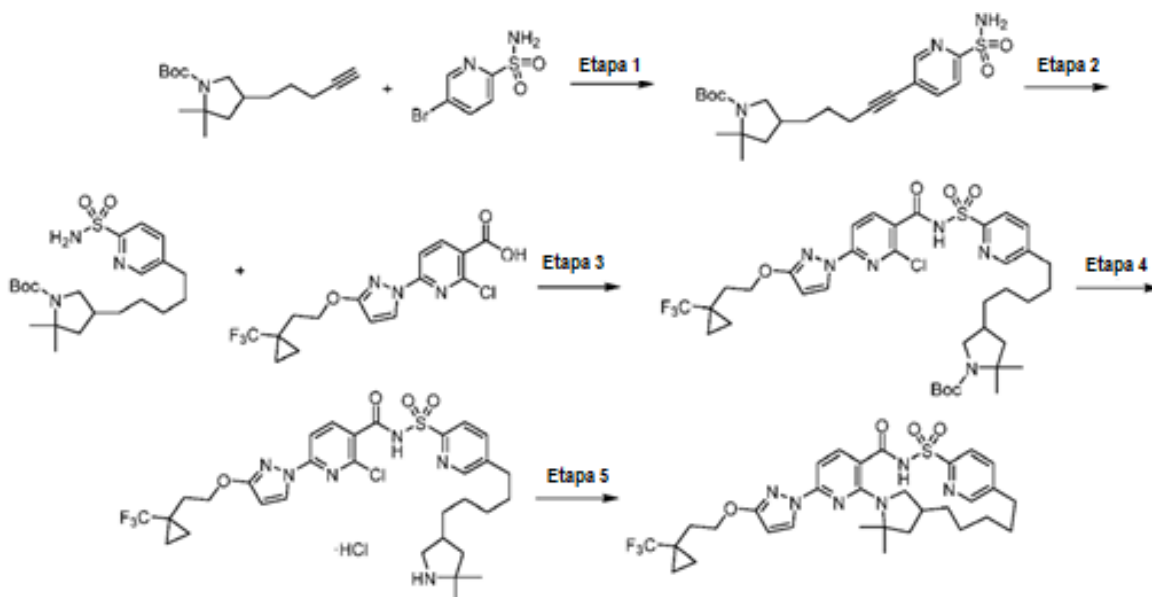


O fiola de 20 mL a fost încărcată cu 2-cloro-*N*-[[6-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-3-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (715 mg, 0,9456 mmol), carbonat de potasiu (650 mg, 4,703 mmol), fluorură de cesiu (215 mg, 1,415 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (15 mL). Fiola a fost purjată cu azot timp de 2 min, acoperită și agitată la 165°C timp de 24 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost diluată cu acetat de etil (50 mL) și apă cu gheață (50 mL). Straturile au fost separate și faza organică a fost spălată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 mL). Straturile apoase au fost extras cu acetat de etil (50 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate sub presiune redusă la sec. Brutul a fost purificat prin

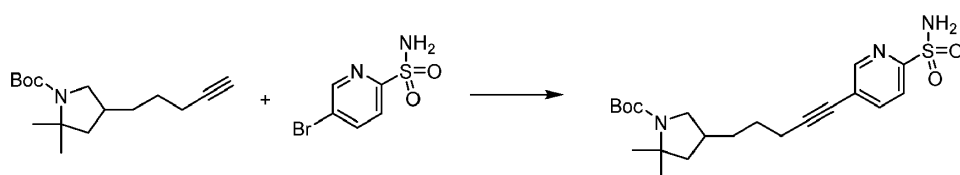
cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 55% acetat de etil în hexani) urmată de o a doua coloană cu gel de siliciu (0% - 10% metanol în diclorometan) furnizând 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,21-tetraazatetraciclo

[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 142) (221 mg, 36%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,55 (s, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 0,96 (q, J = 4,8, 4,2 Hz, 2H), 0,92 - 0,87 (m, 2H), 0,85 (s, 1H), 0,62 (s, 1H), -0,31 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 646,2549, găsit 647,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,94 min (Metodă LC B).

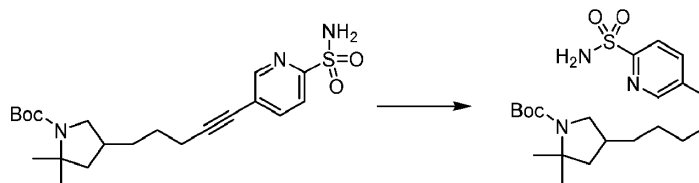
Exemplul 155: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,22-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10] pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 143)



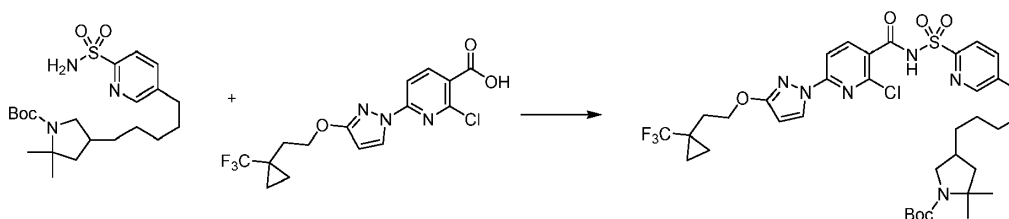
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O fiolă uscată de 20 mL a fost încărcată cu 2,2-dimetil-4-pent-4-inil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (600 mg, 2,261 mmol), 5-bromopiridin-2-sulfonamidă (640 mg, 2,700 mmol), iodură de cupru (I) (44 mg, 0,2310 mmol), diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (96 mg, 0,1368 mmol) și N,N-dimetilformamidă anhidră (6 mL), în această ordine. Apoi, s-a barbotat azot prin amestecul închis agitat timp de 3 min și s-a adăugat diizopropilamină (450 μL, 3,211 mmol) și fiola a fost acoperită sub azot. Reacția a fost agitată la 52°C timp de 12 ore apoi răcită la temperatura ambiantă și turnată în apă (80 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 X 50 mL). Organicele combinate au fost spălate succesiv cu apă (2 X 50 mL) și saramură (30 mL), uscate (pe sulfat de sodiu anhidru), filtrate și concentrate sub presiune redusă la un ulei portocaliu care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 15% - 50% acetat de etil în hexani pentru a furniza 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil dorit (889 mg, 93%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 421,20352, găsit 422,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,72 min (Metodă LC A).

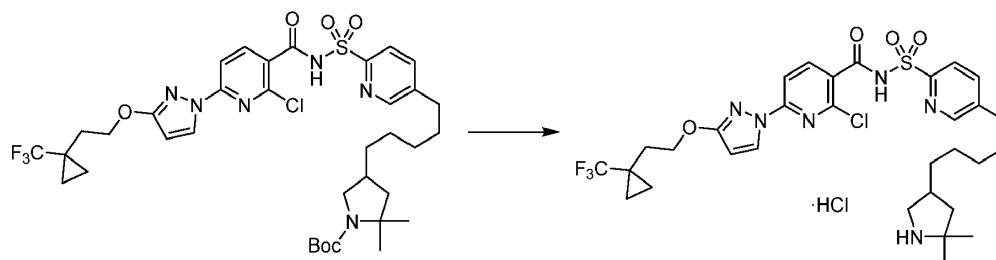
Etapă 2: 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pentil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil


S-a barbotat azot gazos printr-o soluție agitată de 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pent-4-inil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (883 mg, 2,095 mmol) în etanol (20 mL). Apoi s-a adăugat oxid de platină (IV) (240 mg, 1,057 mmol) sub azot și reacția a fost agitată sub hidrogen (balon) la temperatura ambiantă. După agitare timp de 2,5 ore, reacția a fost purjată cu azot, s-au adăugat 5 g de Celite și s-a agitat timp de 20 min. Amestecul eterogen a fost filtrat pe un strat de Celite. Filtratul închis a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în clorură de metilen și a fost filtrat din nou pe un strat de gel de siliciu pentru a îndepărta materialul negru de platină reziduală. După concentrare sub presiune redusă, brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (5% - 50% acetat de etil în hexani) pentru a furniza 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pentil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil dorit (882 mg, 99%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 425,23483, găsit 426,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,67 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 4-[5-[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-3-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil


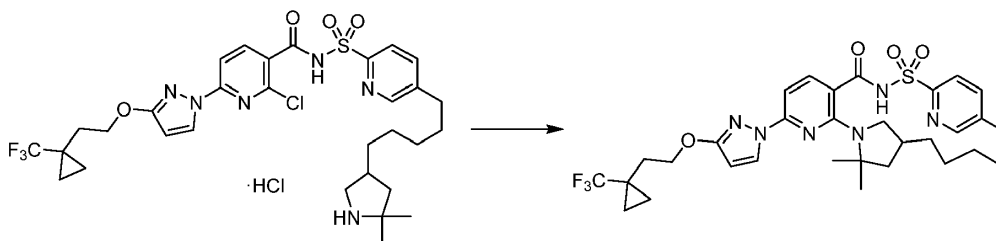
La o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (773 mg, 2,057 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (8 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (340 mg, 2,097 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore pentru a forma acid activat. La soluția de acid activat s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[5-(6-sulfamoil-3-piridil)pentil] pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (875 mg, 2,056 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (650 μL, 4,347 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 48 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul gros a fost partiționat între apă (15 mL) și acetat de etil (30 mL). Amestecul a fost acidulat cu 4 M acid clorhidric apos la pH ~ 3-4 și straturile au fost separate. Faza stratului organic a fost spălată cu saramură (20 mL) și straturile apoase combinate au fost reextras cu acetat de etil (30 mL). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a obține materialul brut. Produsul brut a fost cromatografiat (coloană cu gel de siliciu, eluând cu gradient 0% - 80% acetat de etil în hexani) pentru a produce 4-[5-[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-3-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (854 mg, 53%) ca spumă albă. ESI-MS *m/z* calc. 782,284, găsit 783,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,2 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 2-Cloro-*N*-[[5-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat)



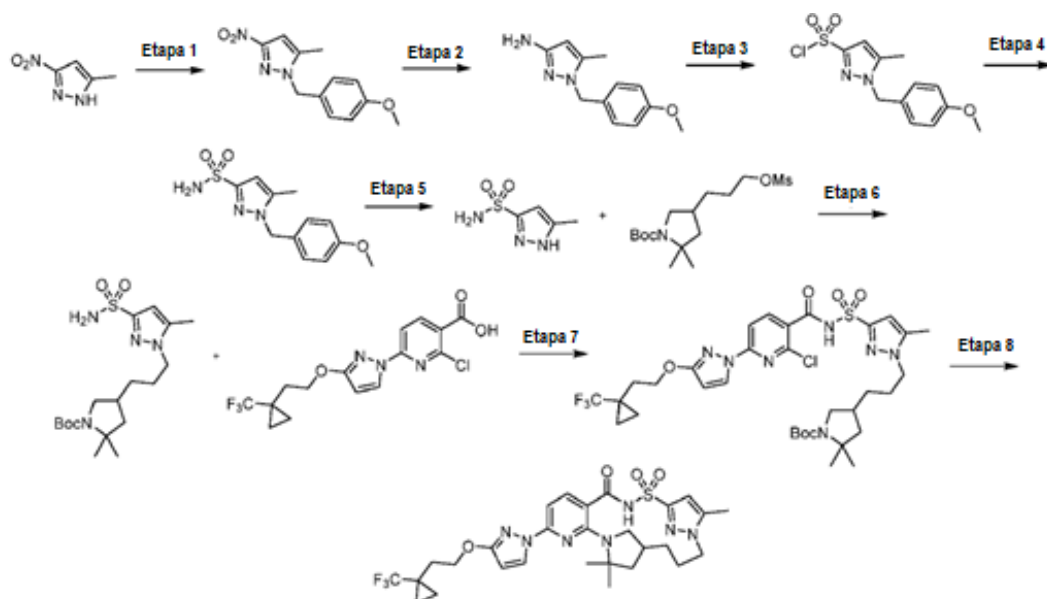
La o soluție agitată de 4-[5-[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-3-piridil]pentil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (850 mg, 1,085 mmol) în clorură de metilen anhidră (10 mL) s-a adăugat acid clorhidric în dioxan (6,8 mL de 4,0 M, 27,20 mmol), la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 10 min, baia a fost îndepărtată și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 30 min. Apoi, volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL). Stratul apos a fost reextras cu acetat de etil (25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate la sec sub presiune redusă pentru a obține 2-cloro-*N*-[[5-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida brută (sare clorhidrat) (781 mg, 100%) ca spumă galben pal. ESI-MS *m/z* calc. 682,23157, găsit 683,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,71 min (Metodă LC B).

Etapă 5: 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,22-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 143)

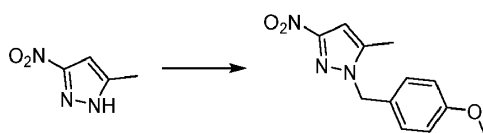


O fiolă de 20 mL a fost încărcată cu 2-cloro-*N*-[[5-[5-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)pentil]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (0,812 g, 1,128 mmol), carbonat de potasiu (1,11 g, 8,032 mmol), fluorură de cesiu (0,258 g, 1,698 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (25 mL). Fiola a fost purjată cu un curent de azot timp de 2 min, acoperită și agitată la 165°C timp de 17 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul a fost diluat cu acetat de etil (30 mL) și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și evaporate sub presiune redusă. Apoi cromatografia pe gel de siliciu (gradient 0% - 55% acetat de etil în hexani) urmată de o altă coloană cu gel de siliciu (0% - 10% metanol în diclorometan) a dat 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,22-tetraazatetraciclo[18,2,2,111,14,05,10]pentacoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 143) (80 mg, 11%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,03 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,33 - 1,27 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 0,73 - 0,59 (m, 1H), 0,08 - -0,03 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 646,2549, găsit 647,5 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,96 min (Metodă LC B).

Exemplul 156: Preparare de 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 144)

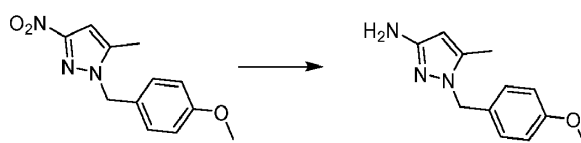


Etapa 1: 1-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-3-nitro-pirazol



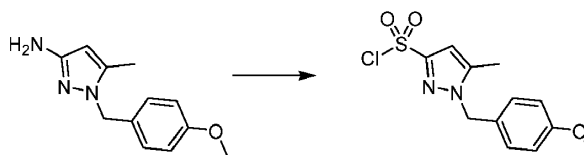
Un flacon cu fund rotund de 100 mL căruia i s-a atașat un condensator de reflux a fost încărcat cu 1-(bromometil)-4-metoxi-benzen (2,7 g, 13,43 mmol), acetonitril (20 mL), 5-metil-3-nitro-1H-pirazol (1,55 g, 12,20 mmol) și carbonat de potasiu (2,53 g, 18,31 mmol). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 6 ore, apoi la temperatura camerei timp de 3 zile înainte de a fi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost suspendat în diclorometan (80 mL). După agitare timp de 10 min, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost amestecat cu gel de siliciu înainte de a fi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% - 30% acetat de etil în heptani pentru a obține 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-nitro-pirazol (2,4 g, 80%) ca solid galben. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H). ESI-MS m/z 270,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC I).

Etapa 2: 1-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-amină



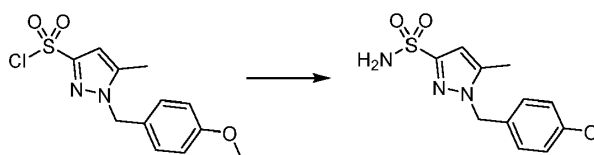
Un amestec de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-nitro-pirazol (2,4 g, 9,707 mmol), NH_4Cl (5 g, 3,268 mL, 93,47 mmol), fier (5 g, 89,53 mmol), EtOH (20 mL) și apă (4 mL) a fost agitat la 80°C peste noapte. După ce a fost răcit la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celite, și spălat cu metanol. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost suspendat în apă (50 mL) și extras cu acetat de etil (80 mL). Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-amină ca ulei roșu (2 g, puritate 91% prin LCMS, randament 86%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,13 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 217,1215, găsit 218,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,21 min (Metodă LC I).

Etapa 3: Clorură de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonil



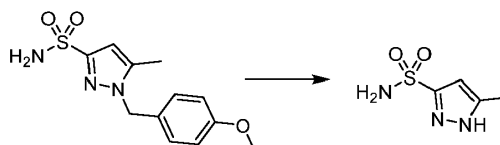
1-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-amina (20 g, 92 mmol) a fost dizolvată în AcOH (60 mL) și acid formic (20 mL). Amestecul a fost răcit cu o baie cu gheață-metanol. Apoi s-a adăugat acid clorhidric (15,2 mL de 12 M, 182 mmol). După ce temperatura internă a atins în jur de -8°C , s-a adăugat încet o soluție de nitrit de sodiu (6,6 g, 96 mmol) în apă (10 mL), menținând temperatura internă între -5°C și -10°C . Amestecul a fost agitat la aceeași temperatură timp de 5 min, apoi s-a adăugat acest amestec cu pipeta în porții la un amestec de CuCl (2,74 g, 28 mmol), SO_2 (44 g, 343 mmol) și AcOH (60 mL) la temperatura camerei (soluția de SO_2 în AcOH a fost făcută trecând gazul prin AcOH la 0°C). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească până la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost amestecat cu dietil eter (200 mL) și apă cu gheață (50 mL). A existat o cantitate mare de ulei negru care nu a fost solubil în nici o fază. După ce amestecul a fost agitat viguros timp de 20 min, cele două straturi au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu apă (2 X 50 mL), saramură (30 mL) și concentrat sub presiune redusă și în final coevaporat cu toluen (60 mL) pentru a da clorura de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonil (9 g, 33%) ca ulei maro care a fost utilizat direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 300,0335, găsit 323,0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; Timp de retenție: 2,05 min (Metodă LC I).

Etapa 4: 1-[(4-Metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonamidă



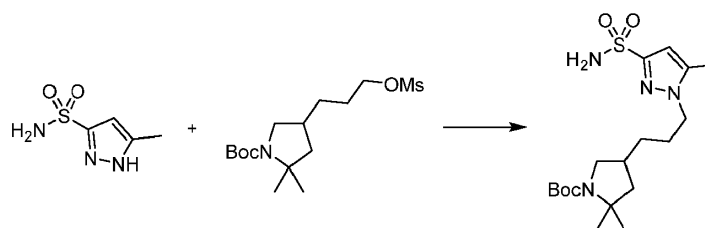
O soluție de clorură de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonil (586 mg, 1,9484 mmol) în diclorometan (4 mL) a fost adăugată la o soluție de amoniac (15 mL de 0,5 M în 1,4-dioxan, 7,5000 mmol) răcită cu apă cu gheață (congelată parțial). După 30 min, baia de răcire a fost îndepărtată și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore înainte de a fi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând 0% - 70% acetat de etil în heptani pentru a obține 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonamidă (200 mg, 36% randament) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 281,0834, găsit 282,1 ($\text{M}+1$)⁺; Timp de retenție: 1,49 min (Metodă LC I).

Etapa 5: 5-Metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



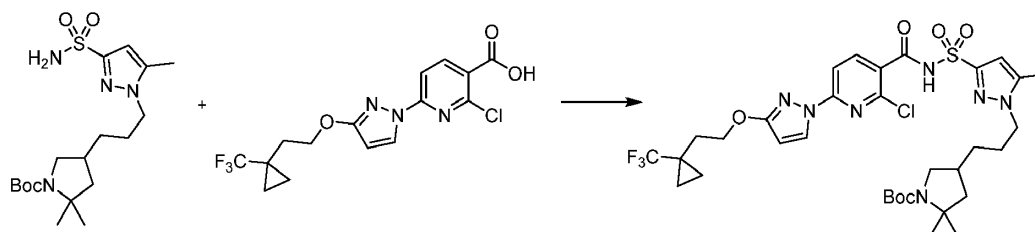
O soluție de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-3-sulfonamidă (16,3 g, 57,9 mmol) în acid trifluoroacetic (80 mL) a fost agitată la 80°C (baie de ulei) peste noapte. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând 0% - 100% acetat de etil în heptani. Frațiunile conținând produsul dorit au fost combinate și concentrate. Reziduul a fost triturat cu diclorometan (30 mL) pentru a furniza 5-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă ca solid galben deschis (6741 mg, randament 69%). ^1H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) ppm 2,25 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 13,11 (br. s., 1H).

Etapa 6: 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-3-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



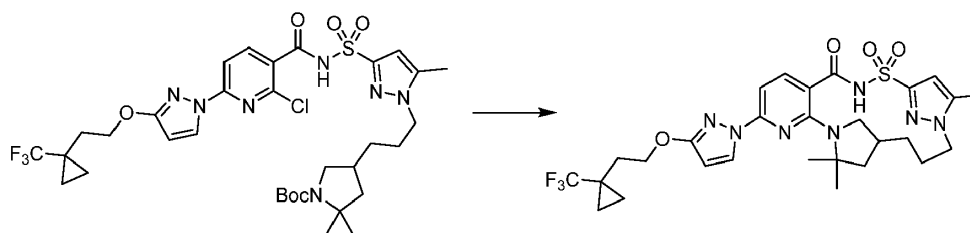
2,2-Dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (1,35 g, 4,024 mmol) și 5-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida (638 mg, 3,958 mmol) urmată de carbonatul de potasiu (1,95 g, 14,11 mmol) au fost dizolvate în N,N-dimetilformamidă (41,32 mL) și agitate la 80°C într-un vas etanșat de 150 mL timp de 20 ore. A fost răcit, turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100 mL), straturile organice combinate, spălate cu apă (2 X 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca ulei incolor care s-a transformat într-un solid alb după uscarea sub vid, 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-3-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (419 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 7,31 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (dd, J = 18,2, 8,1 Hz, 1H), 2,77 (q, J = 10,2 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 2,12 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 1,87 (td, J = 14,0, 6,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 400,21442, găsit 401,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,54 min (Metodă LC E).

Etapă 7: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (485 mg, 1,291 mmol) și carbonil diimidazolul (210 mg, 1,295 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (8,0 mL) și agitate timp de 90 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(5-metil-3-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (342 mg, 0,8539 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (325 μL, 2,173 mmol) și reacția a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca un solid alburui, 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (451 mg, 70%). ESI-MS m/z calc. 757,2636, găsit 758,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,32 min (Metodă LC E).

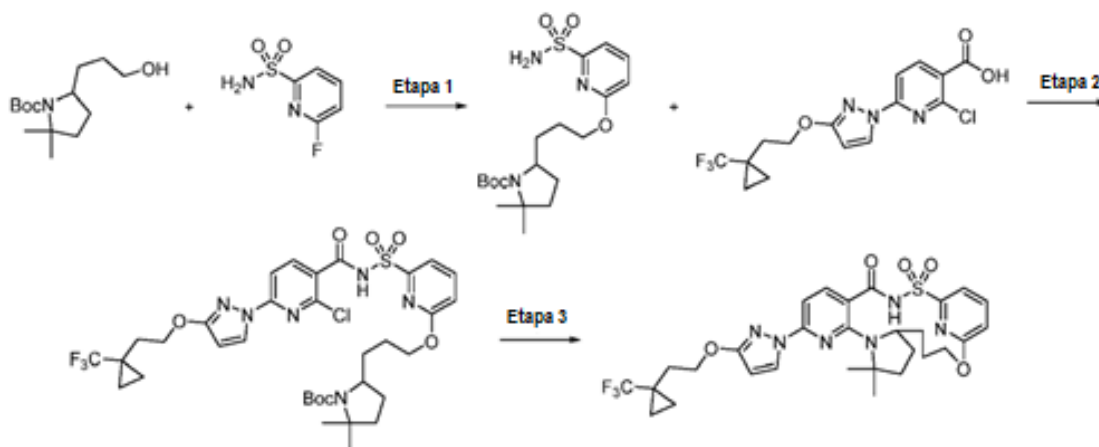
Etapă 8: 13,20,20-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10^Δ-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 144)



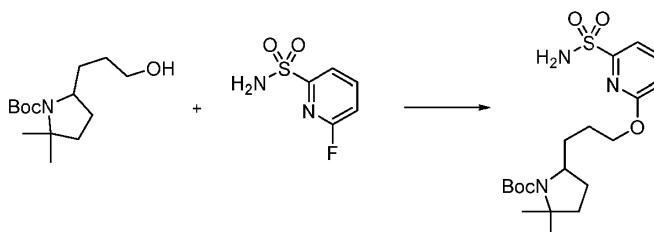
4-[3-[3-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-5-metil-pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (451 mg, 0,5948 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (11 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4,5 mL de 4 M în dioxan, 18,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 45 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă, redizolvat în acetat de etil și apoi s-a adăugat 2 M carbonat de sodiu apos (5 mL), dând pH -10. S-a extras soluția cu acetat de etil (2 X 10 mL), a fost spălată cu saramură, apoi uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată la sec sub presiune redusă. S-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (411 mg, 2,974 mmol), fluorura de cesiu (136 mg, 0,8953 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (13,5 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 20 ore. A fost răcită la temperatura camerei și filtrată, diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 80% acetat de etil în hexani pentru a da ca solid alb, 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaaza

tetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 144) (141 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,34 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 2,13 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,89 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 0,59 - 0,39 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,14 min (Metodă LC E).

Exemplul 157: Preparare de 12,12-dimetil-8-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxil-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ ⁶-tia-3,9,11,24-tetraazatetraciclo[18,3,1,05,10, 011,15]tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 147)



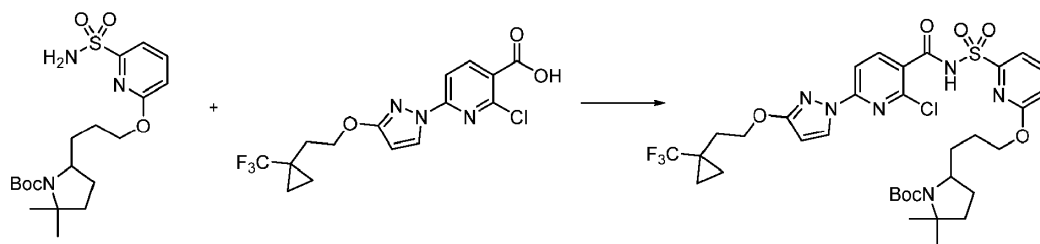
Etapă 1: 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o fiolă de 20 mL s-a adăugat 5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de v (631 mg, 2,452 mmol) și N,N-dimetilformamidă anhidră (8 mL). La soluție s-a adăugat, în porții, 60% NaH (196 mg, 4,900 mmol) (PRECAUȚIE: evoluție de gaz) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. S-a adăugat apoi 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (432 mg, 2,452 mmol) și amestecul rezultat a

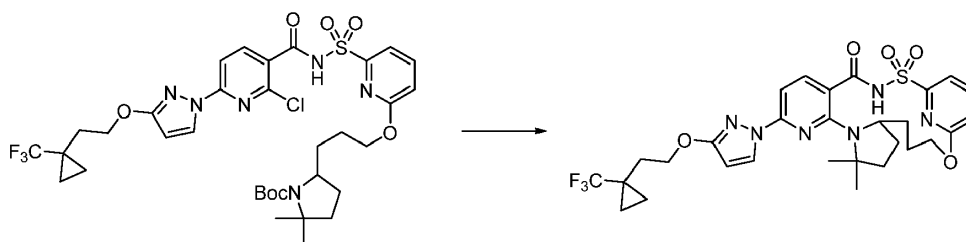
fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. La soluția agitată la temperatura camerei s-a adăugat NaH suplimentar (98 mg, 2,450 mmol) și eprubeta de reacție a fost acoperită. Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 14 ore. Soluția de reacție a fost diluată cu acetat de etil apoi turnată în 1 N acid citric apos și extrasă cu acetat de etil (2X). Frațiunile organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate la un ulei clar care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de fază mobilă de 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (350 mg, 35%). ESI-MS m/z calc. 413,19846, găsit 414,31 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,69 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (387 mg, 1,030 mmol) și carbonil diimidazolul (193 mg, 1,190 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (8 mL) și agitate timp de 75 min la 50°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)oxi]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (328 mg, 0,7932 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (300 μ L, 2,006 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburiu, 5-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (409 mg, 67%). ESI-MS m/z calc. 770,2476, găsit 771,37 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

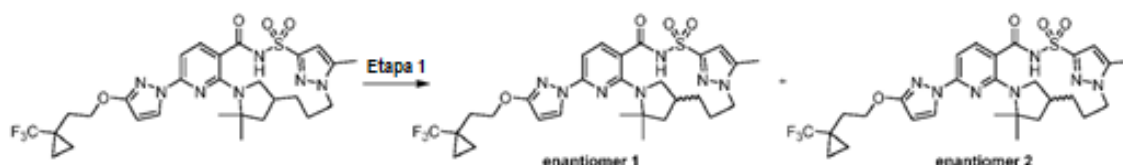
Etapă 3: 12,12-Dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,24-tetraazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(24), 5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 147)



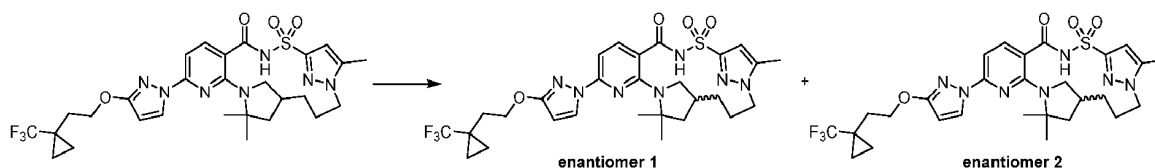
5-[3-[[6-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]oxi]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (408 mg, 0,5290 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (7 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4 mL de 4 M în dioxan, 16,00 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă și s-a combinat materialul rezultat și carbonatul de potasiu (440 mg, 3,184 mmol), fluorura de cesiu (130 mg, 0,8558 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (8 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. A fost răcită la temperatura camerei, filtrată și apoi purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril în apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 12,12-dimetil-8-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-19-oxa-2 λ^6 -tia-3,9,11,24-tetraazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]

tetracoza-1(24),5(10),6,8,20,22-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 147) (17 mg, 5%). ESI-MS m/z calc. 634,2185, găsit 635,29 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC B).

Exemplul 158: Preparare de 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 150) și 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 151)

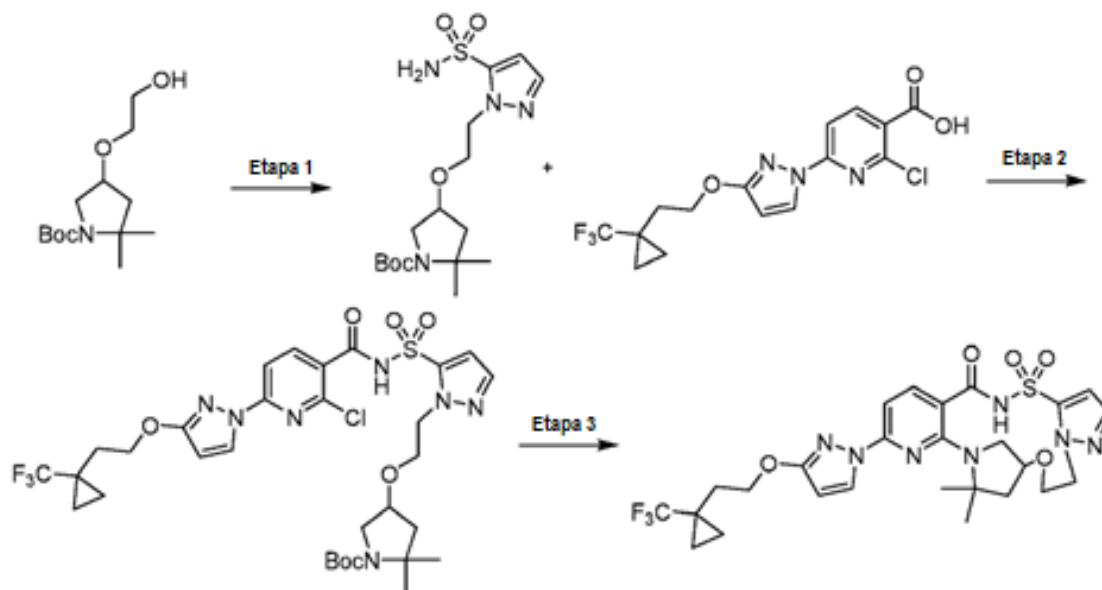


Etapă 1: 13,20,20-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 150) și 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 151)

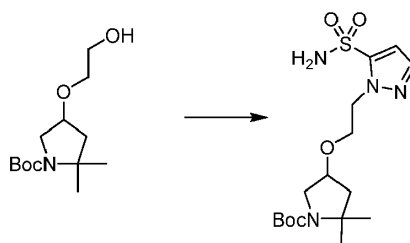


13,20,20-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (114 mg, 0,1815 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-H (150 X 21,2mm), 5 μ m; 35°C fază mobilă: 25% acetonitril:metanol (90:10; fără modifier), 75% dioxid de carbon la 70 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de -32 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10) dând ca prim enantiomer care eluează, 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 150) (51,27 mg, 91%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,89 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 0,52 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC E). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 13,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 151) (31,08 mg, 55%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC E).

Exemplul 159: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,15-pentaazatetraciclo [17,2,1,02,7, 011,15]docoza-2(7),3,5,11,13-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 152)

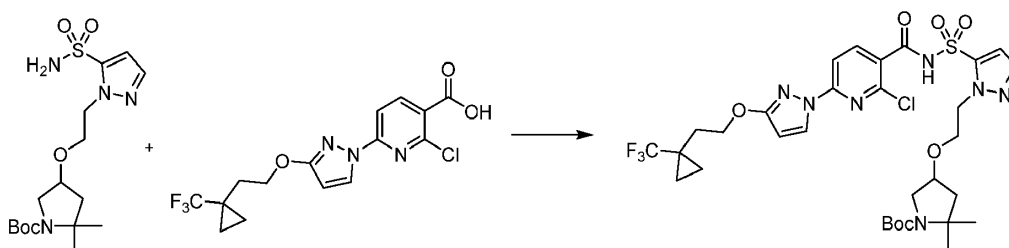


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



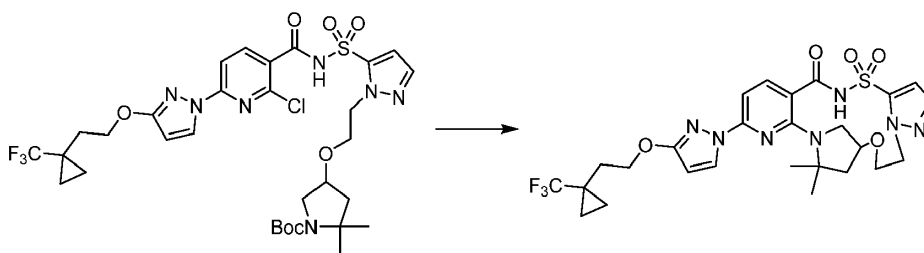
La un balon stropit cu azot, cu fund rotund conținând 4-(2-hidroxi-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,94 g, 7,480 mmol) s-a adăugat diclorometan (70 mL). Soluția a fost răcită la 0°C înainte de adăugarea de Et₃N (6 mL, 43,05 mmol) și clorură de metansulfonil (1,7 mL, 21,96 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore fiind lăsat să se încălzească la temperatura camerei după 1 oră (soluția clară s-a transformat în portocaliu tulbure după 10 min). Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de apă. S-a adăugat diclorometan urmat de saramură și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu diclorometan suplimentar (2 X 20 mL) și organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost uscat sub vid timp de 1 oră pentru a da un ulei galben care a fost combinat cu 1H-pirazol-3-sulfonamidă (1,1 g, 7,475 mmol) într-un balon cu fund rotund urmată de adăugarea de carbonat de potasiu (2,23 g, 16,14 mmol) și amestecul a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (13 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C într-un vas etanșat de 150 mL timp de 48 ore. S-a amestecat materialul răcit la temperatura camerei, s-a turnat în apă (100 mL) și s-a extras cu acetat de etil (2 X 100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 X 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca prim regioizomer mai puțin polar care eluează, 2,2-dimetil-4-[2-(5-sulfamoilpirazol-1-il)etoxilpirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (550 mg, 38%). ESI-MS *m/z* calc. 388,17804, găsit 389,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,56 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



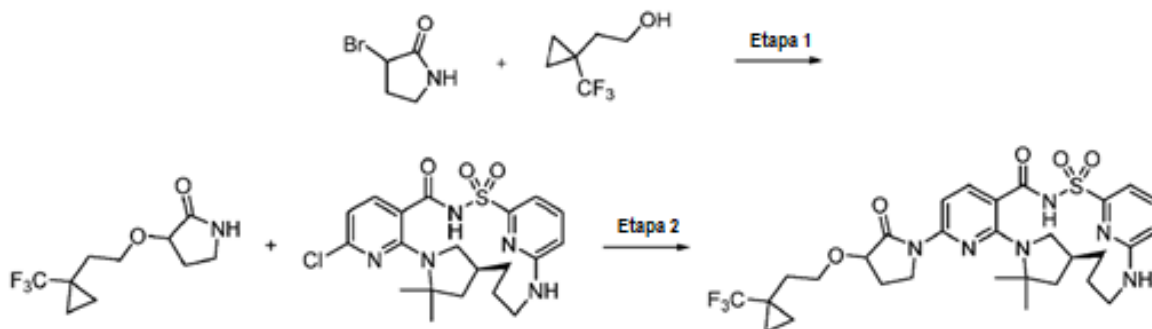
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (183,5 mg, 0,4884 mmol) și carbonil diimidazolul (91,40 mg, 0,5637 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (4 mL) și agitate timp de 90 min la 50°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (146 mg, 0,3758 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (142,1 μ L, 0,9502 mmol). Reacția a fost încălzită la 50°C timp de 4 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (162 mg, 58%) ca un solid alburiu. ESI-MS m/z calc. 745,22723, găsit 746,22 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,87 min (Metodă LC A).

Etapă 3: 21,21-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-10 λ ⁶-tia-1,3,9,14,15-pentaazatetraciclo[17,2,1,02,7,011,15]docoza-2(7),3, 5,11,13-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 152)

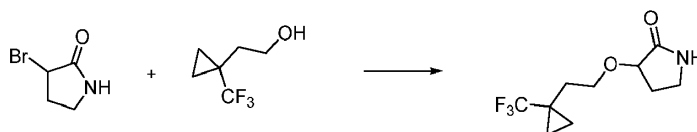


4-[2-[3-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (162 mg, 0,2171 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (3 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (1,6 mL de 4 M în dioxan, 6,400 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă și s-a combinat cu carbonat de potasiu (180 mg, 1,302 mmol), fluorură de cesiu (55 mg, 0,3621 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (3,5 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 10 ore. A fost răcită la temperatura camerei, filtrată și apoi purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30% - 99% acetonitril/apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 21,21-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-18-oxa-10 λ ⁶-tia-1,3,9, 14,15-pentaazatetraciclo[17,2,1,02,7,011,15]docoza-2(7),3,5,11,13-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 152) (45 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 - 3,98 (m, 2H), 3,89 (ddd, J = 11,1, 6,4, 2,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 3H), 1,91 (dd, J = 13,4, 2,7 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,82 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 609,1981, găsit 610,25 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,04 min (Metodă LC B).

Exemplul 160: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2 λ ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 158)

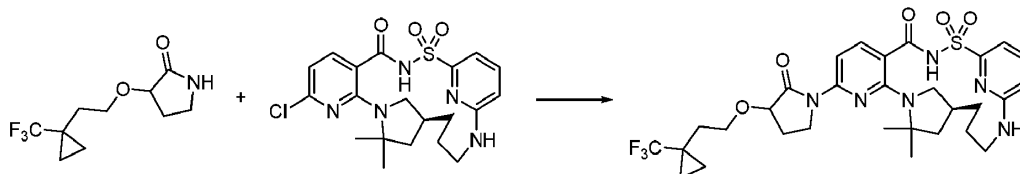


Etapa 1: 3-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirolidin-2-onă



La o soluție agitată de 3-bromopirolidin-2-onă (600 mg, 3,659 mmol) și 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (665 mg, 4,315 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (15 mL) s-a adăugat hexametildisilazidă de potasiu (16,0 mL de 0,5 M în toluen, 8,000 mmol) la 0°C (baie de apă cu gheață) timp de 2 min sub azot. Reacția a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura ambiantă peste noapte (14 ore). Reacția a fost acidulată cu acid acetic glacial (300 μ L, 5,275 mmol) și volatilele au fost îndepărtate la 20°C sub presiune redusă. Reziduul apos a fost preluat în acetat de etil (50 mL) și spălat cu saramură (20 mL). Stratul organic a fost uscat (sulfat de sodiu anhidru), filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a obține materialul brut maroniu. Brutul a fost purificat din cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în clorură de metilen) pentru a furniza 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirolidin-2-onă (285 mg, 33%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 6,76 (s, 1H), 4,21 (dt, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,67 (dddd, J = 9,3, 7,6, 4,6, 1,2 Hz, 1H), 2,46 (dt, J = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,74 - 1,58 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 2H), 0,54 - 0,43 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 237,09766, găsit 238,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,9 min (Metodă LC B).

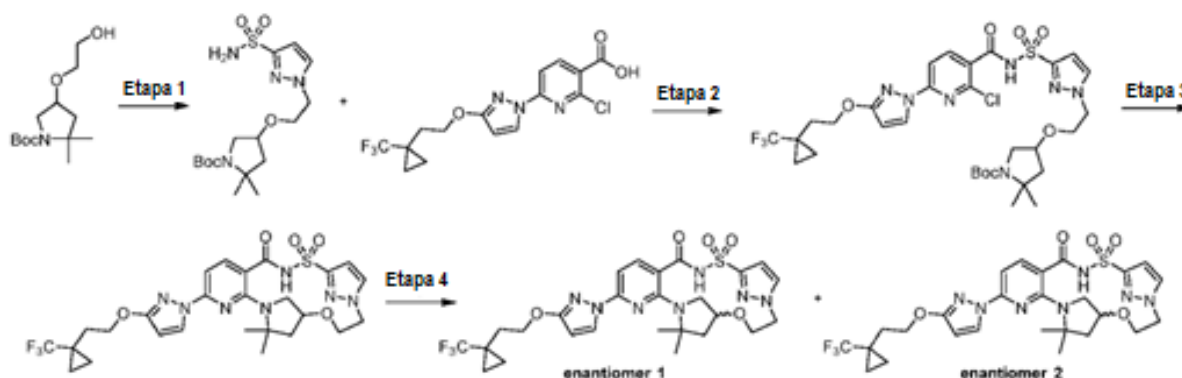
Etapa 2: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi} pirolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 158)



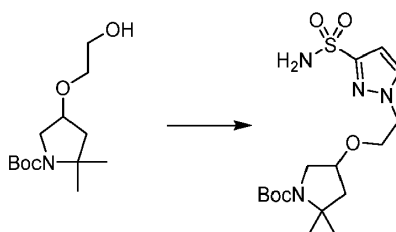
La o fiolă de 5 mL, s-au adăugat (14S)-8-chloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11, 18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2, 4-trionă (100 mg, 0,2222 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirolidin-2-onă (63 mg, 0,2656 mmol), carbonat de cesiu (275 mg, 0,8440 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (20 mg, 0,03457 mmol) (Xantphos) și dioxan uscat (2 mL), în această ordine. S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 3 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)3 (20 mg, 0,02184 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat timp de alte 2 min și s-a acoperit sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (150 μ L, 2,638 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (3,0 mL) și filtrate printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificador)). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat

în acetat de etil (25 mL) și spălat succesiv cu bicarbonat de sodiu apos saturat (2 X 10 mL) și saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7, 9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 158) (31 mg, 19%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,78 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 12,5, 8,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,97 (dt, J = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,71 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,03 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,49 (dq, J = 12,8, 7,7, 3,0 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,84 (dd, J = 11,5, 5,4 Hz, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 2H), 0,84 - 0,77 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 650,2498, găsit 651,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 min (Metodă LC B).

Exemplul 161: Preparare de 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 164), 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 302) și 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 167)



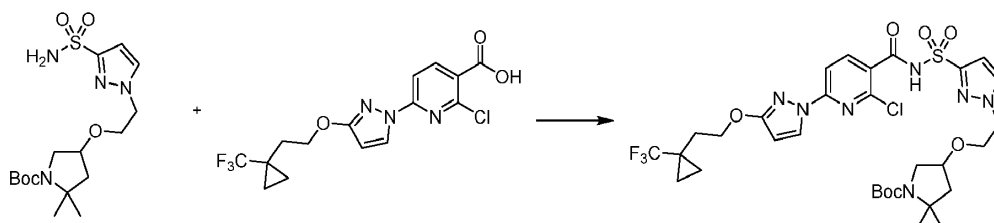
Etapa 1: 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un balon cu fund rotund stropit cu azot conținând 4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,94 g, 7,480 mmol) s-a adăugat diclorometan (70 mL). Soluția a fost răcită la 0°C înainte de adăugarea de Et₃N (6 mL, 43,05 mmol) și clorură de metansulfonil (1,7 mL, 21,96 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 ore fiind lăsat să se încălzească la temperatura camerei după 1 oră (soluția clară s-a transformat în portocaliu tulbure după 10 min). Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea de apă. S-a adăugat diclorometan urmat de saramură și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu diclorometan suplimentar (2 X 20 mL) și organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Materialul rezultat a fost uscat sub vid timp de 1 oră pentru a da un ulei galben care a fost combinat cu 1H-pirazol-3-sulfonamida (1,1 g, 7,475 mmol) într-un balon cu fund rotund urmat de adăugarea de carbonat de potasiu (2,23 g, 16,14

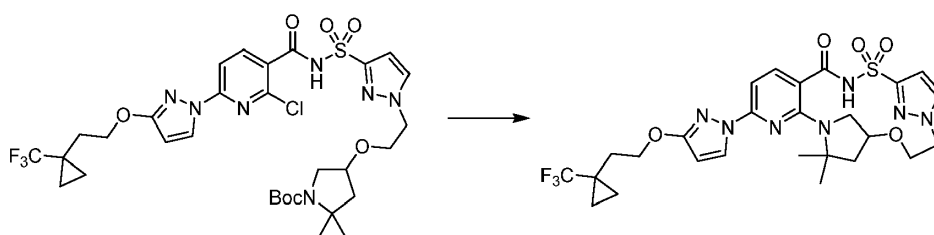
mmol) și amestecul a fost dizolvat în *N,N*-dimetilformamidă (13 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C într-un vas etanșat de 150 mL timp de 48 ore. S-a amestecat materialul răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă (100 mL) și extras cu acetat de etil (2 X 100 mL), straturile organice au fost combinate, spălate cu apă (2 X 100 mL), uscate (sulfat de sodiu), filtrate și concentrate. Reziduul portocaliu a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca al doilea regioizomer mai polar care eluează, 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (475 mg, 33%). ESI-MS *m/z* calc. 388,17804, găsit 389,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,52 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Aciduul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (691,7 mg, 1,841 mmol) și carbonil diimidazolul (310,0 mg, 1,912 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran anhidru (15 mL) și agitate timp de 60 min la 40°C. Apoi s-a adăugat o soluție de tetrahidrofuran (7 mL) de 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etoxi]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (550 mg, 1,416 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (538,9 mg, 529,4 μL, 3,540 mmol). Reacția a fost încălzită la 40°C timp de 14 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție 1 M de acid citric, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de 100% hexani până la 75% acetat de etil în hexani pentru a da ca un solid alburui, 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (493 mg, 47%). ESI-MS *m/z* calc. 745,22723, găsit 746,29 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,83 min (Metodă LC A).

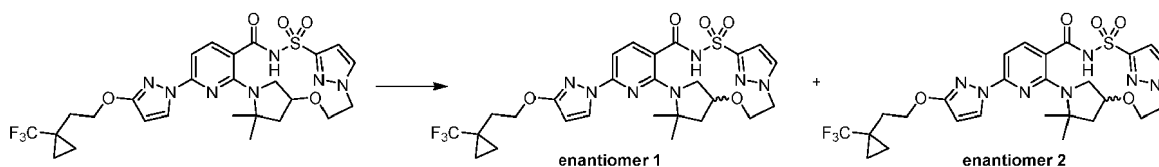
Etapă 3: 20,20-Dimetil-4-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3, 5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 164)



4-[2-[3-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]pirazol-1-il]etoxi]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (467 mg, 0,6258 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (10 mL) și la amestec s-a adăugat acid clorhidric (4,5 mL de 4 M în dioxan, 18,00 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă și s-a combinat cu carbonat de potasiu (520 mg, 3,763 mmol), fluorură de cesiu (154 mg, 1,014 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxid (10 mL) într-o fiolă purjată cu azot, acoperită, încălzită la 140°C și agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, filtrat și apoi purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (30%-99% acetonitril-apă + 5 mM acid clorhidric) pentru a da ca solid alb, 20,20-dimetil-4-(3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-penta azatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 164) (115 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H),

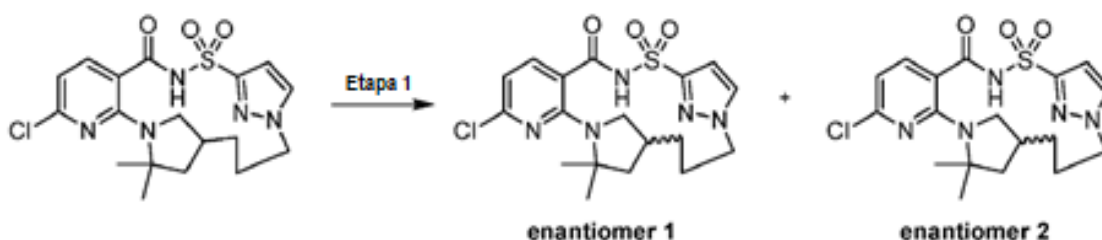
7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,07 (m, 5H), 3,88 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 1,78 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,61 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,01 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 609,1981, găsit 610,36 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,03 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 20,20-Dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3, 5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 302) și 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 167)

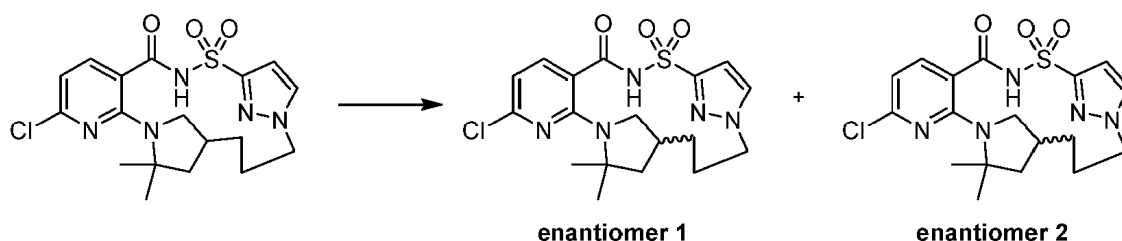


Compusul racemic, 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7] docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 164) (98 mg, 0,1591 mmol) a fost supus la SFC preparatoare chirală pentru separarea enantiomerilor. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-3 (150 X 2,1mm), 3 μm; 35°C, fază mobilă: 30% acetonitril:metanol (90:10), 70% dioxid de carbon. Primul enantiomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 302) (31 mg, 63%); ESI-MS m/z calc. 609,1981, găsit 610,32 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,01 min (Metodă LC B). The second enantiomer to elute a fost 20,20-dimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17-oxa-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-penta azatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 167) (31 mg, 63%); ESI-MS m/z calc. 609,1981, găsit 610,28 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC B).

Exemplul 162: Preparare de 4-cloro-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) și 4-cloro-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2)

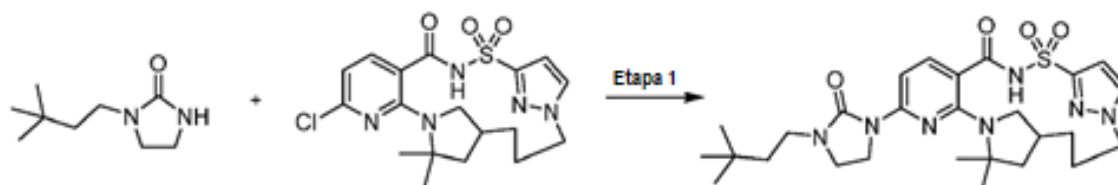


Etapă 1: 4-Cloro-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compus E) și 4-cloro-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02, 7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compus F)

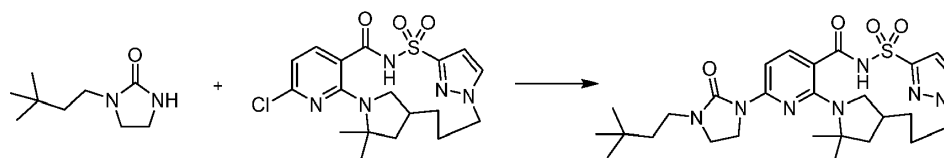


4-Cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14, 02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-triona racemică (498 mg) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-H (250 X 21,2 mm), 5 μ m; 35°C, fază mobilă: 18% acetonitril:metanol (90:10), 82% dioxid de carbon cu un debit de 70 mL/min. Primul enantiomer care a eluat a fost 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (162 mg, 13%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,13 (dt, J = 11,4, 5,3 Hz, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 15,4, 10,2 Hz, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,83 - 0,71 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 423,1132, găsit 424,04 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,66 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (163 mg, 13%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,82 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 0,77 (dt, J = 18,8, 9,0 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 423,1132, găsit 424,04 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,67 min (Metodă LC B).

Exemplul 163: Preparare de 4-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 168)



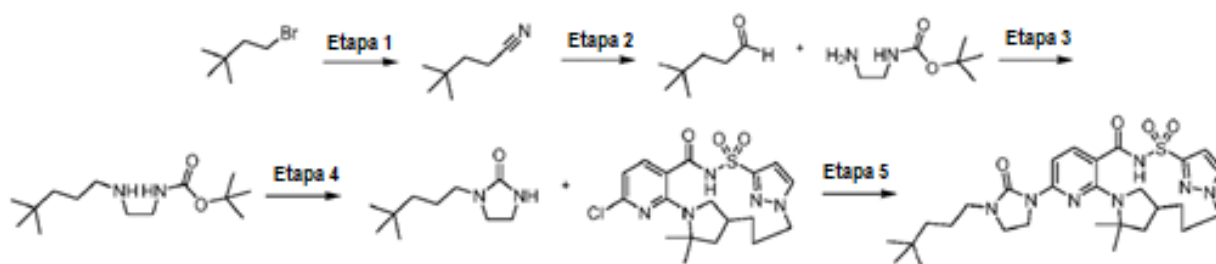
Etapa 1: 4-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 168)



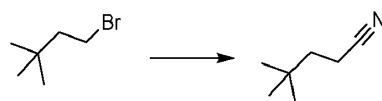
O soluție de 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (75 mg, 0,1769 mmol), 1-(3,3-dimetilbutil)imidazolidin-2-onă (38 mg, 0,2232 mmol), *tert*-butoxid de sodiu (27 mg, 0,2809 mmol) și cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (31 mg, 0,04760 mmol) în dioxan (2 mL) într-o fiolă a fost degazată prin purjare cu azot timp de 2 min. Amestecul a fost apoi agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a stins amestecul de reacție cu 0,5 mL de acid acetic și s-a filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) utilizând o cantitate mică de dimetil sulfoxid și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B

= acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 4-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 168) (24 mg, 24%) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,38 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 36,5, 11,0 Hz, 3H), 3,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (dd, J = 10,1, 6,6 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 557,27844, găsit 558,17 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,84 min (Metodă LC B).

Exemplul 164: Preparare de 4-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 169)

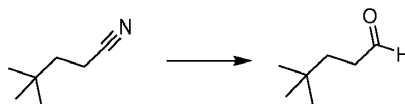


Etapa 1: 4,4-Dimetilpentannitril



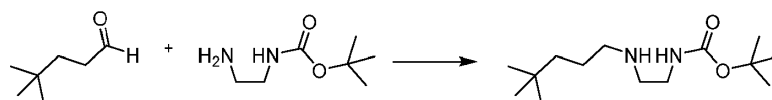
S-a adăugat încet 1-bromo-3,3-dimetil-butan (25 g, 151,45 mmol) la o suspensie de cianură de sodiu (8,17 g, 166,71 mmol) în dimetil sulfoxid (80 mL) la 60°C menținând temperatura internă între 55°C și 65°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 90 min apoi a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (300 mL) și extras utilizând dietil eter (3 X 150 mL). Straturile organice au fost combinate, spălate cu 5 N acid clorhidric (75 mL) și apă (75 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,4-dimetilpentannitril (17,82 g, 89%) ca ulei clar. Materialul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,93 (s, 9H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,28 (dd, J =8,8, 7,3 Hz, 2H).

Etapa 2: 4,4-Dimetilpentanal



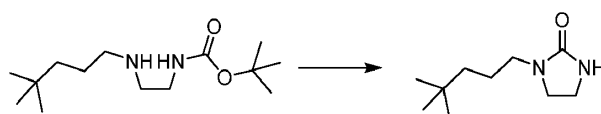
S-a adăugat hidrură de diizobutilaluminu (226 mL de 1 M în diclorometan, 226,00 mmol) la o soluție de 4,4-dimetilpentannitril (16,75 g, 150,65 mmol) în diclorometan (560 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 90 min apoi a fost stins cu 3 M acid clorhidric. Stratul apos a fost separat și extras cu diclorometan. Straturile organice combinate au fost spălate cu 10% acid clorhidric, apă și saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,4-dimetilpentanal (16,23 g, 94%) ca ulei galben. Materialul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) ppm 0,90 (s, 9H), 1,46-1,61 (m, 2H), 2,40 (td, J =8,1, 1,9 Hz, 2H), 9,78 (t, J =1,9 Hz, 1H).

Etapa 3: *N*-[2-(4,4-dimetilpentilamino)etil]carbamate de *terț*-butil



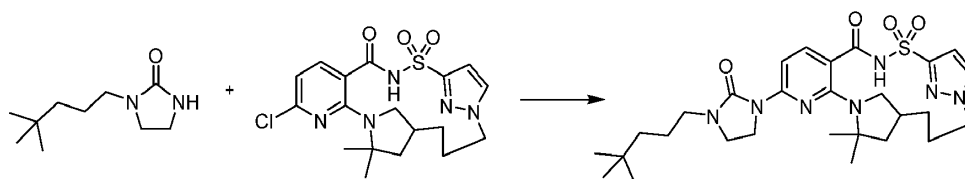
S-a adăugat 4,4-dimetilpentanal (15,2 g, 133,12 mmol) la o soluție de *N*-(2-aminoetil)carbamate de *tert*-butil (20,948 g, 20,7 mL, 130,75 mmol) în metanol (300 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Odată ce amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, s-a adăugat încet borohidru de sodiu (5,2 g, 137,45 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (300 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 300 mL) și saramură (300 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da *N*-[2-(4,4-dimetilpentilamino)etil]carbamatul de *tert*-butil (21,83 g, 65%) ca ulei galben. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 258,2307, găsit 259,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,39 min (Metodă LC I).

Etapa 4: 1-(4,4-Dimetilpentil)imidazolidin-2-onă



tert-butoxidul solid de potasiu (28,6 g, 254,87 mmol) a fost adăugat la o soluție de *N*-[2-(4,4-dimetilpentilamino)etil]carbamate de *tert*-butil (21,83 g, 84,481 mmol) în tetrahidrofuran (260 mL) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 3 ore. Odată răcit la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost acidulat la pH = 1 - 2 cu acid clorhidric apos (1 M) și concentrat sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 250 mL), straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (2 X 200 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 10% de metanol în acetat de etil pentru a da 1-(4,4-dimetilpentil)imidazolidin-2-onă (7,36 g, 45%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) ppm 0,84 (s, 9H), 1,02-1,15 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 2H), 2,96 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 6,20 (br. s., 1H). ESI-MS *m/z* calc. 184,1576, găsit 185,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC H).

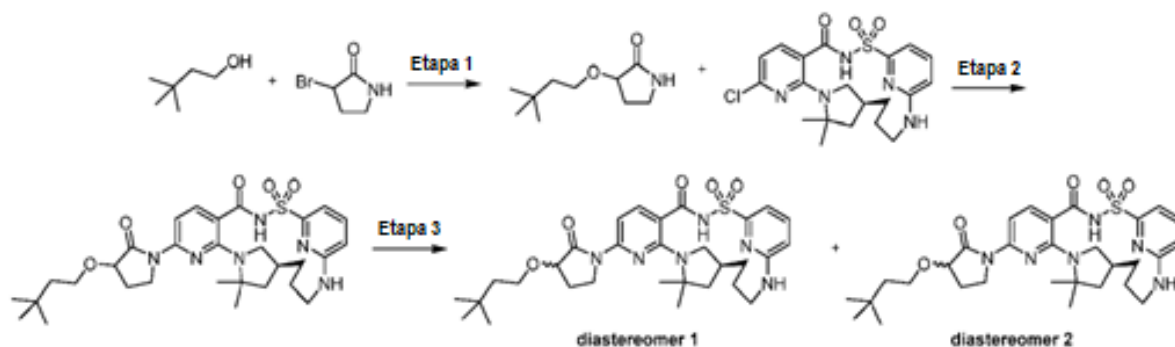
Etapa 5: 4-[3-(4,4-Dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10^λ6-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 169)



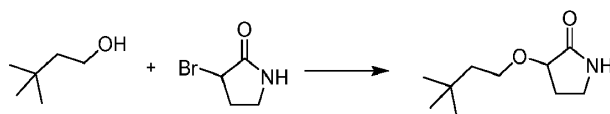
O soluție de 4-cloro-20,20-dimetil-10^λ6-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[116,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (30 mg, 0,07077 mmol), 1-(4,4-dimetilpentil)imidazolidin-2-onă (16 mg, 0,08683 mmol), *tert*-butoxid de sodiu (12 mg, 0,1249 mmol) și cloro(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladiu(II) (14 mg, 0,02150 mmol) în dioxan (2 mL) într-o fiolă a fost degazată prin purjare cu azot timp de 2 min. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de aproximativ 1 oră. S-a stins amestecul de reacție cu 0,5 mL de acid acetic și a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) utilizând o cantitate mică de dimetil sulfoxid și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 50% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μL și temperatura coloanei = 25°C) pentru a da 4-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-20,20-dimetil-10^λ6-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8, 10,10-trionă (Compusul 169).

(6,8 mg, 16%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,54 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 3H), 3,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,71 (dd, $J = 11,7, 5,3$ Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 2H), 0,88 (s, 8H), 0,75 (d, $J = 19,6$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 571,29407, găsit 572,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC B).

Exemplul 165: Preparare de (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 170) și (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 171)

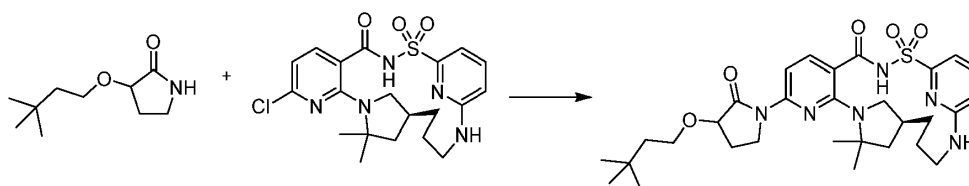


Etapa 1: 3-(3,3-Dimetilbutoxi)pirolidin-2-onă



La o soluție agitată de 3,3-dimetilbutan-1-ol (540 mg, 5,285 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) s-a adăugat [bis(trimetilsilil)amino]potasiu (10,6 mL de 0,5 M în toluen, 5,300 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Reacția lăptoasă a fost agitată timp de 30 min apoi s-a adăugat o soluție de 3-bromopirolidin-2-onă (830 mg, 4,808 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (3 mL) în picătură la 0°C (baie de apă cu gheață). Reacția a fost lăsată să se încălzească gradual la temperatura ambiantă peste noapte (18 ore). Reacția a fost acidulată cu 1 M acid clorhidric apos (1,5 mL) și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduuul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu saramură (15 mL). Porțiunea organică a fost uscată (sulfat de sodiu anhidru), filtrată și concentrată sub presiune redusă pentru a obține materialul brut maroniu. Brutul a fost purificat din cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în diclorometan) pentru a furniza 3-(3,3-dimetilbutoxi)pirolidin-2-onă (143 mg, 16%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 185,14159, găsit 186,2 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,95 min (Metodă LC B).

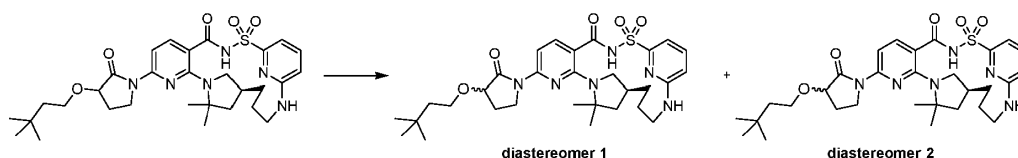
Etapa 2: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă



La o fiolă, s-au adăugat în această ordine (14S)-8-chloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (100 mg, 0,2222

mmol), 3-(3,3-dimetilbutoxi)pirolidin-2-onă (50 mg, 0,2699 mmol), carbonat de cesiu (290 mg, 0,8901 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (20 mg, 0,03457 mmol) (Xantphos) și dioxan uscat (2 mL). Azotul a fost purtat prin amestecul eterogen timp de 3 min. Apoi s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02184 mmol) sub azot și azotul a fost purtat în fiolă timp de alte 2 min apoi fiola a fost acoperită sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost neutralizat cu acid acetic glacial (130 μ L, 2,286 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (3,0 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (gradient 30% - 99 % acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modificador). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat cu saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (27 mg, 20%) ca un amestec solid alburii de diastereomeri. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,78 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,25 (dt, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 2H), 3,97 - 3,76 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,03 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 2H), 1,63 (br, 6H), 1,61 - 1,55 (m, 4H), 1,54 (s, 2H), 1,44 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 598,29376, găsit 651,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,04 min (Metodă LC B).

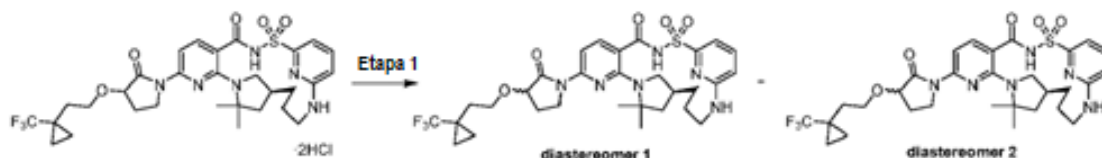
Etapă 3: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 170) și (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 171)



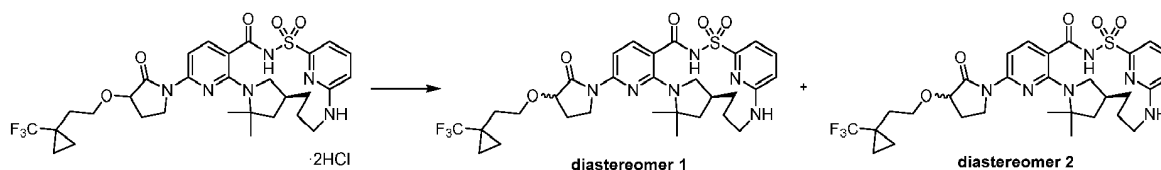
(14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona distereomerică racemică a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralCel OJ-H (250 X 10 mm), 5 μ m; fază mobilă: 20% acetonitril:metanol (90:10; fără modificador), 80% dioxid de carbon cu un debit de 10 mL/min pentru a furniza ca prim diastereomer care eluează, (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 170) (11 mg, 8%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,88 (dt, J = 8,8, 7,2 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 3,20 - 3,03 (m, 1H), 2,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (dq, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,52 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,91 (d, J = 0,9 Hz, 9H), ESI-MS m/z calc. 598,29376, găsit 599,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B) și ca al doilea diastereomer care eluează, (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutoxi)-2-oxopirolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 171) (10 mg, 7%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 3,59 (ddd, J = 9,3, 7,7, 6,7 Hz, 1H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,94 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,20 - 2,02 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H),

1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,91 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 598,29376, găsit 599,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC B).

Exemplul 166: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 172) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 173)

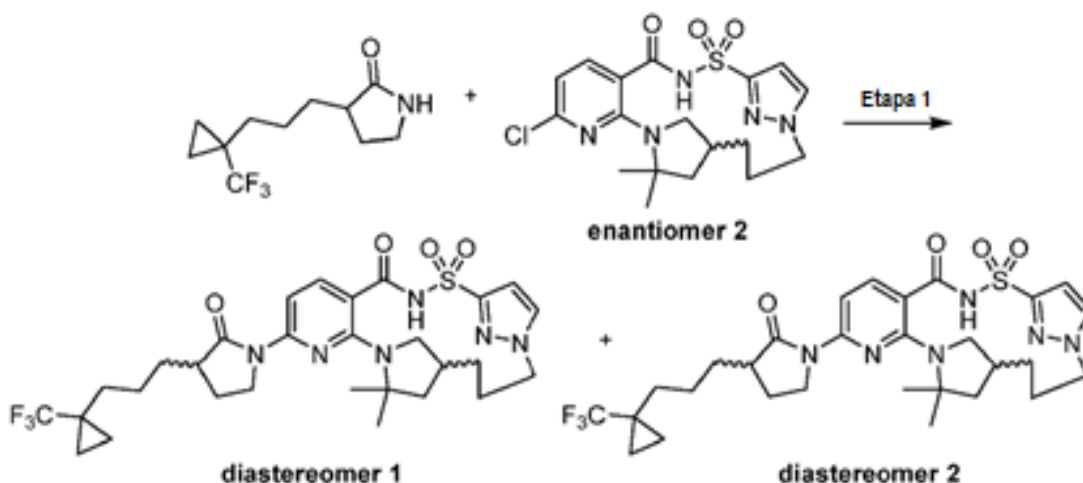


Etapa 1: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 172) și (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 173)

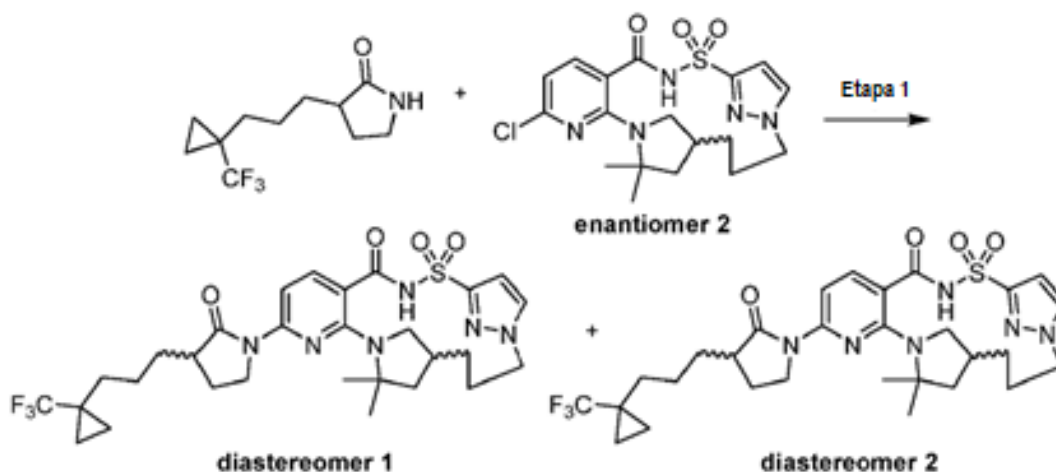


Amestecul diastereomic, (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (sare diclorhidrat) (31 mg) a fost supus la purificare SFC chirală. Metoda de purificare SDC utilizată a utilizat o ChiralCel OJ-H (250 X 10 mm), coloană de 5 μm; fază mobilă: 20% acetonitril:metanol (90:10; fără modificador), 80% dioxid de carbon; debit: 10 mL/min; Concentrația mostrei: ~ 24 mg/mL în acetonitril:metanol:dimetil sulfoxid (85:9:6); volum de injecție: 70 μL; presiune: 100 bar. Primul diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 1) (Compusul 172) (7 mg, 5%). ESI-MS m/z calc. 650,2498, găsit 651,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,09 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (diastereomer 2) (Compusul 173) (7 mg, 5%). ESI-MS m/z calc. 650,2498, găsit 651,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,09 min (Metodă LC B).

Exemplul 167: Preparare de 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 181) și 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 182)



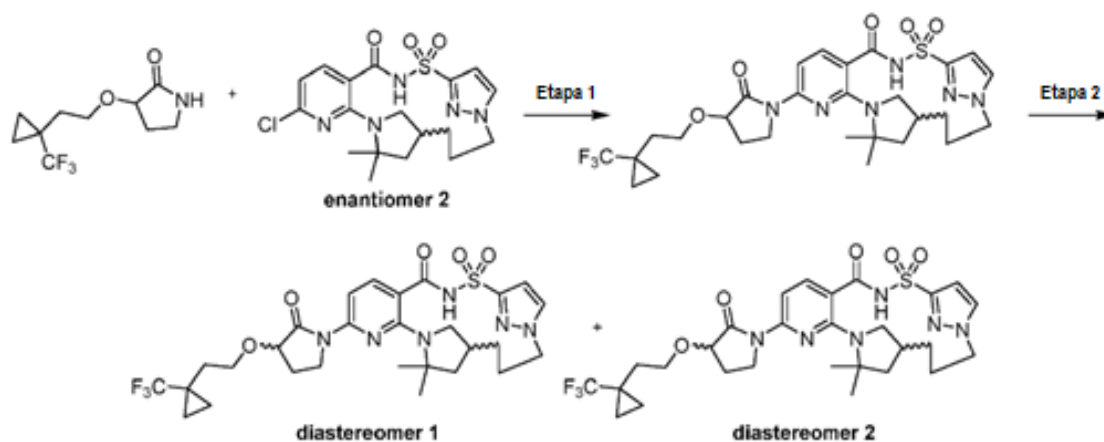
Etapa 1: 20,20-Dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil} pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 181) și 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 182)



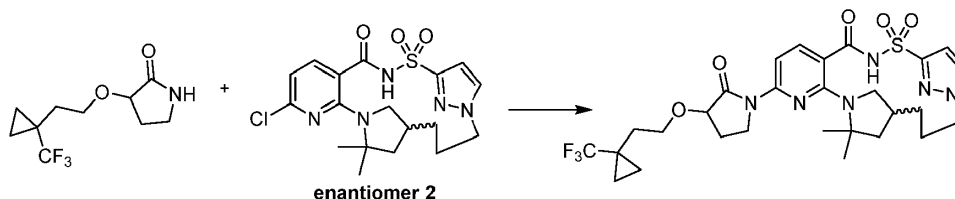
La o fiolă, s-au adăugat în aceasta ordine 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8, 10,10-trionă (enantiomer 2) (40 mg, 0,09436 mmol), 3-[3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propil]pirolidin-2-onă (27 mg, 0,1148 mmol), carbonat de cesiu (110 mg, 0,3376 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (9 mg, 0,01555 mmol) (Xantphos) și dioxan uscat (2 mL). S-a barbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,009960 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat prin reacție timp de alte 2 min și apoi s-a acoperit amestecul sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (50 μ L, 0,8792 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modifier). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat succesiv cu bicarbonat de sodiu apos saturat (2 X 10 mL) și saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (41 mg, 70%) ca amestec solid alburii de diastereomeri care a fost supus la purificare

SFC chirală utilizând o ChiralCel OJ-3H (250 X 10 mm), coloană de 5 μ m; fază mobilă: 20% acetonitril:metanol (90:10; fără modificator), 80% dioxid de carbon; debit: 10 mL/min; concentrație: ~ 24 mg/mL în acetonitril:metanol:dimetil sulfoxid (81:9:10); volum de injecție: 70 μ L; presiune: 100 bar; lungime de undă: 242 nm. Primul diastereomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 181) (11 mg, 18%). ESI-MS m/z calc. 622,2549, găsit 623,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,18 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 182) (10 mg, 17%). ESI-MS m/z calc. 622,2549, găsit 623,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC B).

Exemplul 168: Preparare de 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111, 14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 183), 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 191) și 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 192)



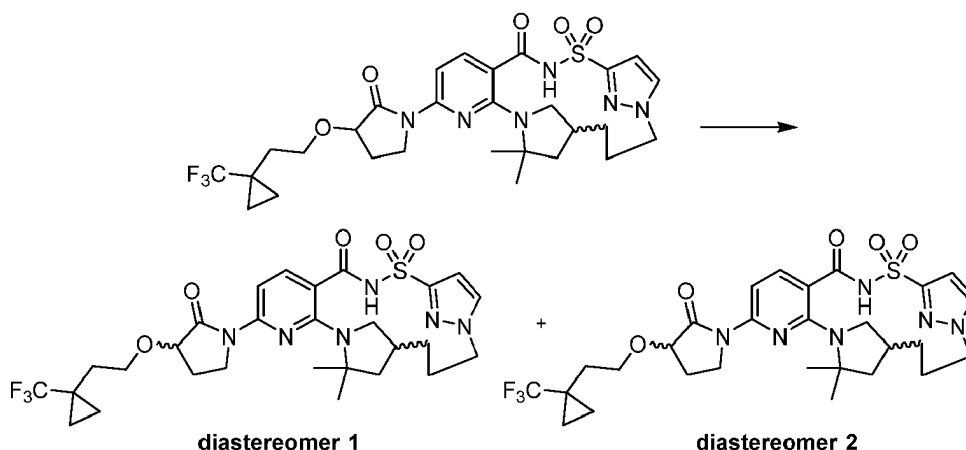
Etapa 1: 20,20-Dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}pirolidin-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 183)



La o fiolă, s-au adăugat în această ordine 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (40 mg, 0,09436 mmol), 3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirolidin-2-onă (23 mg, 0,09696 mmol), carbonat de cesiu (102 mg, 0,3131 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (8 mg, 0,01383 mmol) (Xantphos) și dioxan uscat (1,5 mL). S-a barbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)3 (8 mg, 0,008853 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat timp de alte 2 min prin reacție apoi s-a acoperit sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (50 μ L, 0,8792 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și

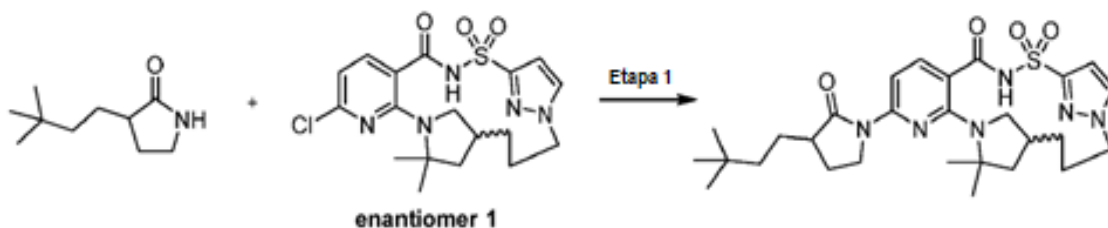
filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 µm. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă timp de 15 min, acid clorhidric ca modificador). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat succesiv cu bicarbonat de sodiu apos saturat (2 X 10 mL) și saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 183) (41 mg, 74%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 11,8, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,72 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 6H), 1,77 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 624,2342, găsit 625,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,05 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 20,20-Dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 191) și 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 192)

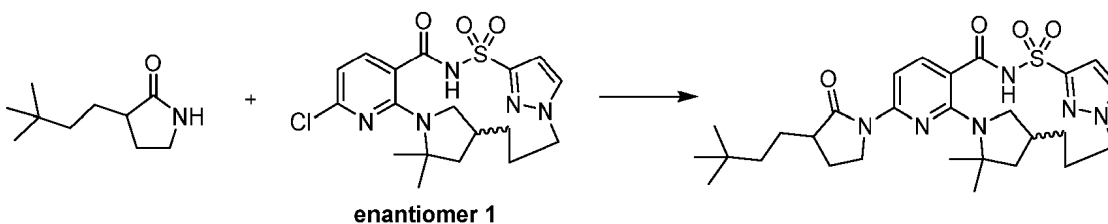


20,20-Dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 183) a fost supusă la SFC chirală utilizând o ChiralPak IG (250 X 10 mm), coloană de 5 µm; fază mobilă: 42% acetonitril:metanol (90:10; fără modificador), 58% dioxid de carbon; debit: 70 mL/min; concentrație: ~ 24 mg/mL în acetonitril:metanol (90:10, fără modificador); volum de injecție: 70 µL; presiune: 100 bar. Primul diastereomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 1) (Compusul 191) (13,6 mg, 24%). ESI-MS m/z calc. 624,2342, găsit 625,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,87 min (Metodă LC B). Al doilea diastereomer care a eluat a fost 20,20-dimetil-4-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirolidin-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (diastereomer 2) (Compusul 192) (13,5 mg, 24%). ESI-MS m/z calc. 624,2342, găsită 625,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC B).

Exemplul 169: Preparare de 4-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-20,20-dimetil-10λ⁶-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 184)



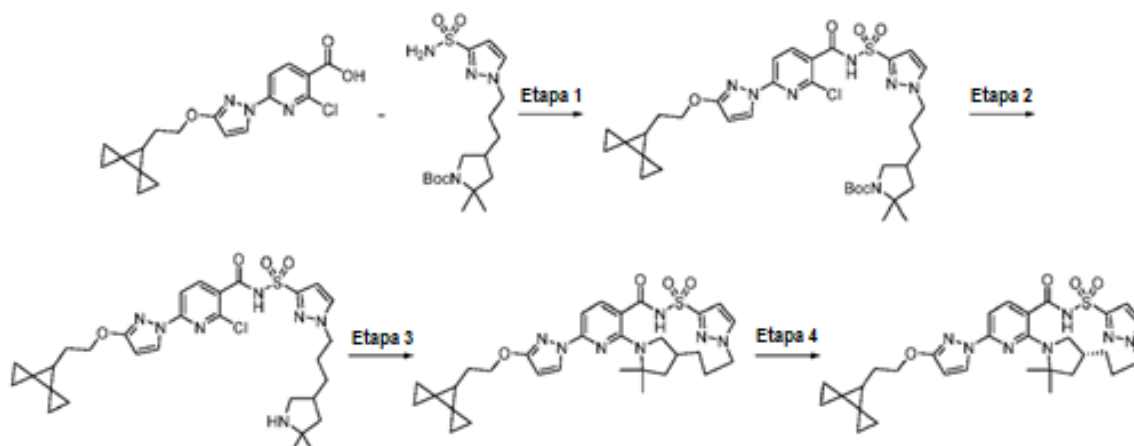
Etapă 1: 4-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14, 22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 184)



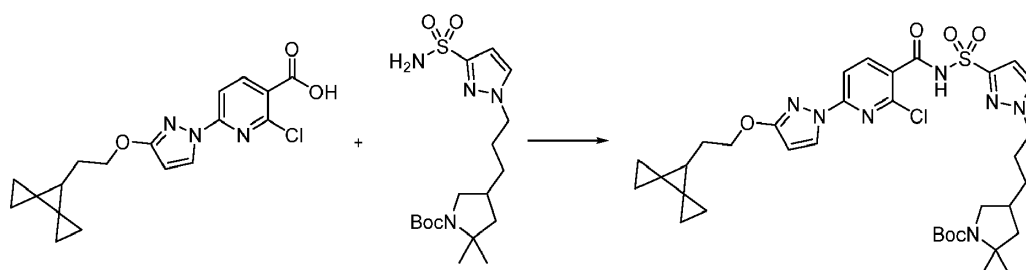
La o fiolă, s-au adăugat în această ordine 4-cloro-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (11 mg, 0,02595 mmol), 3-(3,3-dimetilbutil)pirolidin-2-onă (8 mg, 0,04726 mmol), carbonat de cesiu (32 mg, 0,09821 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (3 mg, 0,005185 mmol) (Xantphos) și dioxan uscat (0,8 mL). S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)3 (3 mg, 0,003320 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat prin amestec timp de alte 2 min și s-a acoperit amestecul sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 13 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost neutralizat cu acid acetic glacial (20 μ L, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,0 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificat utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă timp de 15 min (acid clorhidric ca modifcator). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza

4-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxopirolidin-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 184) (7,5 mg, 51%) ca solid galben pal. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,62 (ddd, J = 13,7, 9,4, 5,0 Hz, 1H), 2,31 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,04 - 1,84 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,79 - 0,66 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 556,2832, găsit 557,5 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,23 min (Metodă LC B).

Exemplul 170: Preparare de (18R)-4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14, 02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 186)

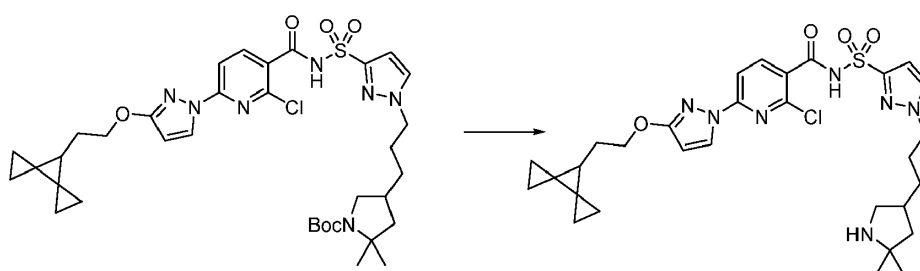


Etapa 1: 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil piridin-3-



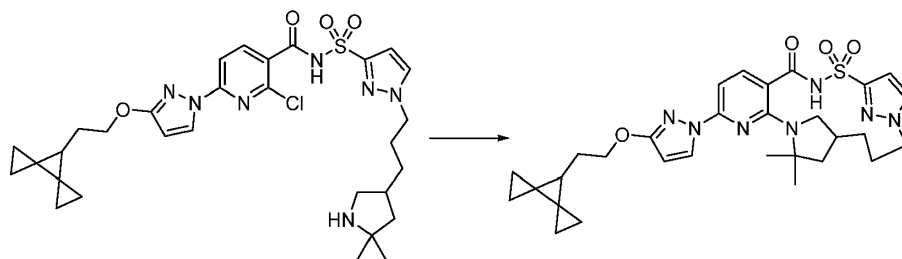
Acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (400 mg, 1,112 mmol) și carbonil diimidazolul (273,5 mg, 1,687 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate pentru 90 min la temperatura camerei. Apoi, s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[3-(3-sulfamoilpirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (429,5 mg, 1,111 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (430,8 mg, 2,830 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră apoi încălzită la 50°C și agitată peste noapte. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da ca un solid alburui, 4-[3-[3-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (350 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,49 (m, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,81 (q, J = 6,6 Hz, 5H), 1,47 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,40 - 1,21 (m, 18H), 0,83 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 0,66 - 0,60 (m, 2H), 0,52 - 0,46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 727,2919, găsit 728,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,92 min (Metodă LC A).

Etapa 2: 2-Cloro-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



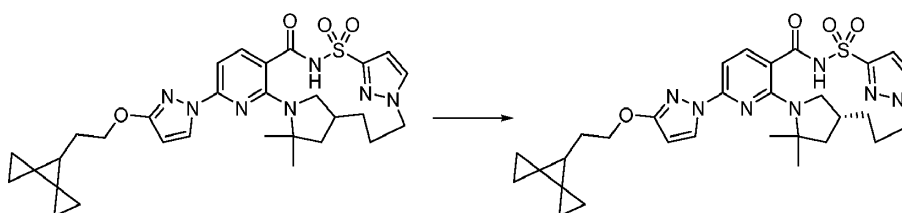
4-[3-[3-[[2-Cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (350 mg, 0,4806 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,527 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (2,192 g, 1,481 mL, 19,22 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. Amestecul a fost concentrat la sec sub presiune redusă și preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și straturile au fost separate. (PRECAUȚIE, solubilitatea produsului în acetat de etil sub aceste condiții este slabă, adăugarea unei anumite cantități de metanol ajută, fiind necesară pentru a evapora stratul organic fără a utiliza un agent de uscare solid). S-a concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de uscare sub vid dând 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (301,9 mg, 100%) ca un solid alburiu care a fost luat direct în etapa următoare. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 5H), 1,35 - 1,24 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 1,9 Hz, 4H), 0,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 0,51 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H).

Etapa 3: 4-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12 -pentan-8,10,10-trionă



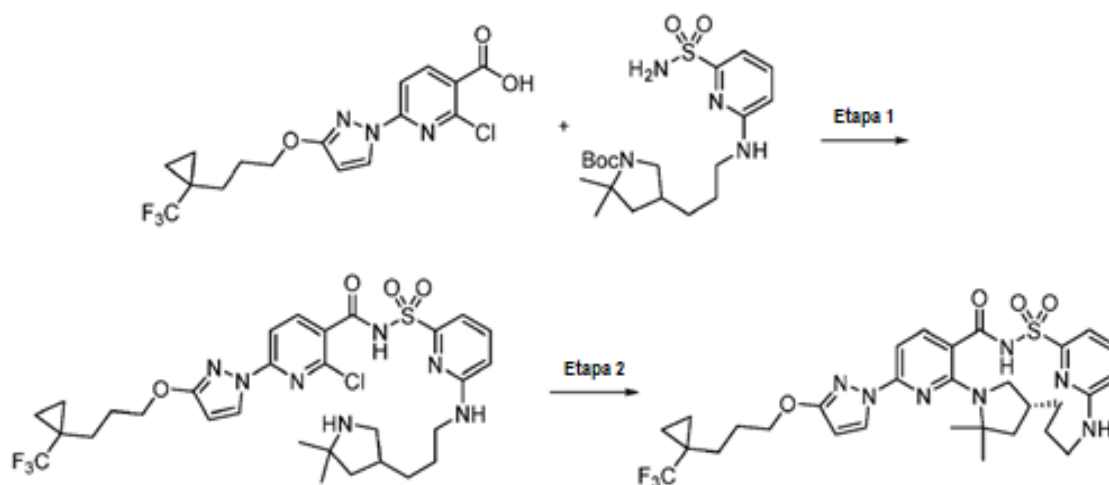
S-a combinat 2-cloro-*N*-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (310 mg, 0,4935 mmol), carbonatul de potasiu (341,1 mg, 2,468 mmol), fluorura de cesiu (112,8 mg, 0,7426 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (9,3 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitată timp de 20 ore. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei și filtrat apoi diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil (produsul a eluat, după care a ajuns 100% acetat de etil) pentru a da ca solid alb, 4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (117 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,76 (dd, *J* = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 5H), 0,85 (q, *J* = 2,0 Hz, 4H), 0,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 0,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 591,26276, găsit 592,4 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,37 min (Metodă LC B).

Etapa 4: (18*R*)-4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 186)

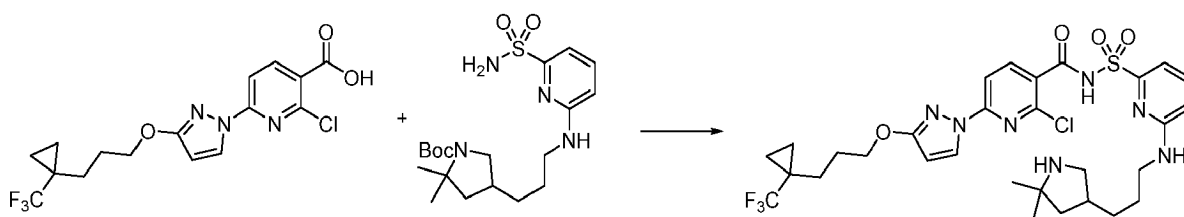


4-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-triona (103 mg, 0,1741 mmol) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 34% acetonitril/metanol (90:10)/66% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min timp de 8,0 min (volum de injecție = 70 μ L de 24 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care a eluat, (18*R*)-4-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-20,20-dimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo [16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 186) (40,8 mg, 79%). ESI-MS *m/z* calc. 591,26276, găsit 593,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC B).

Exemplul 171: Preparare de (14*R*)-12,12-dimetil-8-(3-13-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3, 1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 190)



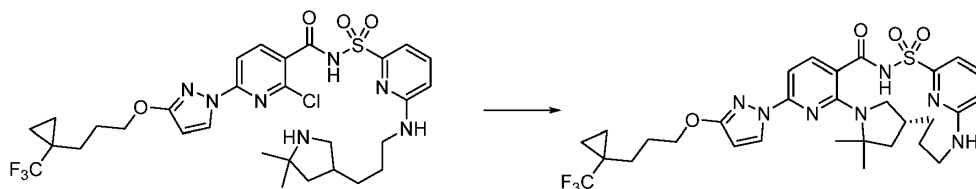
Etapa 1: 2-Cloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



Un flacon de 50 mL încărcat cu carbonil diimidazol (216 mg, 1,332 mmol) și acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (520 mg, 1,334 mmol) a fost evacuat apoi reumplut cu azot. S-a adăugat tetrahidrofuran (8 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoyl-2-pyridyl)amino]propyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl (500 mg, 1,212 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (555 mg, 3,646 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte la 50°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu (0% până la 50% acetat de etil în hexani) pentru a da unele fracțiuni pure. S-au amestecat fracțiunile, au fost purificate suplimentar prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈): 1% - 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric. Fracțiunile pure din coloana cu gel de siliciu și din coloana HPLC preparativă au fost combinate pentru a da intermediarul acilsulfonamidă care a fost dizolvat în dioxan (5 mL) și apoi tratat cu o soluție de dioxan de acid clorhidric (2 mL de 6 M, 12,00 mmol) și apoi agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* și reziduul a fost stins cu bicarbonat de sodiu apos. Precipitatul alb al produsului a fost separat prin filtrare și spălat cu acetat de etil. Faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu acetat de etil. Extractul organic a fost uscat pe

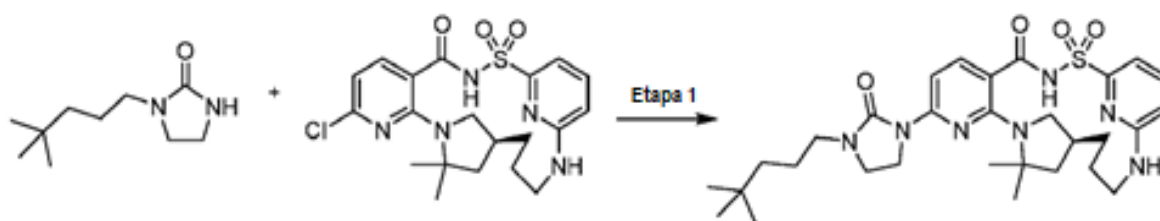
sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a da, după uscarea *in vid*, 2-cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (343 mg, 41%). ESI-MS m/z calc. 683,2268, găsit 684,32 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

Etapă 2: (14R)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 190)

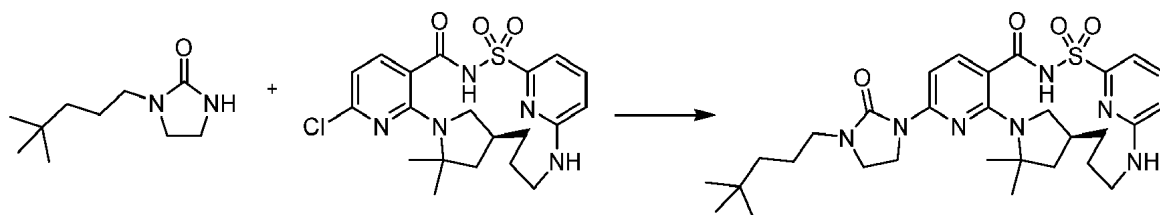


Într-o fiolă de 5 mL, fluorura de cesiu (160 mg, 1,053 mmol), carbonatul de potasiu (360 mg, 2,605 mmol) și sitele moleculare de 4 Å (600 mg) au fost combinate și fiola a fost evacuată apoi reumplută cu azot. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2-cloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (350 mg, 0,5116 mmol) în dimetil sulfoxid (5 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈): 1% - 99% acetonitril în apă / modificator acid clorhidric pentru a da produsul racemic. Racematul a fost supus la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-H (250 X 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 28% acetonitril/metanol (90:10)/72% dioxid de carbon fază mobilă (volum de injecție = 500 μL de 32 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care a eluat (14R)-12,12-dimetil-8-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 190) (82,3 mg, 49%). ESI-MS m/z calc. 647,2502, găsit 648,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,21 min (Metodă LC B).

Exemplul 172: Preparare de (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 193)



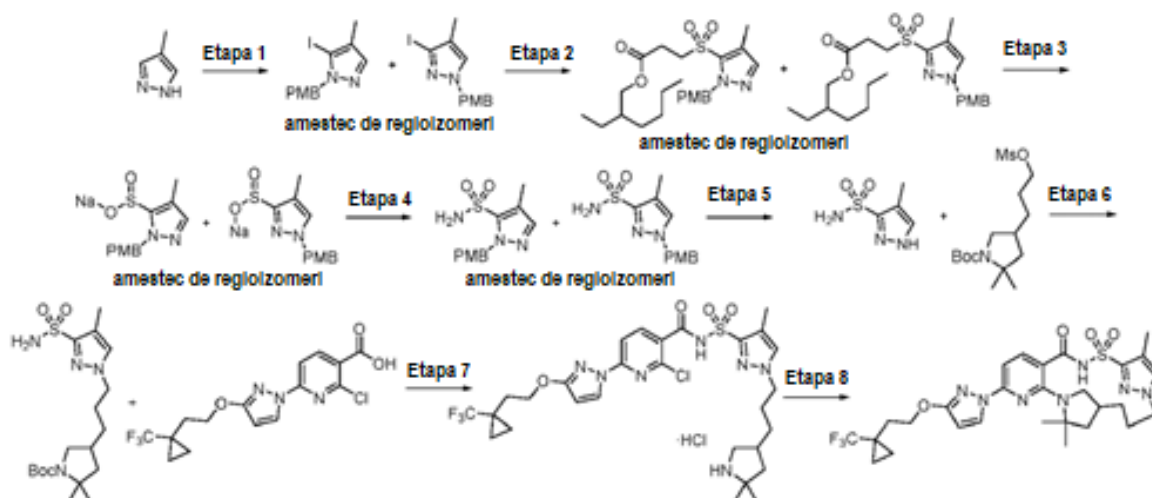
Etapă 1: (14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 193)



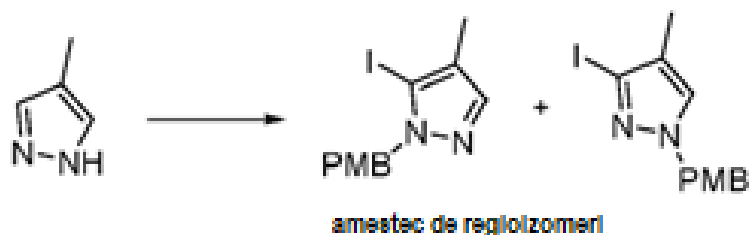
La o fiolă, s-au adăugat în această ordine, (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (60 mg, 0,1333 mmol), 1-(4,4-dimetilpentil)imidazolidin-2-onă (50 mg, 0,2713 mmol), carbonat de cesiu (155 mg, 0,4757 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (12 mg, 0,02074 mmol) (Xantphos) și dioxan anhidru (2,0 mL). S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)3 (12 mg, 0,01328 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat în amestec timp de alte 2 min și apoi fiola a fost acoperită sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 13 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost neutralizat cu acid acetic glacial (70 μ L, 1,231 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă [30% - 99 % acetonitril în apă (acid clorhidric ca modificator)]. Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și uscate mai departe sub vid înaintat dând

(14S)-8-[3-(4,4-dimetilpentil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111, 14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 193) (29 mg, 36%) as solid galben pal. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,94 (m, 3H), 3,52 (ddd, J = 9,8, 7,0, 3,2 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,86 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,3, 5,1 Hz, 2H), 1,65 - 1,63 (m, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,42 (q, J = 11,5 Hz, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 2H), 0,92 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 597,30975, găsit 598,5 (M+) $^+$; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Exemplul 173: Preparare de 12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 199)



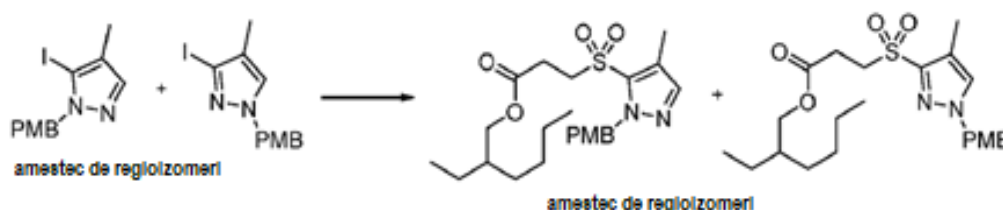
Etapa 1: 3-Iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol și 5-iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol (amestec de regioizomeri)



S-a adăugat N-iodosuccinimidă (27,4 g, 121,79 mmol) la o soluție de 4-metil-1H-pirazol (10 g, 121,80 mmol) în dimetilformamidă (100 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat peste noapte

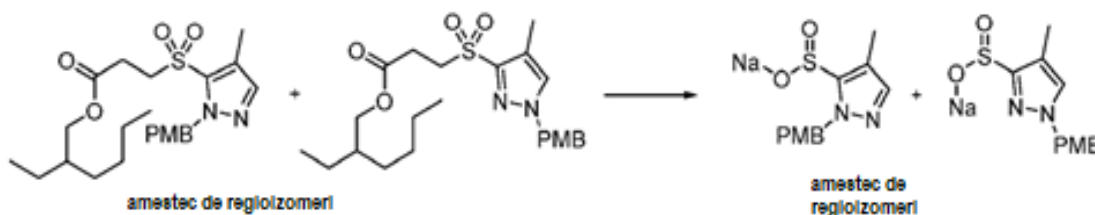
apoi turnat în apă (700 mL) și extras cu acetat de etil (4×150 mL). Fazele organice au fost combinate și spălate cu apă (3×150 mL) și saramură (150 mL), uscate cu sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da intermediarul iodinat brut. La o soluție de material iodinat brut (2 g, 9,6154 mmol) și carbonat de potasiu (2 g, 14,471 mmol) în acetonitril (15 mL) s-a adăugat 1-(clorometil)-4-metoxibenzen (1,5015 g, 1,3 mL, 9,5876 mmol). Amestecul a fost agitat la 80°C peste noapte înainte de a fi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost suspendat în diclorometan (80 mL). După agitare timp de 10 min, amestecul a fost amestecat cu gel de siliciu înainte de a fi concentrat. Reziduul a fost încărcat uscat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat utilizând 0% - 30% acetat de etil în heptani pentru a obține 3-iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol și 5-iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol (amestec de regioizomeri) (1,36 g, 43%) ca solid galben pal. ESI-MS m/z calc. 328,0073, găsit 329,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,02 min (Metodă LC I).

Etapă 2: 3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfanilpropanoat de 2-etilhexil și 3-[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (amestec de regioizomeri)



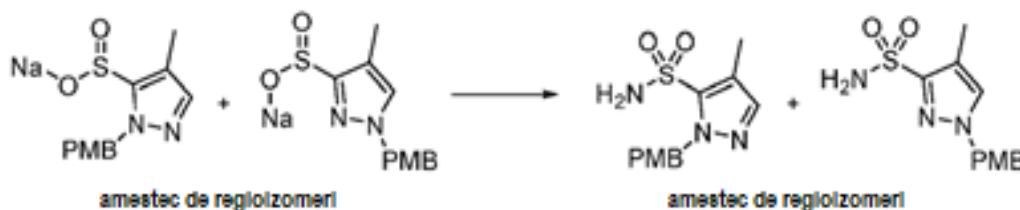
Într-o eprubetă etanșată, o soluție de 3-iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol și 5-iodo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol (amestec de regioizomeri) (1,34 g, 4,0835 mmol) și diizopropiletilamină (1,0685 g, 1,44 mL, 8,2674 mmol) în toluen (25 mL) a fost degazată prin barbotare de azot timp de 5 min. S-au adăugat tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (111 mg, 0,1212 mmol), Xantphos (142 mg, 0,2454 mmol) și 3-sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (986 mg, 4,5156 mmol), fiola a fost etanșată și amestecul a fost încălzit la 110 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 0% până la 20% acetat de etil în heptani pentru a da 3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfanilpropanoat de 2-etilhexil și 3-[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfanilpropanoat de 2-etilhexil (amestec de regioizomeri) (1,54 g, 90%) ca un ulei portocaliu. ESI-MS m/z calc. 418,229, găsit 419,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,58 min (Metodă LC I).

Etapă 3: [1-[(4-Metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfinoxid sodiu și [2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfinoxid sodiu (amestec de regioizomeri)



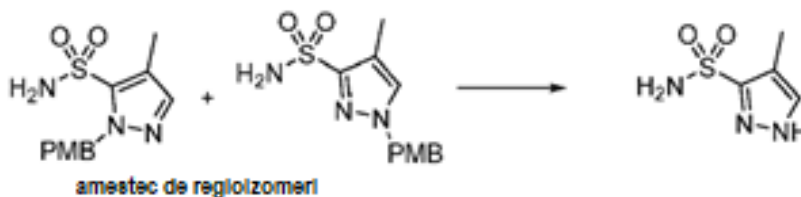
S-a adăugat metoxid de sodiu (750,17 mg, 13,886 mmol) la o soluție de 3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonilpropanoat de 2-etilhexil și 3-[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonilpropanoat de 2-etilhexil (amestec de regioizomeri) (1,56 g, 3,4621 mmol) în tetrahidrofuran (4 mL) și metanol (1,4 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore apoi amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da [1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfinoxid sodiu și [2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfinoxid sodiu (amestec de regioizomeri) (1,04 g, 104%) ca bej solid. ESI-MS m/z calc. 288,0545, găsit 289,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,5 min (Metodă LC I).

Etapă 4: 1-[(4-Metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă și 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă (amestec de regioizomeri)



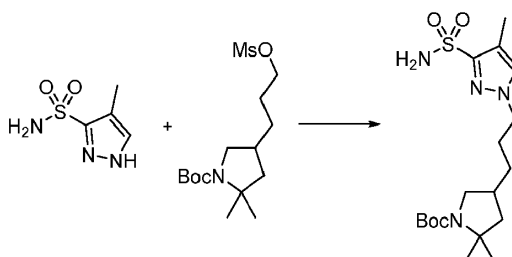
Acidul hidroxilamină-O-sulfonic (9,7 g, 85,770 mmol) a fost adăugat la o soluție de [1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfiniloxisodiu și [2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfiniloxisodiu (amestec de regioizomeri) (12,4 g, 43,011 mmol) și acetat de sodiu (10,5 g, 128,00 mmol) în apă (400 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte apoi extras cu acetat de etil (2 X 300 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu gel de siliciu pe coloană eluând de la 20% până la 60% acetat de etil în heptani pentru a da 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă și 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă (amestec de regioizomeri) (9,72 g, 80%) ca un solid alburui. ESI-MS m/z calc. 281,0834, găsit 282,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,51 min (Metodă LC I).

Etapă 5: 4-Metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă



O soluție de 1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă și 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-pirazol-3-sulfonamidă (amestec de regioizomeri) (270 mg, 0,9597 mmol) în acid trifluoroacetic (2 mL) a fost agitată la 80°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 20% - 100% acetat de etil în heptani apoi 10% metanol izocratic în acetat de etil pentru a obține 4-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă (120 mg, 78%) ca solid alb. ¹H RMN (300 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) ppm 2,12 (s, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 13,11 (br. s., 1H). ESI-MS m/z calc. 161,0259, găsit 162,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,46 min (Metodă LC I).

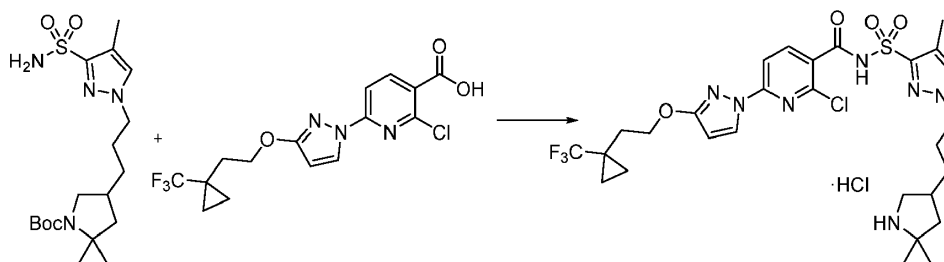
Etapă 6: 2,2-dimetil-4-[3-(4-metil-3-sulfamoi-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfiniloxipropil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (750 mg, 2,236 mmol), carbonat de potasiu (772 mg, 5,586 mmol) și 4-metil-1H-pirazol-3-sulfonamidă (300 mg, 1,861 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (3 mL) a fost agitată la 80°C timp de 4 ore. Amestecul a fost filtrat și dizolvat în dietil eter. Amestecul a fost spălat cu apă, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% până la 30% acetat de etil în hexani)

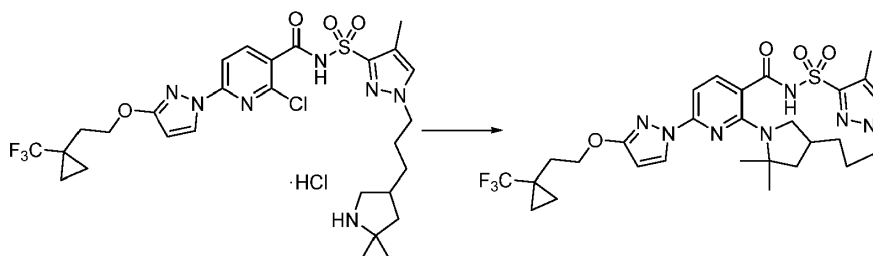
dând o separare slabă. Frațiunile amestecate au fost combinate, evaporate și separate prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18} , 1% - 99% acetonitril în apă / modificator acid clorhidric) pentru a da ca prim regioizomer major care a eluat, 2,2-dimetil-4-[3-(4-metil-3-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (200 mg, 27%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,23 - 7,19 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 10,2, 7,6 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 3H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,37 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 400,21442, găsit 401,26 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

Etapă 7: 2-Cloro-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-4-metil-pirazol-3-il] sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat)



Un flacon de 50 mL încărcat cu carbonil diimidazol (73 mg, 0,4502 mmol) și acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (170 mg, 0,4525 mmol) a fost evacuat/reumplut cu azot. S-a adăugat tetrahidrofuran (5 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-(4-metil-3-sulfamoil-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (150 mg, 0,3745 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (143 mg, 0,9393 mmol) în tetrahidrofuran (4 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte la 50°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18} , 1% - 99% acetonitril în apă / modificator acid clorhidric) pentru a da intermediarul acilsulfonamidă care a fost dizolvat în dioxan (5 mL) și tratat cu acid clorhidric (1,3 mL de 6 M în dioxan, 7,800 mmol) și agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* pentru a da 2-cloro-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il) propil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il] piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (57 mg, 22%). ESI-MS m/z calc. 657,2112, găsit 658,32 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,6 min (Metodă LC A).

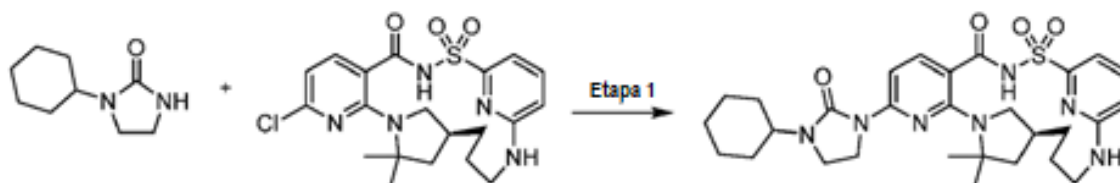
Etapă 8: 12,20,20-Trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5, 11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 199)



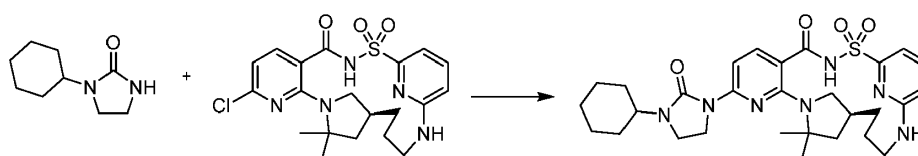
Într-o fiolă de 5 mL, 2-cloro-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonil-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (sare clorhidrat) (57 mg, 0,08206 mmol), carbonatul de potasiu (58 mg, 0,4197 mmol), fluorura de cesiu (25 mg, 0,1646 mmol) și sitele moleculare de 3 Å (300 mg) au fost etanșate și purjate cu azot. S-a adăugat dimetil sulfoxid (3 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18} , 1% - 99% acetonitril în apă / modificator acid clorhidric) pentru a da 12,20,20-trimetil-4-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 Λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7), 3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul

199) (6,2 mg, 12%). ESI-MS m/z calc. 621,2345, găsit 622,35 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,16 min (Metodă LC B).

Exemplul 174: Preparare de (14S)-8-(3-ciclohexil-2-oxoimidazolidin-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 200)

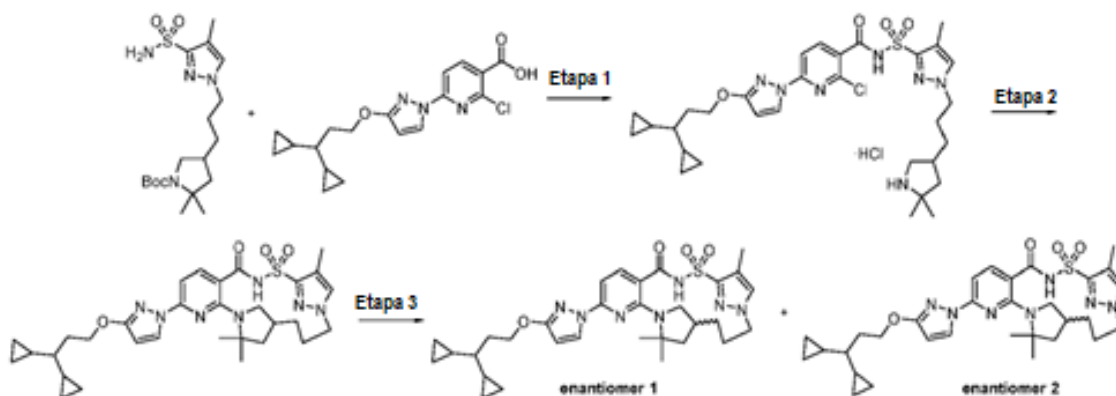


Etapă 1: (14S)-8-(3-Ciclohexil-2-oxoimidazolidin-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9, 11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 200)

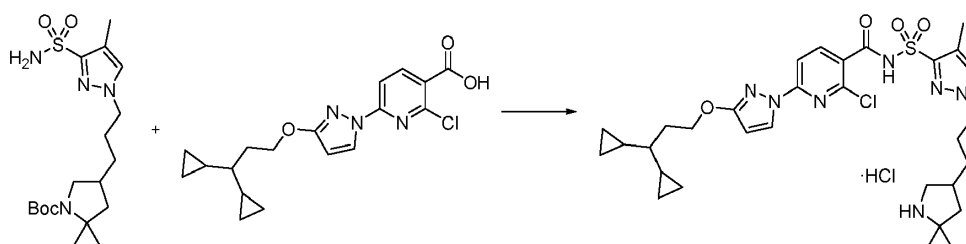


O fiolă de 5 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1075 mmol), 1-ciclohexilimidazolidin-2-onă (26 mg, 0,1545 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,02839 mmol), Xantphos (16 mg, 0,02765 mmol), carbonat de cesiu (180 mg, 0,5525 mmol) și dioxan anhidru (800 μ L). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 - 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 20 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10% - 99% acetonitril în apă + 5 mM acid clorhidric). Frațiunile de produs au fost combinate, s-a adăugat saramură și solvenții organici au fost evaporați. Produsul a fost extras cu diclorometan, faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporarea solvenților a dat un solid. Produsul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 5% metanol în diclorometan dând ca un solid alburiu, (14S)-8-(3-ciclohexil-2-oxoimidazolidin-1-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 200) (22,5 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,79 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (q, J = 2,9, 2,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 5,4, 3,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,45 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 3,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,12 (dd, J = 12,4, 8,6 Hz, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 4H), 1,69 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 5,2 Hz, 8H), 1,43 - 1,36 (m, 4H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 581,27844, găsit 582,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,86 min (Metodă LC E).

Exemplul 175: Preparare de 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20, 20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,71]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 201) și 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 202)

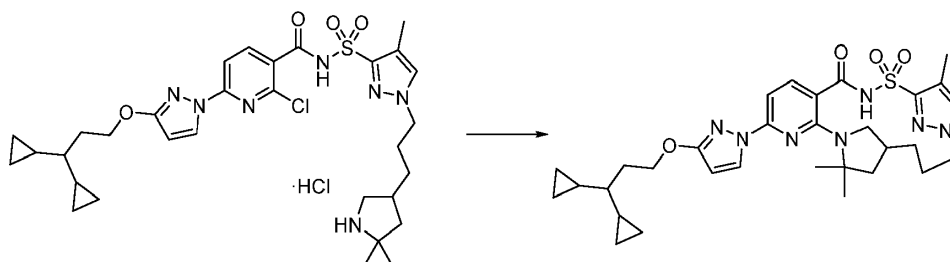


Etapa 1: 2-Cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonil-piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat)



Un flacon de 50 mL încărcat cu carbonil diimidazol (78 mg, 0,4810 mmol) și acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (174 mg, 0,4809 mmol) a fost evacuat/reumplut cu azot. S-a adăugat tetrahidrofuran (8 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[3-(4-metil-3-sulfamoi-pirazol-1-il)propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (160 mg, 0,3995 mmol) și 1,8-diazabiclo[5,4,0]undec-7-enă (160 mg, 1,051 mmol) în tetrahidrofuran (4 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte la 50°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălat cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, evaporată *in vid* și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu (0% până la 50% acetat de etil în hexani) pentru a da unele fracțiuni pure. Fracțiunile amestecate au fost repurificate prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈, 1% - 99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric) și materialul pur rezultat a fost combinat cu fracțiunile pure din coloana inițială cu gel de siliciu pentru a da intermediarul acilsulfonamidă. O soluție de intermediar acilsulfonamidă în dioxan (5 mL) a fost tratată cu acid clorhidric (1,3 mL de 6 M în dioxan, 7,800 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* pentru a da 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonil-piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (160 mg, 59%). ESI-MS *m/z* calc. 643,27075, găsit 644,38 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,65 min (Metodă LC A).

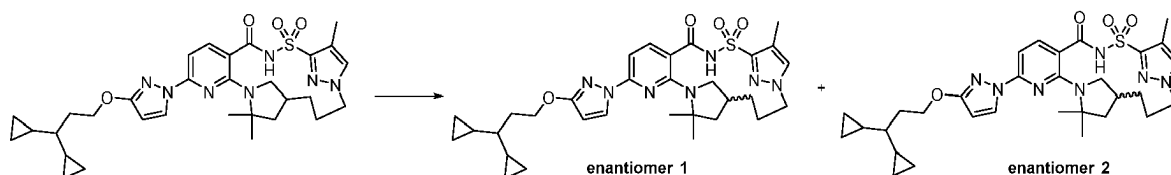
Etapa 2: 4-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10^Λ-tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,11,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă



Într-o fiolă de 5 mL, 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[1-[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)propil]-4-metil-pirazol-3-il]sulfonil-piridin-3-carboxamida (sare clorhidrat) (160 mg, 0,2351 mmol),

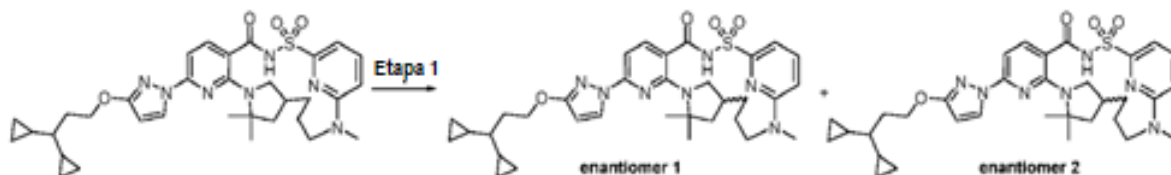
carbonatul de potasiu (165 mg, 1,194 mmol), fluorura de cesiu (73 mg, 0,4806 mmol) și sitele moleculare de 3 Å (300 mg) au fost etanșate și purjate cu azot. S-a adăugat dimetil sulfoxid (4 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈, 1% - 99% acetonitril în apă / modificador acid clorhidric) pentru a da 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (53,7 mg, 38%). ESI-MS m/z calc. 607,29407, găsit 608,41 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 4-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 201) și 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-penta azatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 202)

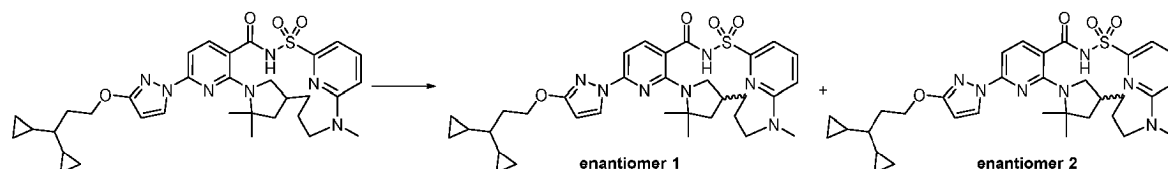


4-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (53,7 mg) a fost supusă la separare chirală prin cromatografie SFC utilizând o ChiralPak AS-3 (150 X 2,1 mm, dimensiunea particulei de 3 μ m) cu 32% acetonitril/metanol (90:10)/68% dioxid de carbon fază mobilă la 0,5 mL/min timp de 6,0 min (1,6 mg/mL soluție în acetonitril/metanol (90:10)) dând ca prim enantiomer care a eluat, 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 201) (3,5 mg, 5%). ESI-MS m/z calc. 607,29407, găsit 608,38 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,36 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 4-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,20,20-trimetil-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,22-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2(7),3,5,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 202) (5,0 mg, 7%). ESI-MS m/z calc. 607,29407, găsit 608,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,49 min (Metodă LC B).

Exemplul 176: Preparare de 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 203) și 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 204)

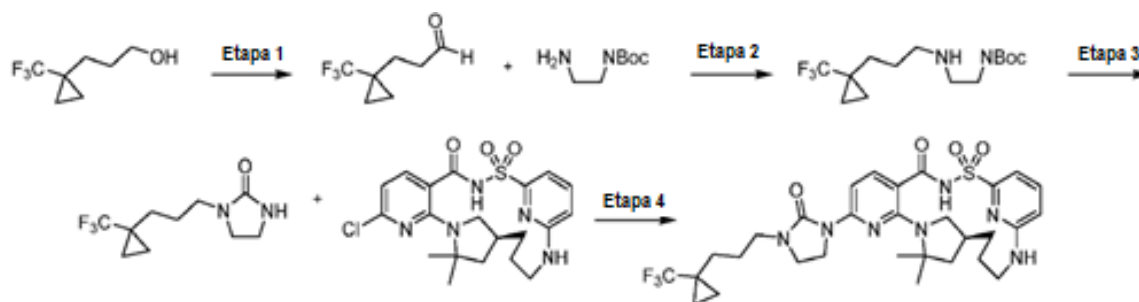


Etapă 1: 8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 203) și 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-penta azatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 204)

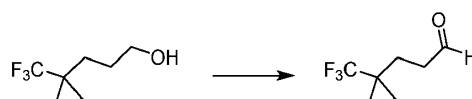


8-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-triona racemică (76 mg) a fost supusă la cromatografie SFC chirală. A fost utilizat următorul protocol SFC: ChiralPak AS-H (250 X 10mm), 5 μ m; fază mobilă: 38% acetonitril:metanol (90:10), 62% dioxid de carbon, 70 μ L injecție a unei soluții 16 mg/mL în acetonitril:metanol:dimetil sulfoxid (74:8:18) la 10 mL/min. Primul enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 203) (3,5 mg, 6%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 633,30975, găsit 634,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,54 min (Metodă LC J). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 8-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12,18-trimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 204) (3,5 mg, 6%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 633,30975, găsit 634,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,54 min (Metodă LC J).

Exemplul 177: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]imidazolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 205)

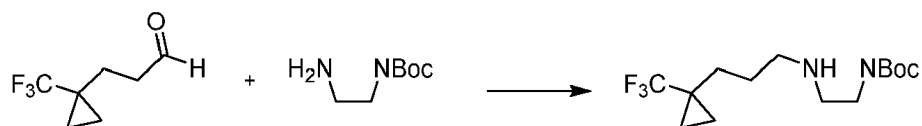


Etapa 1: 3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propanal



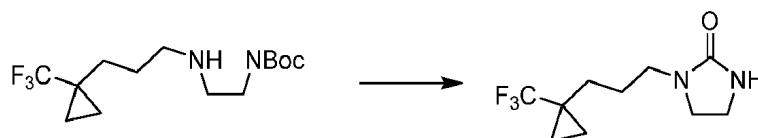
S-a adăugat periodinan Dess-Martin (880 mg, 2,075 mmol) la o soluție agitată de 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (350 mg, 1,665 mmol) în clorură anhidră de metilen (10 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, baia a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 3 ore. Reacția a fost diluată cu eter (60 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat tiosulfat de sodiu (10 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 X 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă (evaporator rotativ, presiune setată la 300 mbar pentru a nu evapora cumva produsul volatil) pentru a da 3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanal (250 mg, 90%) ca ulei galben. Acest material a fost utilizat în reacția ulterioară fără uscare la un material pur și fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,00 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 2H).

Etapa 2: N-[2-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propilamino] etil]carbamate de *terț*-butil



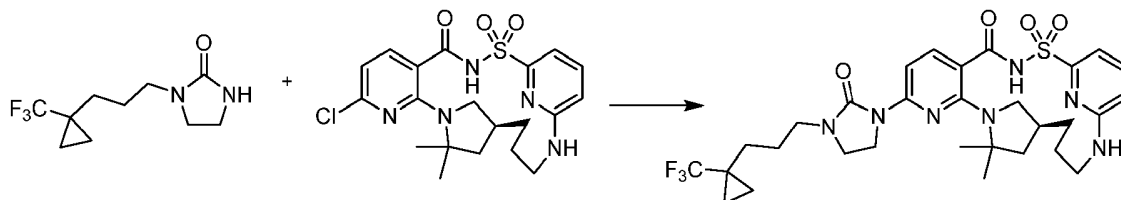
La o soluție agitată de N-(2-aminoetil)carbamate de *tert*-butil (242 mg, 1,510 mmol) în metanol anhidru (7 mL) s-a adăugat o soluție de 3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propanal (250 mg, 1,505 mmol) în metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (125 mg, 3,304 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 13 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-[2-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propilamino]etil]carbamatul de *tert*-butil brut (467 mg, 100%) ca ulei galben contaminat cu unele bis-aduct. Acest material a fost luat direct în etapa următoare. ESI-MS *m/z* calc. 310,1868, găsit 311,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,17 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 1-[3-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]propil]imidazolidin-2-onă



tert-butoxidul solid de potasiu (275 mg, 2,451 mmol) a fost adăugat la o soluție de brut N-[2-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propilamino]etil]carbamate de *tert*-butil (250 mg, 0,8055 mmol, contaminată cu unele bis-aducții din etapa anterioară) în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și amestecul de reacție a fost acidulat la pH = 4 - 5 cu acid clorhidric apos (2,5 mL de 1 M, 2,500 mmol). După îndepărtarea volatilelor sub presiune redusă, reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (2 X 20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în clorură de metilen) pentru a da 1-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]imidazolidin-2-onă (72 mg, 38%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-d₆) δ 5,35 (s, 1H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 4H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,23 - 1,17 (m, 2H), 0,63 - 0,54 (m, 2H), 0,05 - -0,06 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 236,11365, găsită 237,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,93 min (Metodă LC B).

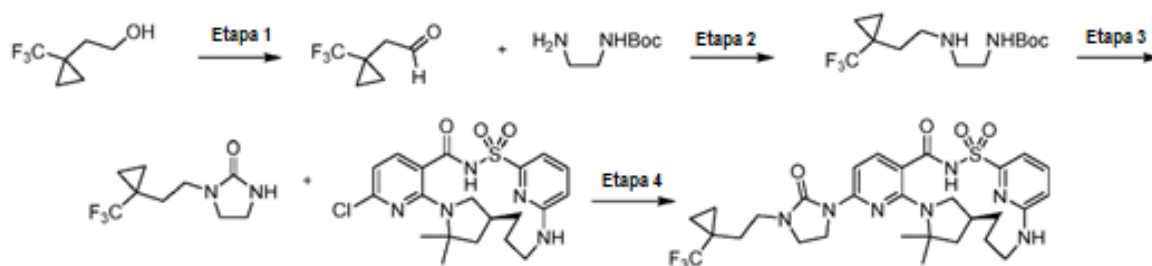
Etapă 4: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]imidazolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 205)



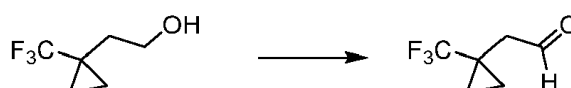
La o fiolă de 4 mL, s-au adăugat în această ordine (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1111 mmol), 1-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propil]imidazolidin-2-onă (32 mg, 0,1355 mmol), carbonat de cesiu (130 mg, 0,3990 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (10 mg, 0,01728 mmol) (Xantphos) și dioxan anhidru (1,1 mL). S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)₃ (10 mg, 0,01107 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat prin reacție timp de alte 2 min și reacția a fost acoperită sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 14 ore.

Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost neutralizat cu acid acetic glacial (50 μ L, 0,8792 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Moștra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă (acid clorhidric ca modificador)). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat succesiv cu bicarbonat de sodiu apos saturat (2 X 10 mL) și saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propilimidazolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 205) (19,0 mg, 26%) ca un solid alburiu, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 3,03 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 11,7, 5,4 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 4H, parțial ascuns de maximul de apă reziduală), 1,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,42 (q, J = 11,5 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,72 - 0,66 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 649,2658, găsit 650,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,92 min (Metodă LC B).

Exemplul 178: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]imidazolidin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 211)

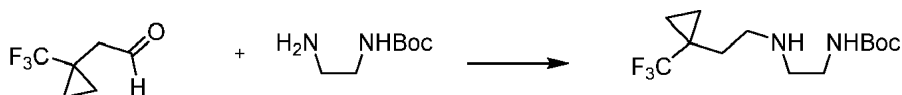


Etapa 1: 2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]acetaldehidă



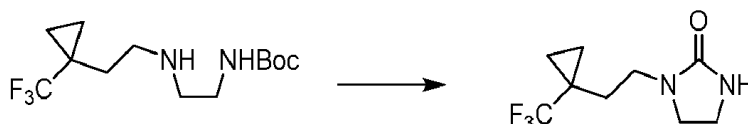
S-a adăugat periodinan Dess-Martin (2,43 g, 5,729 mmol) la o soluție agitată de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (700 mg, 4,542 mmol) în clorură anhidră de metilen (15 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, baia a fost îndepărtată și reacțiunea a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 3 ore. Reacțiunea a fost diluată cu eter (60 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi, s-a adăugat tiosulfat de sodiu (10 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 X 20 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă (la 300 mbar pentru a evita oarecum evaporarea produsului volatil) pentru a obține 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetaldehidă (500 mg, 72%) ca material brut. Din cauza volatilității, nu a fost uscat mai departe sau purificat suplimentar. ^1H RMN (400 MHz, Benzen- d_6) δ 9,24 (tt, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 0,66 - 0,59 (m, 2H), 0,00 (qd, J = 4,4, 2,3 Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Benzen- d_6) δ - 70,56.

Etapa 2: N-[2-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etilamino]etil]carbamat de *terț*-butil



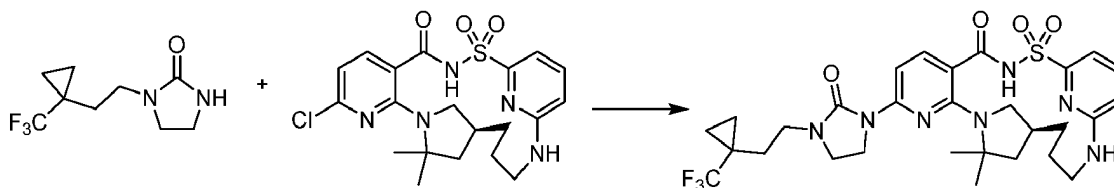
La o soluție agitată de N-(2-aminoetil)carbamat de *tert*-butil (527 mg, 3,289 mmol) în metanol anhidru (15 mL) s-a adăugat o soluție de 2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]acetaldehidă (500 mg, 3,287 mmol) în metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (260 mg, 6,872 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-[2-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etilamino]etil]carbamat de *tert*-butil (970 mg, 100%) ca ulei galben. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 296,17117, găsit 297,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,79 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 1-[2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etil]imidazolidin-2-onă



tert-butoxidul solid de potasiu (460 mg, 4,099 mmol) a fost adăugat la o soluție de N-[2-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etilamino]etil]carbamat de *tert*-butil (400 mg, 1,350 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (20 mL) și amestecul de reacție eterogen a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și acidulat cu acid acetic glacial (250 μL, 4,396 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 10% metanol în clorură de metilen) pentru a da 1-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]imidazolidin-2-onă (127 mg, 42%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-d₆) δ 4,99 (s, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 2H), 0,46 - 0,33 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 222,09799, găsit 223,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,78 min (Metodă LC B).

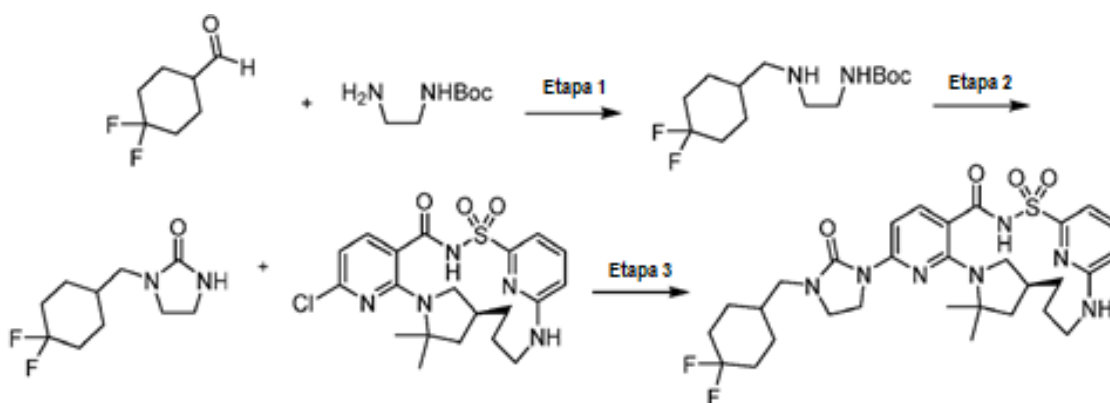
Etapă 4: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil} imidazolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 211)



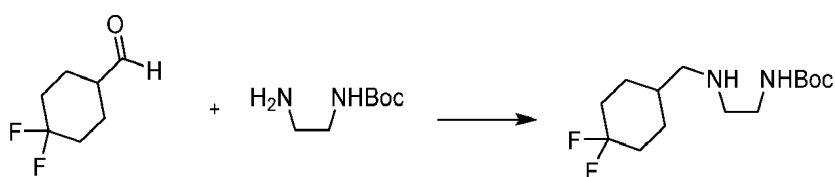
La o fiolă de 4 mL, s-au adăugat în această ordine, (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1111 mmol), 1-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil] imidazolidin-2-onă (30 mg, 0,1350 mmol), carbonat de cesiu (130 mg, 0,3990 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (10 mg, 0,01728 mmol) (Xantphos) și dioxan anhidru (1 mL). S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat sub azot Pd2(dba)₃ (10 mg, 0,01107 mmol) și azotul a fost barbotat prin amestec timp de alte 2 min și apoi a fost acoperit sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 14 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost neutralizat cu acid acetic glacial (50 μL, 0,8792 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrate printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μm. Mostra a fost purificată utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă (acid clorhidric

ca modificador). Frațiunile de produs dorit au fost combinate și concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în acetat de etil (25 mL) și spălat cu saramură (10 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a obține un solid gălbui. Solidul a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (0% - 10% metanol în diclorometan) pentru a furniza (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]imidazolidin-1-il)-2- λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 211) (18 mg, 25%) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,99 (td, J = 10,2, 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 9,5, 6,9, 2,5 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,24 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,59 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,02 - 0,96 (m, 2H), 0,81 - 0,75 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,4 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 1,85 min (Metodă LC B).

Exemplul 179: Preparare de (14S)-8-{3-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-12,12-dimetil-2A⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 214)

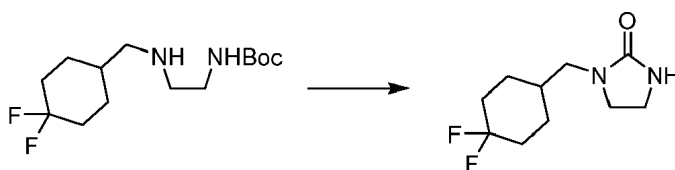


Etapa 1: N-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]carbamat de *tert*-butil



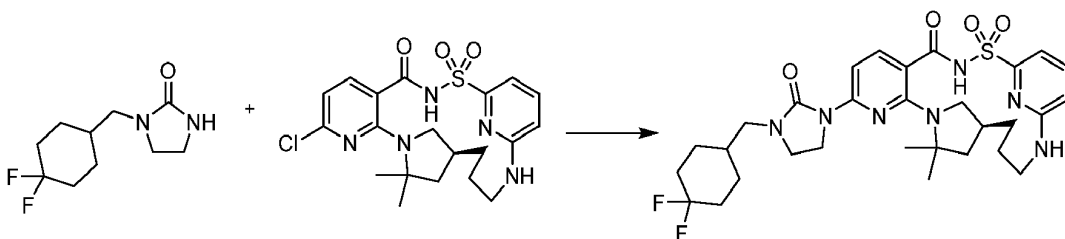
La o soluție agitată de N-(2-aminoetil)carbamat de *tert*-butil (325 mg, 2,029 mmol) în metanol anhidru (15 mL) s-a adăugată o soluție de 4,4-difluorociclohexancarbaldehidă (300 mg, 2,025 mmol) în metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (165 mg, 4,361 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]carbamat de *tert*-butil (590 mg, 100%) ca ulei galben. Materialul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-d₆) δ 4,76 (s, 1H), 3,16 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,54 - 1,42 (m, 4H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 0,84 (m, 1H), 0,48 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 292,19623, găsită 293,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,73 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 1-[(4,4-Difluorociclohexil)metil]imidazolidin-2-onă



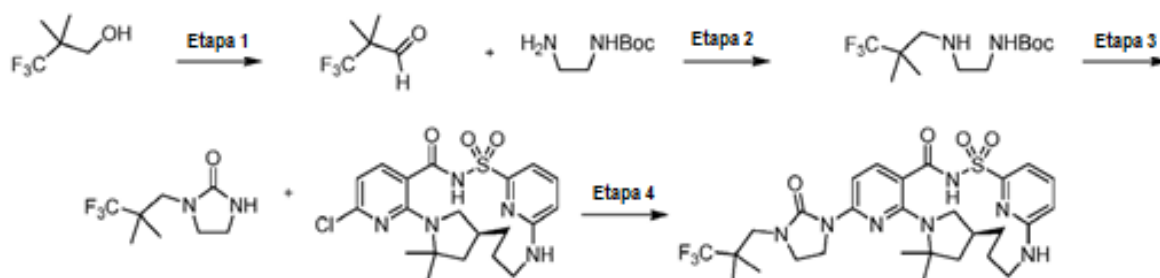
Terț-butoxidul solid de potasiu (866 mg, 7,718 mmol) a fost adăugat la o soluție agitată de N-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metilamino]etil]carbamat de *terț*-butil (750 mg, 2,565 mmol) în tetrahidrofuran (12 mL) și amestecul de reacție eterogen a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Odată răcit la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost acidulat cu acid acetic glacial (500 μ L, 8,792 mmol) și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost partiționat între bicarbonat de sodiu apos (15 mL) și acetat de etil (25 mL) și straturile au fost separate. Porțiunea apoasă a fost extras suplimentar cu acetat de etil (25 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza 1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazolidin-2-onă (379 mg, 68%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 5H), 1,33 - 1,20 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 218,12306, găsit 219,1 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 0,7 min (Metodă LC B).

Etapă 3: (14S)-8-13-[(4,4-Difluorociclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 214)

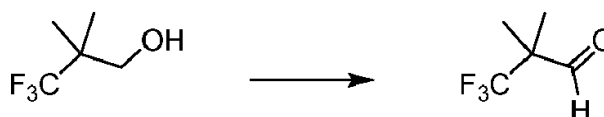


O fiolă de 4 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1111 mmol), 1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]imidazolidin-2-onă (34 mg, 0,1558 mmol), Pd2(dba)3 (15 mg, 0,01638 mmol), Xantphos (16 mg, 0,02765 mmol), carbonat de cesiu (213 mg, 0,6537 mmol) și dioxan anhidru (0,75 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de aproximativ 5 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 22 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat prin suflare de azot în fiolă. Reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (1,5 mL), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C_{18}) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1% până la 99%) și acid clorhidric ca modificator. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții organici au fost evaporați. Soluția a fost extrasă cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu apoi filtrată. Evaporarea filtratului a dat un solid care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5%) în diclorometan. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții evaporați. Reziduul a fost triturat cu diclorometan/hexani și solvenții evaporați pentru a da (14S)-8-{3-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 214) (20 mg, 27%) ca un solid alburiu. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,94 (larg d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,94 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 3H), 1,86 - 1,69 (m, 7H), 1,63 - 1,43 (m, 9H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 1,23 - 1,10 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 631,2752, găsit 632,3 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,79 min (Metodă LC B).

Exemplul 180: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-1-il]-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 225)

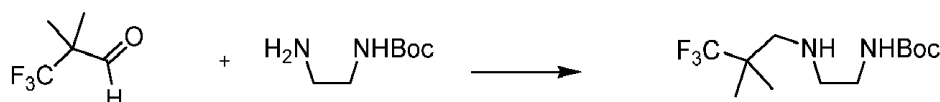


Etapa 1: 3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propanal



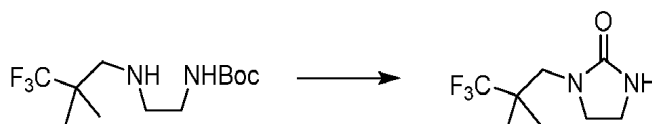
S-a adăugat periodinan Dess-Martin (în diclorometan) (5,4 g, 12,73 mmol) la o soluție agitată de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (2,0 g de 75% g/g, 10,55 mmol) în diclorometan anhidru (30 mL) la 0°C (baie de apă cu gheață) sub azot. După 15 min, baia a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de alte 2 ore. Reacția a fost diluată cu eter (80 mL) și s-a adăugat încet bicarbonat de sodiu apos saturat (30 mL) (pentru a diminua evoluția dioxidului de carbon gazos). Apoi s-a adăugat o soluție de 10% tiosulfat de sodiu (10 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min timp în care s-au dizolvat toate solidele. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu eter (2 X 30 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate parțial sub presiune redusă până la aproximativ 3 - 5 mL, pentru a obține 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanal (1,37 g, 93%) ca soluție brută în eter care a fost utilizată direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 140,0449, găsit 141,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,42 min (Metodă LC E).

Etapa 2: N-[2-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propil)amino]etil]carbamam de *terț*-butil



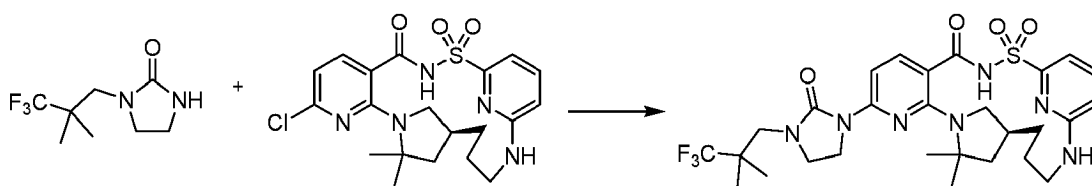
La o soluție agitată de N-(2-aminoetil)carbamam de *terț*-butil (1,2 g, 7,490 mmol) în metanol anhidru (45 mL) s-a adăugat soluție de etereal brut de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propanal (1,37 g, 9,778 mmol) descrisă în etapa anterioară în metanol anhidru (8 mL) sub azot. După ce soluția galben pal a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (875 mg, 23,13 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 24 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (100 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 50 mL) și saramură (50 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da N-[2-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]etil]carbamam de *terț*-butil (777 mg, 36%) ca ulei vâscos clar. ESI-MS m/z calc. 284,17117, găsit 285,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,97 min (Metodă LC E).

Etapa 3: 1-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propil)imidazolidin-2-onă



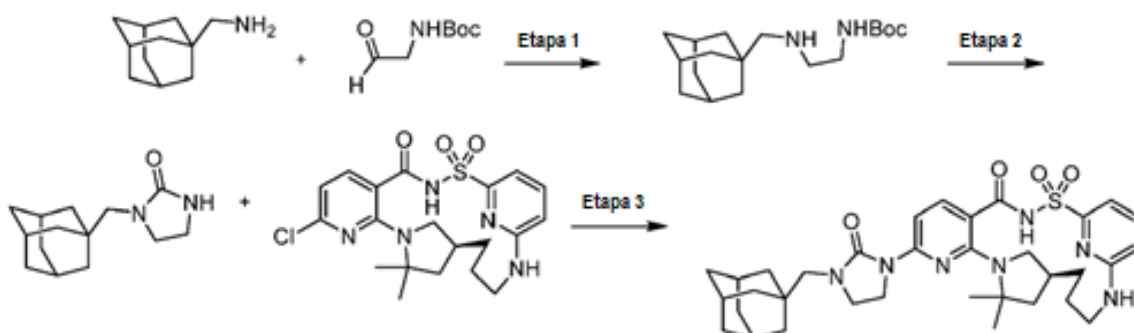
Terț-butoxidul solid de potasiu (860 mg, 7,664 mmol) a fost adăugat la o soluție de *N*-[2-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propil)amino]etil]carbamat de *terț*-butil (777 mg, 2,733 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (40 mL) și amestecul de reacție eterogen a fost încălzit la 70°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și acidulat la pH ~ 5 cu acid clorhidric apos (1 M). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 50 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (2 X 40 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 10% metanol în clorură de metilen) pentru a da 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propil)imidazolidin-2-onă (19,38 mg, 3%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 210,09799, găsit 211,1 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,94 min (Metodă LC E).

Etapă 4: (14*S*)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 225)

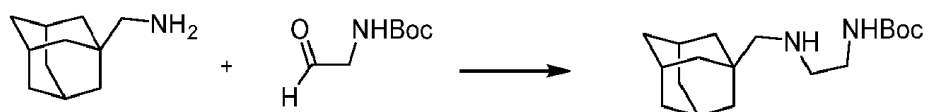


O fiolă de 5 mL a fost încărcată cu (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (40 mg, 0,08890 mmol), 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-2-onă (20,56 mg, 0,09781 mmol), Pd2(*dba*)₃ (21,5 mg, 0,02348 mmol), Xantphos (13,5 mg, 0,02333 mmol), carbonat de cesiu (150 mg, 0,4604 mmol) și dioxan anhidru (800 μL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 - 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 20 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μL), microfiltrată și purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10% - 99% acetonitril în apă + 5 mM acid clorhidric timp de o rulare de 15 minute). Frațiunile de produs au fost combinate, s-a adăugat saramură și solvenții organici au fost evaporați. Produsul a fost extras cu diclorometan, faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu și evaporarea solvenților a dat un solid. Solidul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 5% metanol în diclorometan. Deși fracțiunile pure au fost colectate și solvenții au fost evaporați, totușiau rămas impurități. Materialul a fost diluat cu dimetil sulfoxid (900 μL) și purificat prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (20% - 80% acetonitril în apă + rulare de 5 mM acid clorhidric timp de 30 minute) pentru a da ca un solid alburiu, (14*S*)-12,12-dimetil-8-[2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-1-il]-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14, 05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 225) (1,9 mg, 3%). ESI-MS *m/z* calc. 623,2502, găsit 624,2 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC E).

Exemplul 181: Preparare de (14*S*)-8-{3-[(adamantan-1-il)metil]-2-oxoimidazolidin -1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 229)

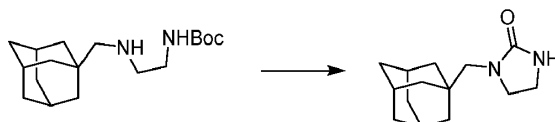


Etapa 1: *N*-[2-(1-adamantilmetilamino)etil]carbamate de *tert*-butil



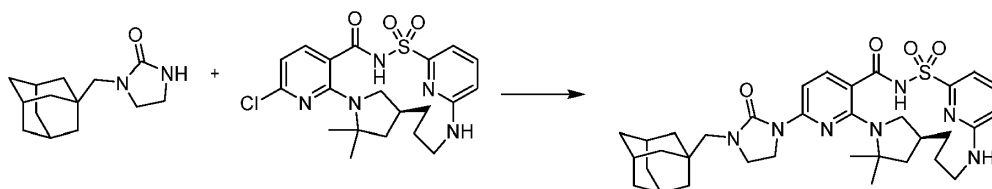
La o soluție agitată de *N*-(2-oxoetil)carbamate de *tert*-butil (494 mg, 3,103 mmol) în clorură anhidră de metilen (20 mL) s-a adăugat o soluție de 1-adamantilmetanamină (509 mg, 3,080 mmol) în clorură anhidră de metilen (1 mL) urmată de adăugarea de acid acetic glacial (200 μ L, 3,517 mmol) la temperatura ambiantă sub azot. Reacția clară a fost agitată timp de 30 min, apoi s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (1,0 g, 4,718 mmol) într-o porție la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 13 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza *N*-[2-(1-adamantilmetilamino)etil]carbamate de *tert*-butil (901 mg, 95%) ca gumă galbenă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 308,24637, găsit 309,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,09 min (Metodă LC B).

Etapa 2: 1-(1-Adamantilmetil)imidazolidin-2-onă



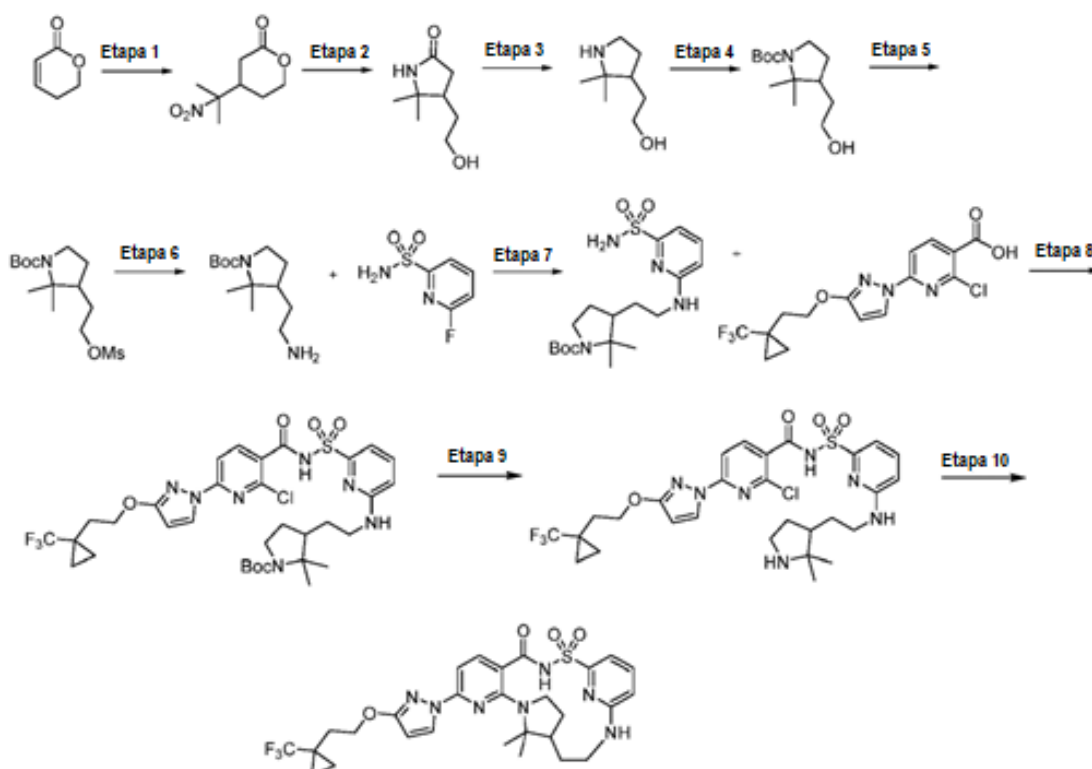
Terț-butoxidul solid de potasiu (520 mg, 4,634 mmol) a fost adăugat la o soluție agitată de *N*-[2-(1-adamantilmetilamino)etil]carbamate de *tert*-butil (470 mg, 1,524 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (13 mL) sub azot și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost acidulat cu acid clorhidric (6,0 mL de 1,0 M, 6,000 mmol) și volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 10 mL) și organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 10% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 1-(1-adamantilmetil)imidazolidin-2-onă (49 mg, 14%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-d₆) δ 5,31 (s, 1H), 2,90 (dd, J = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,73 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 3H), 1,80 - 1,73 (m, 3H), 1,69 (dq, J = 12,4, 2,3 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 2,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 234,17322, găsit 235,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,51 min (Metodă LC B).

Etapa 3: (14*S*)-8-[3-[(adamantan-1-il)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 229)

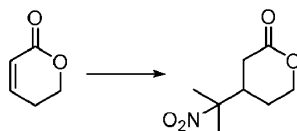


La o fiolă de 4 mL, s-au adăugat în această ordine (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19, 21-hexan-2,2,4-trionă (20 mg, 0,04298 mmol), 1-(1-adamantilmetil)imidazolidin-2-onă (13 mg, 0,05548 mmol), carbonat de cesiu (52 mg, 0,1596 mmol), Xantphos (4 mg, 0,006913 mmol) și dioxan anhidru (1,0 mL). S-a abarbotat azot prin amestecul eterogen timp de 2 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)3 (4 mg, 0,004368 mmol) sub azot și azotul a fost barbotat prin amestecul de reacție timp de alte 2 min și s-a acoperit amestecul sub azot. Amestecul a fost agitat la 115°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost neutralizat cu acid acetic glacial (20 μ L, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,0 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Mostra a fost purificat utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99 % acetonitril în apă (acid clorhidric ca modificador)) dând (14S)-8-{3-[(adamantan-1-il)metil]-2-oxoimidazolidin-1-il}-12,12-dimetil-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 229) (12 mg, 43%) ca solid gălbui. ESI-MS m/z calc. 647,3254, găsit 648,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,82 min (Metodă LC G).

Exemplul 182: Preparare de 23,23-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclo propil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo [16,3,1,15,8,09,14] tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 236)

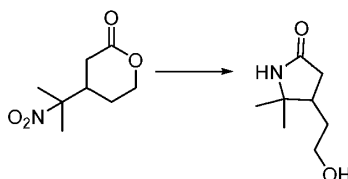


Etapă 1: 4-(1-Metil-1-nitroetil)-tetrahidropiran-2-onă



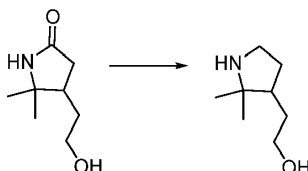
5,6-Dihidropiran-2-ona (50 g, 510 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ena (7,6 mL, 51 mmol) au fost dizolvate în 2-nitropropan (138 mL, 1530 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2,5 ore sub azot. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și concentrată *in vid* pentru a îndepărta volatilele în exces. Uleiul rămas a fost dizolvat în acetat de etil (1 L) și extras cu 1M acid clorhidric (100 mL) și apă (100 mL). Faza apoasă a fost eliminată și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* pentru a obține 4-(1-metil-1-nitroetil)-tetrahidropiran-2-onă (85 g, 79%) ca un solid oranji. ESI-MS m/z calc. 187,00, găsit 188,00 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,62 min (Metodă LC P).

Etapa 2: 4-(2-Hidroxietyl)-5,5-dimetilpirolidin-2-onă



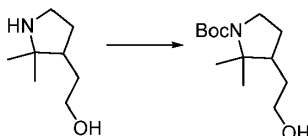
4-(1-Metil-1-nitroetil)-tetrahidropiran-2-ona (85 g, 454 mmol) a fost dizolvată în etanol (1,2 L), apoi s-a adăugat nichel Raney (10 g, 170 mmol) și suspensia rezultată a fost hidrogenată la 2 bar H₂/ 80°C timp de 25 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, turta de filtru a fost eliminată și filtratul a fost întors în reactor și încălzit la 120°C timp de 23 ore. Amestecul a fost concentrat la un ulei *in vid* pentru a obține 4-(2-hidroxietyl)-5,5-dimetilpirolidin-2-onă (63,5 g, 89%) ca solid galben pal. ESI-MS m/z calc. 157,00, găsit 158,20 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,30 min (Metodă LC P).

Etapa 3: 2-(2,2-Dimetilpirolidin-3-il)-etanol



4-(2-Hidroxietyl)-5,5-dimetilpirolidin-2-ona (63,5 g, 404 mmol) a fost dizolvată în tetrahidrofuran (2 L). S-a adăugat hidrură de litiu aluminii (61,3 g, 1616 mmol) în porții mici și suspensia rezultată a fost refluxată sub azot timp de 45 ore, răcită la temperatura camerei și cu stinsă cu grijă cu o soluție saturată de sulfat de sodiu (300 mL). Amestecul a fost diluat cu MTBE (1 L) și filtrat. Turta de filtru a fost eliminată și filtratul a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *in vid* pentru a obține 2-(2,2-dimetilpirolidin-3-il)-etanol (50,8 g, 87%) ca ulei galben pal. ESI-MS m/z calc. 143,00, găsit 144,20 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,68 min (Metodă LC P). Produsul brut a fost utilizat fără purificare suplimentară.

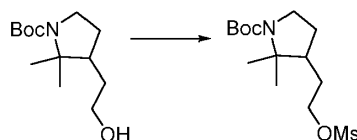
Etapa 4: Ester terț-butilic al acidului 3-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic



2-(2,2-Dimetilpirolidin-3-il)-etanolul (50,8 g, 355 mmol) a fost dizolvat într-un amestec de diclorometan (350 mL) și apă (350 mL). S-au adăugat bicarbonat de sodiu (59,6 g, 710 mmol) și di-*terț* butildicarbonat (73,6 g, 337 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. S-au adăugat apoi hidroxid de sodiu (14 g, 350 mmol) și apă (50 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore apoi diluat cu dietil eter (1 L). Fazele au fost separate și faza

apoasă a fost extrasă cu dietil eter (2 X 350 mL). Faza apoasă a fost eliminată și fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate *in vid*, apoi triturate cu hexan. Solidul galben pal rezultat a fost colectat prin filtrare *in vid* pentru a obține esterul terț-butilic al acidului 3-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (60,0 g, 69%) ca solid galben pal. ESI-MS m/z calc. 243,00, găsit 244,00 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 4,24 min (Metodă LC P).

Etapă 5: Ester terț-butilic al acidului 3-(2-metansulfoniloxietil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic



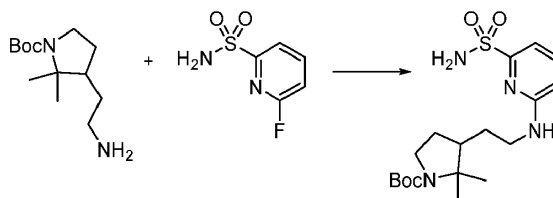
Ester terț-butilic al acidului 3-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (54,5 g, 224 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (545 mL). S-a adăugat trietilamină (62,5 mL, 448 mmol) și soluția rezultată a fost răcită într-o baie de gheață cu apă, apoi s-a adăugat în picătură clorură de metansulfonil (19,2 mL, 247 mmol) în decursul a 1 oră. Baia cu gheață a fost apoi îndepărtată și reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei și apoi stinsă cu bicarbonat de sodiu apos saturat (200 mL). Fazele au fost separate și faza organică a fost extrasă cu apă (2 X 200 mL). Faza apoasă a fost eliminată și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și concentrată *in vid* pentru a obține esterul terț-butilic al acidului 3-(2-metansulfoniloxietil)-2,2-dimetilpirolidin-1-carboxilic (72,2 g, cant.) ca un ulei portocaliu. ESI-MS m/z calc. 321,00, găsit 322,20 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 5,24 min (Metodă LC P).

Etapă 6: Ester terț-butilic al acidului 3-(2-Aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic



Esterul terț-butilic al acidului 3-(2-Metansulfoniloxietil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (10,0 g, 31,1 mmol) a fost dizolvat în 1,4-dioxan (100 mL). S-a adăugat 28% hidroxid de amoniu (100 mL) și reacția a fost încălzită la 40°C într-un reactor Parr timp de 26 ore. 1,4-Dioxanul a fost îndepărtat *in vid*, și materialul rămas a fost extras cu diclorometan (2 X 100 mL). Fazele au fost separate și faza apoasă a fost eliminată și fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *in vid*. Uleiul galben rămas a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (gradient 0% - 15% metanol în diclorometan) pentru a obține esterul terț-butilic al acidului 3-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (5,1 g, 68%) ca solid galben pal. ESI-MS m/z calc. 242,00, găsit 243,20 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,09 min (Metodă LC P).

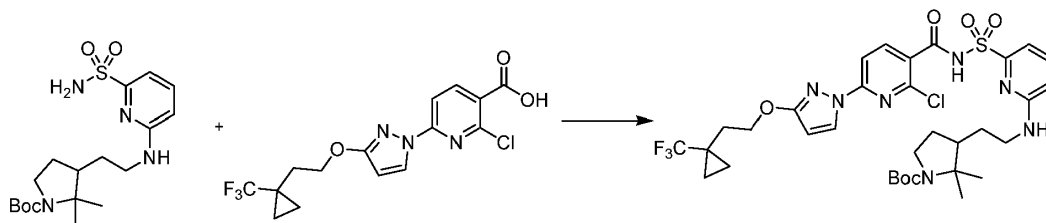
Etapă 7: 2,2-dimetil-3-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de terț-butil



La esterul terț-butilic al acidului 3-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilic (500 mg, 2,063 mmol) și 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (363,4 mg, 2,063 mmol) în dimetil sulfoxid (4,21 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (290,8 mg, 2,104 mmol) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 20 ore apoi lăsat să se răcească la temperatura camerei. A fost diluat cu acetat de etil și turnat în NH₄Cl apoasă saturată. S-au separat straturile apoi s-a spălat stratul organic cu saramură apoasă saturată, s-a uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la o spumă galbenă care a fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu

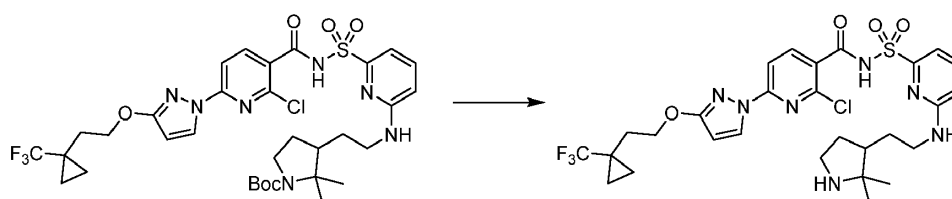
utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând 2,2-dimetil-3-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (497,5 mg, 61%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 398,19876, găsit 399,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,58 min (Metodă LC A).

Etapă 8: 3-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



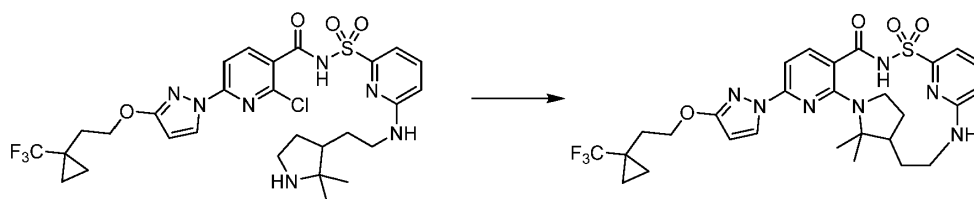
Acidul 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (499,7 mg, 1,330 mmol) și carbonil diimidazolul (269,8 mg, 1,664 mmol) (recristalizat din tetrahidrofuran) au fost combinate în tetrahidrofuran (6,89 mL) și agitate timp de 60 min la temperatura camerei. Apoi s-a adăugat 2,2-dimetil-3-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (530 mg, 1,330 mmol) în tetrahidrofuran (2,65 mL) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (1,013 g, 6,654 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a îndepărtat tetrahidrofuranul prin evaporare rotativă și s-a dizolvat reziduul în acetat de etil și s-a spălat cu 6 N acid clorhidric (1X), apoi saramură (1X), s-a uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un solid alb care a fost cromatografiat pe o coloană cu fază inversă C₁₈ de 275g eluând cu un gradient de la 50% - 100% acetonitril în apă dând 3-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (497,5 mg, 49%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,90 - 1,57 (m, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 11H), 1,29 (s, 2H), 1,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 755,248, găsit 756,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,84 min (Metodă LC A).

Etapă 9: 2-Cloro-N-[[6-[2-(2,2-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă



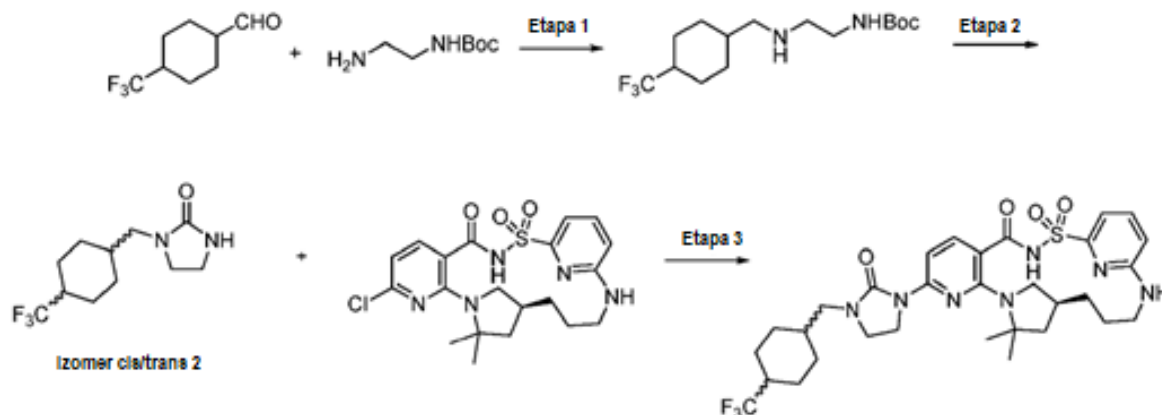
3-[2-[[6-[[2-Cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (498,6 mg, 0,6593 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,176 mL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (2,032 mL, 26,37 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, a fost preluat în bicarbonat de sodiu apos saturat și acetat de etil și s-au separat straturile (solubilitate produsului în acetat de etil sub aceste condiții este foarte slabă, adăugarea unei anumite cantități de metanol fiind de ajutor). S-a spălat stratul de acetat de etil cu 6 N acid clorhidric apoi s-a uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat stratul organic prin evaporare rotativă urmată de uscarea sub vid dând 2-cloro-N-[[6-[2-(2,2-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (351,2 mg, 81%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 655,19556, găsit 656,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,58 min (Metodă LC A).

Etapa 10: 23,23-Dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11, 13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 236)

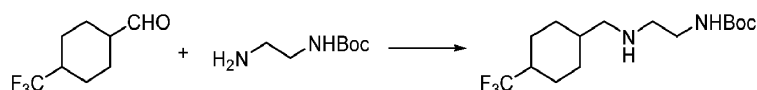


S-au combinat 2-cloro-N-[[6-[2-(2,2-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (351,2 mg, 0,5353 mmol), carbonatul de potasiu (369,8 mg, 2,676 mmol), sitele moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (21,3 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 180°C și agitată timp de 18 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil (produs a eluat după ce a atins 100% acetat de etil) pentru a da ca solid alb, 23,23-dimetil-11-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoksi}-1H-pirazol-1-il)-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (Compusul 236) (5,7 mg, 2%). ESI-MS m/z calc. 619,2189, găsit 620,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Exemplul 183: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-1-il)-2 Λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 239)



Etapa 1: N-[2-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metilamino] etil]carbamate de *tert*-butil



La o soluție agitată de 4-(trifluorometil)ciclohexancarbaldehidă (250 mg, 1,388 mmol) în metanol anhidru (10 mL) s-a adăugat o soluție de N-(2-aminoetil)carbamate de *tert*-butil (223 mg, 1,392 mmol) în metanol anhidru (1 mL) sub azot. După ce soluția galbenă a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, ea a fost răcită la 0°C (baie de apă cu gheață). Apoi s-a adăugat încet borohidru de sodiu (112 mg, 2,960 mmol) în două loturi și amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și agitarea a continuat timp de 15 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (30 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 X 15 mL) și saramură (15 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza N-

[2-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metilamino]etil]carbamate de *tert*-butil (400 mg, 89%) ca gumă galbenă. Materialul brut a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 324,20245, găsit 325,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,9 min (Metodă LC B).

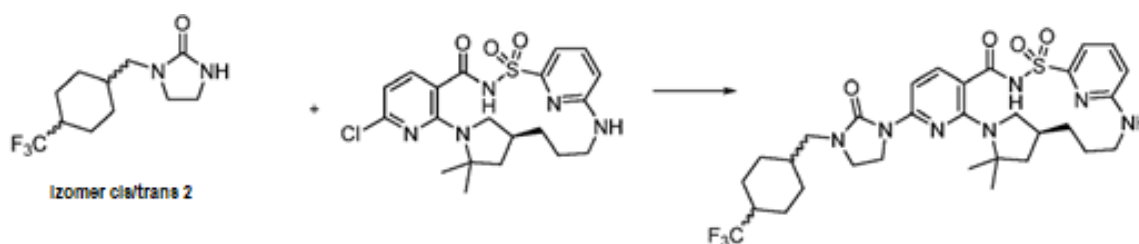
Etapă 2: 1-[[4-(Trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-2-onă (izomer *cis/trans* 2)



Izomer *cis/trans* 2

tert-butoxidul solid de potasiu (270 mg, 2,406 mmol) a fost adăugat la o soluție agitată de *N*-[2-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metilamino]etil]carbamate de *tert*-butil (260 mg, 0,8015 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) sub azot, și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 13 ore. Amestecul eterogen a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și apoi a fost acidulat cu acid clorhidric apos (3,0 mL de 1,0 M, 3,000 mmol) și s-au îndepărtat volatilele sub presiune redusă. Reziduul apos a fost extras cu acetat de etil (3 X 10 mL). Organicele combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC-MS preparativă cu fază inversă (0% - 70% acetonitril în apă (acid clorhidric ca modifier) pentru a da ca al doilea izomer *cis/trans* care a eluat, 1-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-2-onă (izomer *cis/trans* 2) (52 mg, 26%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Benzen-*d*₆) δ 4,93 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 4H), 1,80 (dd, *J* = 13,4, 3,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,57 (m, 1H), 1,52 (dd, *J* = 13,4, 3,5 Hz, 2H), 1,22 - 1,06 (m, 3H), 0,66 (qd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 250,1293, găsit 251,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,3 min (Metodă LC B).

Etapă 3: (14*S*)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 239)

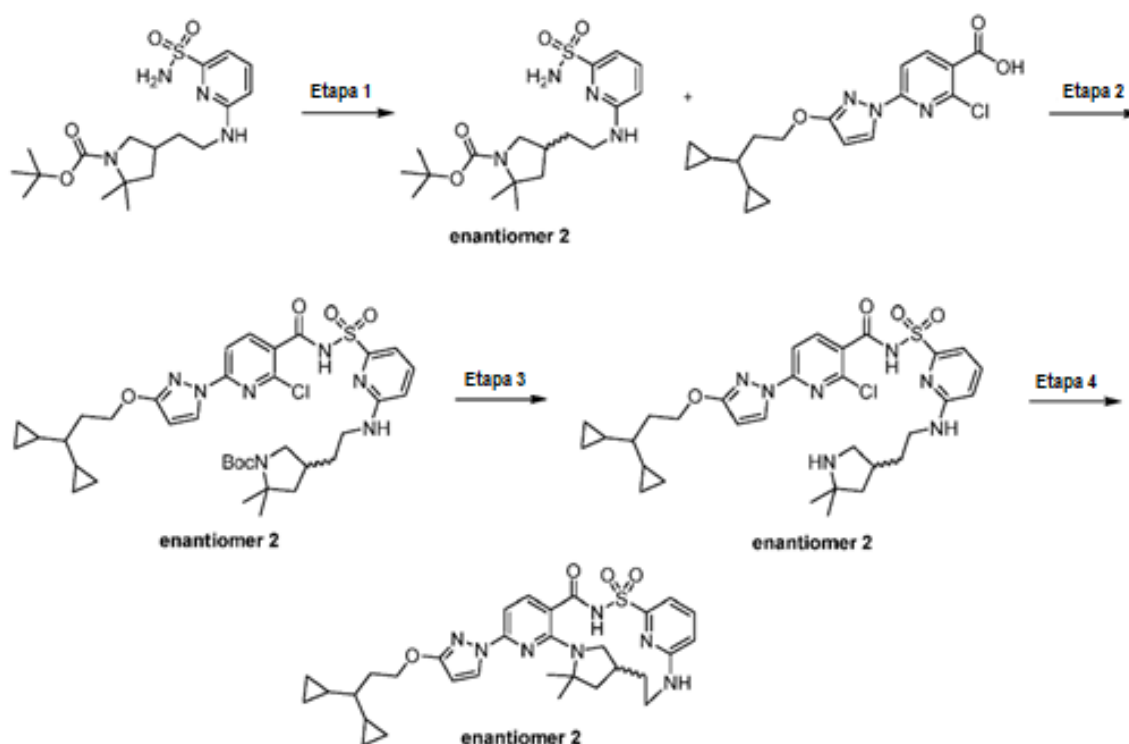


Izomer *cis/trans* 2

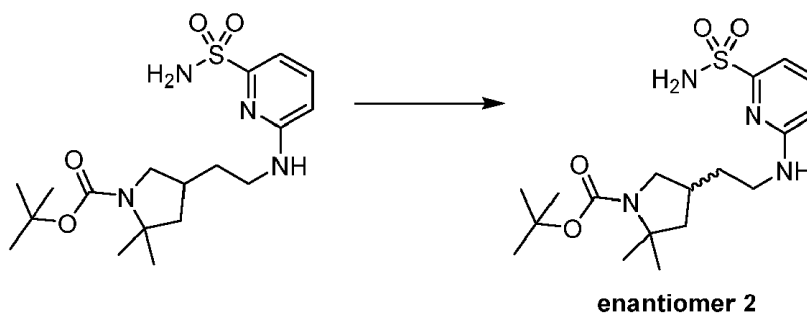
La o fiolă, s-au adăugat în aceasta ordine, (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (20 mg, 0,04445 mmol), 1-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-2-onă (13 mg, 0,05195 mmol), carbonat de cesiu (52 mg, 0,1596 mmol), Xantphos (4 mg, 0,006913 mmol) și dioxan anhidru (0,7 mL). S-a purjat azot prin amestecul eterogen timp de 3 min. Apoi s-a adăugat Pd2(dba)₃ (4 mg, 0,004368 mmol) sub azot și azotul a fost purjat prin amestec timp de alte 2 min apoi a fost acoperit sub azot. Amestecul a fost agitat la 108°C timp de 15 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și neutralizat cu acid acetic glacial (20 μL, 0,3517 mmol). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL) și filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μm. Moștra a fost purificat utilizând HPLC-MS preparativă cu fază inversă (30% - 99% acetonitril în apă (acid clorhidric ca modifier) dând (14*S*)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[[4-(trifluorometil)ciclohexil]metil]imidazolidin-1-il)-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-

pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 239) (9 mg, 31%) ca solid gălbui. Acest compus este un singur izomer dintr-o orientare necunoscută cis sau trans pe inelul ciclohexan. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 3H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 2,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 4H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,57 - 1,48 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,34 - 1,14 (m, 3H), 1,00 (q, J = 12,6 Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ -72,24 (d, J = 8,9 Hz). ESI-MS m/z calc. 663,28143, găsit 664,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,0 min (Metodă LC B).

Exemplul 184: Preparare de 11-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 Λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9, 11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 250)



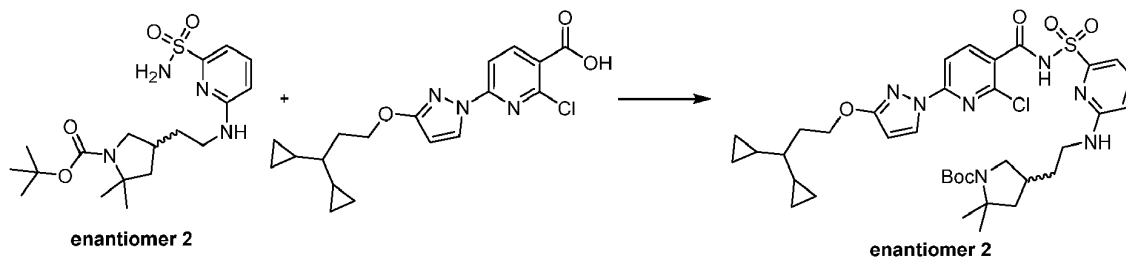
Etapă 1: 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2)



2,2-Dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil racemic (1,475 g, 3,701 mmol) a fost separat prin SFC chirală utilizând o ChiralPak IG (coloană 250 X 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μm) cu 32% metanol (fără modificator)/68% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca al doilea enantiomer care a eluat, 2,2-dimetil-4-[2-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]etil]

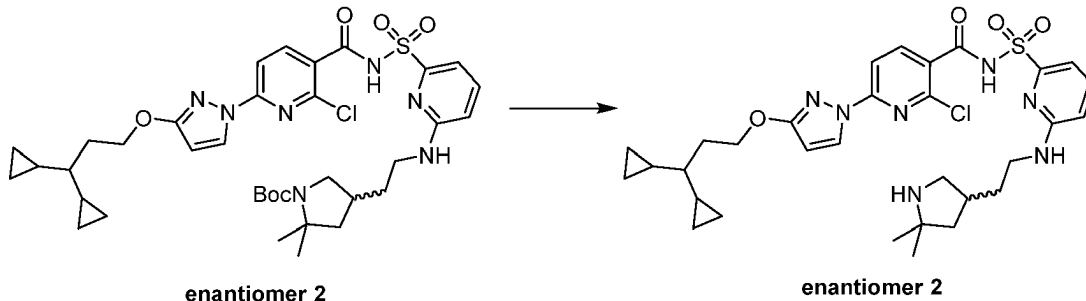
pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2) (617 mg, 84%) ca spumă albă. ESI-MS m/z calc. 398,19876, găsit 399,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,59 min (Metodă LC B).

Etapă 2: 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2)



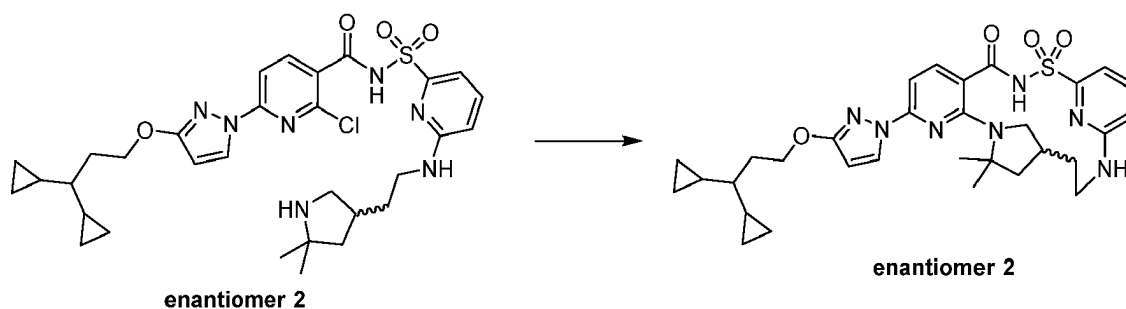
La un flacon s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic (147,7 mg, 0,4082 mmol), carbonil diimidazol recristalizat (66,2 mg, 0,4083 mmol) și tetrahidrofuran (4 mL). Reacția a fost agitată la 40°C timp de 90 min. S-a adăugat apoi 2,2-dimetil-4-[2-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2) (130 mg, 0,3262 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (150 μ L, 1,003 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte. Reacția a fost filtrată și purificată *prin* HPLC (30% - 99% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) pentru a furniza 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2) (64 mg, 26%) ca spumă albă. ESI-MS m/z calc. 741,30756, găsit 742,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,19 min (Metodă LC G).

Etapă 3: 2-Cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (enantiomer 2)



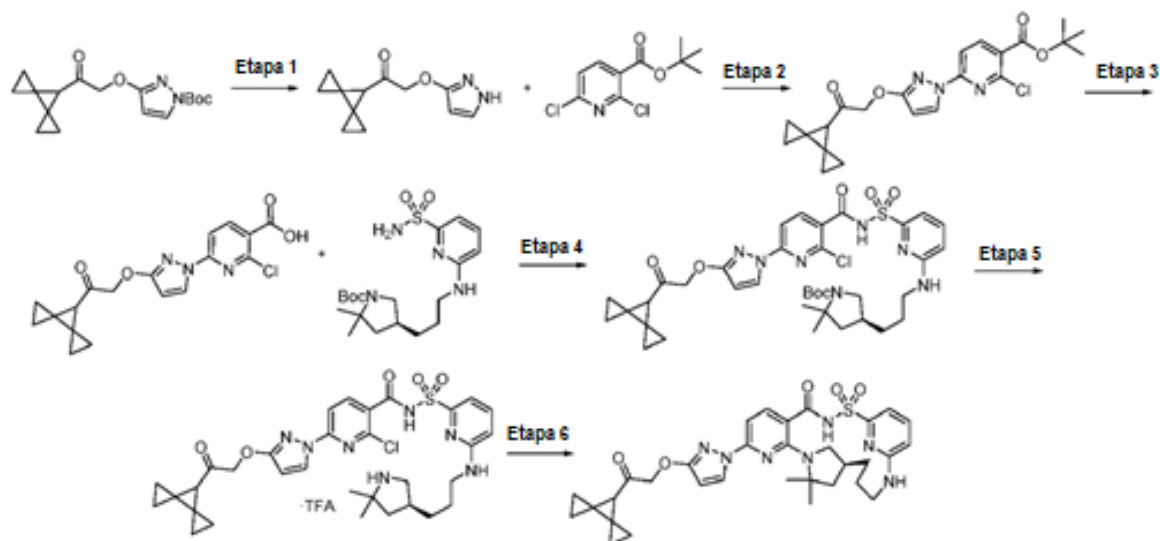
La un flacon s-a adăugat 4-[2-[[6-[[2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (enantiomer 2) (64 mg, 0,08622 mmol), diclorometan (5 mL) și acid trifluoroacetic (250 μ L, 3,245 mmol). Reacția a fost agitată timp de 30 min. Reacția a fost evaporată la sec și neutralizată cu bicarbonat de sodiu saturat. Reacția a fost extrasă cu acetat de etil uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat pentru a furniza 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil]sulfonil] piridin-3-carboxamidă (enantiomer 2) (51 mg, 92%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 641,2551, găsit 642,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,11 min (Metodă LC G).

Etapă 4: 11-[3-(3,3-Diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 λ^6 -tia-2,8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 250)

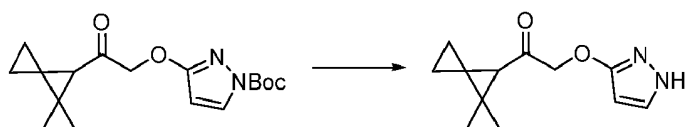


La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (59 mg, 0,4269 mmol), fluorură de cesiu (25 mg, 0,1646 mmol), site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-6-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)pirazol-1-il]-N-[[6-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etilamino]-2-piridil] sulfonil]piridin-3-carboxamidă (enantiomer 2) (51 mg, 0,07941 mmol) în dimetil sulfoxid (3,5 mL). Reacția a fost plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 150°C și lăsată să se agite peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, filtrată și purificată *prin* HPLC (10% - 99% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) dând 11-[3-(3,3-diciclopropilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-7,7-dimetil-17 λ^6 -tia-2, 8,10,16,22-pentaazatetraciclo[16,3,1,15,8,09,14]tricoza-1(22),9,11,13,18,20-hexan-15,17,17-trionă (enantiomer 2) (Compusul 250) (14,1 mg, 29%). ESI-MS m/z calc. 605,27844, găsit 606,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,9 min (Metodă LC G).

Exemplul 185: Preparare de (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 258)



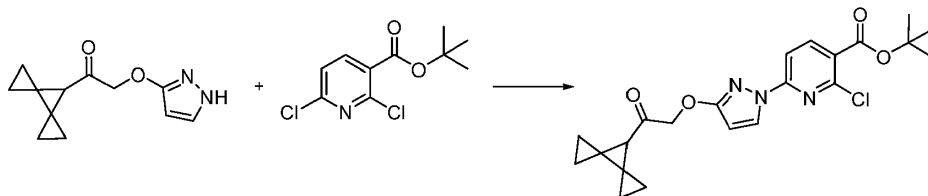
Etapa 1: 1-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1H-pirazol-3-iloxi)etanonă



3-(2-Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-carboxilatul de *terț*-butil (350 mg, 0,7256 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (2,31 mL) cu acid trifluoroacetic (1,241 g, 10,88 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 min. Reacția a fost evaporată și uleiul rezultat a fost partiționat între acetat de etil și o soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Porțiunea apoasă a fost extrasă de două ori suplimentar cu acetat de etil, apoi organicele au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate pentru a da un ulei, 1-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1H-pirazol-3-

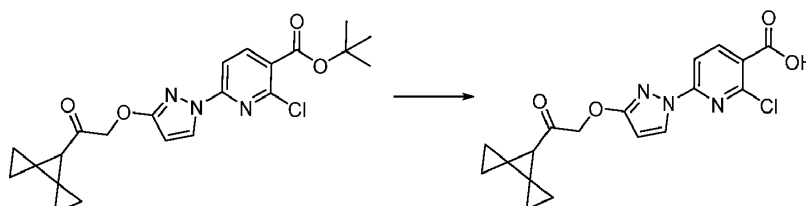
iloxi)etanonă (223,7 mg, 93%). ESI-MS m/z calc. 218,10553, găsit 219,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,43 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



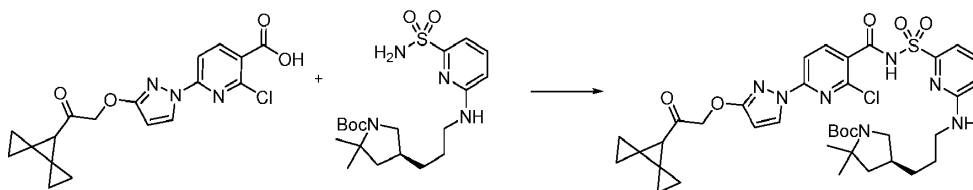
2,6-Dicloropiridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (134,3 mg, 0,5413 mmol), 1-dispiro [2,0,2,1]heptan-7-il-2-(1H-pirazol-3-iloxi)etanona (179,1 mg, 0,5416 mmol) și carbonatul de potasiu (89,88 mg, 0,6503 mmol) au fost combinate în dimetil sulfoxid anhidru (2,362 mL). S-a adăugat 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (12,16 mg, 0,1084 mmol) și amestecul eterogen a fost agitat la temperatura camerei sub azot timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (4,542 mL) și agitat timp de 15 min. Solidul alb rezultat a fost colectat și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat în diclorometan și uscat pe sulfat de magneziu. Amestecul a fost filtrat și evaporat pentru a da 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (148,7 mg, 64%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 429,14554, găsit 430,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,83 min (Metodă LC A).

Etapă 3: Acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il] piridin-3-carboxilic



2-Cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (145,7 mg, 0,3389 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,457 mL) cu acid trifluoroacetic (391,7 μ L, 5,084 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2,5 ore. S-au îndepărtat volatilele prin evaporare rotativă (fără încălzire) urmată de 30 min de uscare sub vid. S-a purificat materialul brut prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan care a dat acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (89,6 mg, 71%) ca solid maro contaminat cu o cantitate mică de materie primă care a fost luată direct în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 373,08295, găsit 374,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,61 min (Metodă LC A).

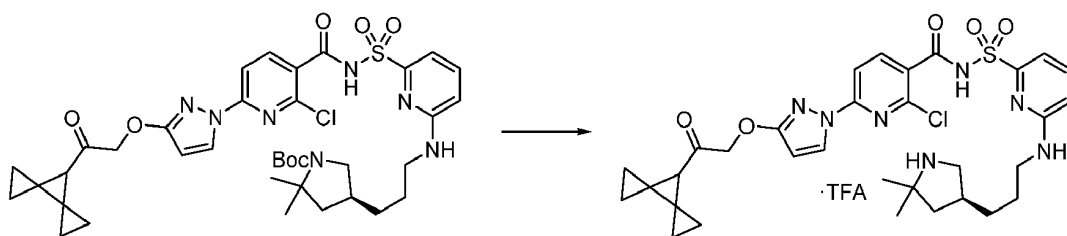
Etapă 4: (4S)-4-[3-[[6-[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Acidul 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (89,6 mg, 0,2397 mmol) și carbonil diimidazolul (48,63 mg, 0,2999 mmol) (proaspăt recristalizat din tetrahidrofuran) au fost combinate în tetrahidrofuran (1,165 mL) și agitate timp de 45 min la temperatura

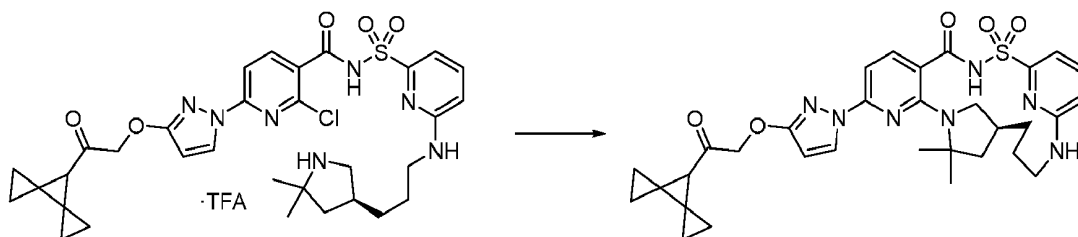
camerei. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (98,89 mg, 0,2397 mmol) în tetrahidrofuran (448 μ L) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (179,3 μ L, 1,199 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a îndepărtat tetrahidrofuranul prin evaporare rotativă apoi s-a dizolvat în acetat de etil și s-a spălat cu 1N acid clorhidric (1X) și saramură (1X), a fost uscat (sulfat de magneziu), filtrat și concentrat la un ulei maro deschis care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% diclorometan până la 20% metanol în diclorometan dând o slabă separare a produsului din cele două materii prime. Materialul a fost apoi filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă (coloană Luna C₁₈ (2) (75 $\times$ 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00 °C-4252-U0-AX), și o rulare cu gradient dual de la 1% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C)) dând (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (49,5 mg, 27%). ESI-MS *m/z* calc. 767,2868, găsit 768,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,83 min (Metodă LC A).

Etapă 5: 2-Cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil] sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (49,5 mg, 0,06443 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (1,5 mL) și răcit la 0°C și la amestec s-a adăugat în picătură acid trifluoroacetic (49,64 μ L, 0,6443 mmol) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 60 min. S-a adăugat acid trifluoroacetic (49,64 μ L, 0,6443 mmol) în picătură la 0°C apoi s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat 30 min, a fost rerăcit la 0°C, s-a adăugat acid trifluoroacetic (49,64 μ L, 0,6443 mmol), s-a încălzit la temperatura camerei și a fost agitat 20 min apoi s-a adăugat în picătură acid trifluoroacetic (49,64 μ L, 0,6443 mmol) la temperatura camerei și a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a amestecat concentratul la sec prin evaporare rotativă fără încălzire. S-a coevaporat cu eter (5X), apoi s-a plasat sub vid timp de 1 oră dând 2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (50,4 mg, 100%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 667,2344, găsit 668,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,55 min (Metodă LC A).

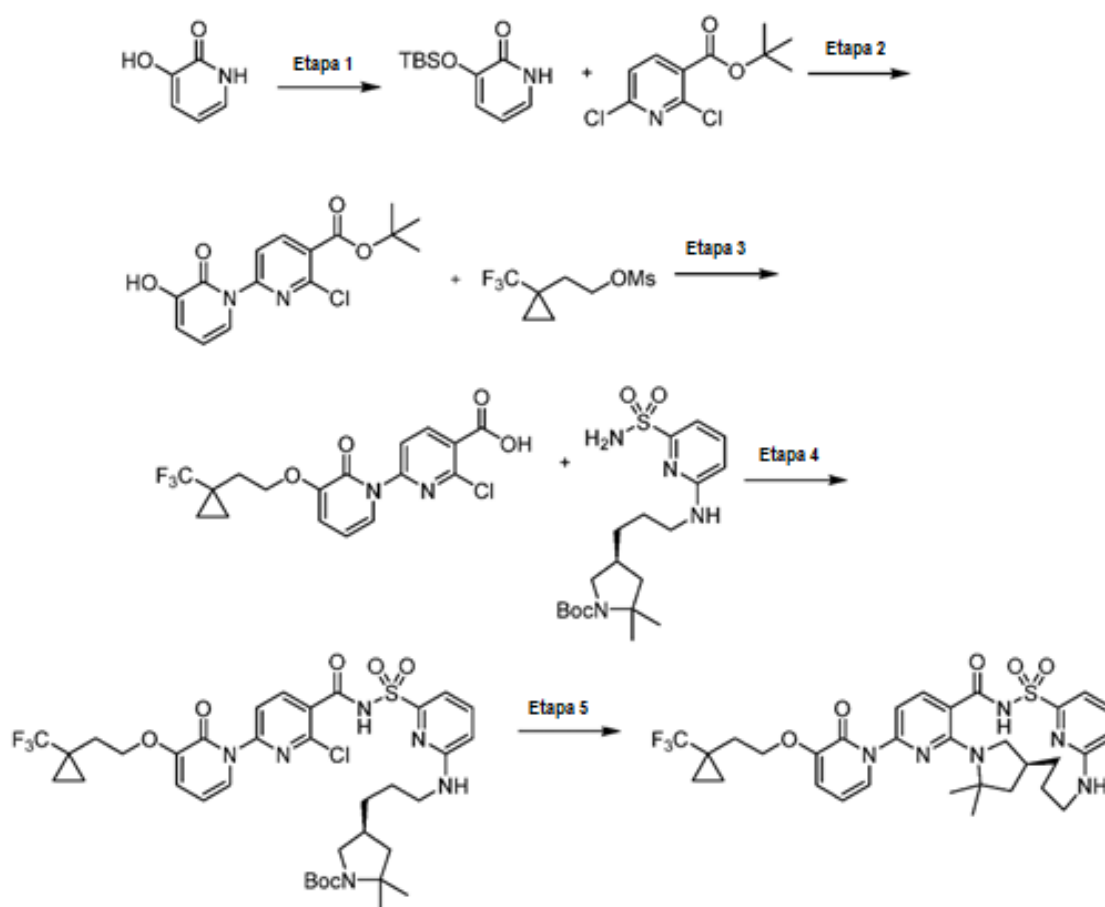
Etapă 6: (14S)-8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 258)



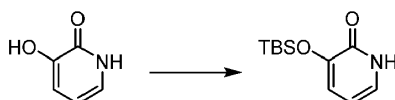
S-a combinat 2-cloro-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il-2-oxo-etoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (sare trifluoroacetat) (50,4 mg,

0,06443 mmol), carbonatul de potasiu (53,43 mg, 0,3866 mmol), site moleculare de 3 Å și dimetil sulfoxidul (3,057 mL) într-o fiolă purtată cu azot, acoperită, încălzită la 155°C și agitat timp de 18 ore. A fost răcită la temperatura camerei și amestecul a fost filtrat, diluat cu acetat de etil și 1N acid clorhidric și straturile au fost separate. Stratul apos a fost spălat o dată în plus cu acetat de etil și straturile organice au fost combinate, spălate cu saramură (1X), uscate (sulfat de magneziu), filtrate și concentrate la un solid maro care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil dând (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (11 mg) care a fost contaminată încă cu impurități. Pentru continuarea reacției, acest material a fost dizolvat în metanol (110 μ L) la temperatura camerei și s-a adăugat NaBH₄ (1,646 mg, 0,04351 mmol) (s-a observat o barbotare viguroasă) și soluția rezultată a fost agitată timp de 10 min apoi concentrată prin evaporare rotativă. S-a dizolvat reziduul în dimetil sulfoxid, s-a filtrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) (75 × 30 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00 °C-4252-UO-AX), și o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (5 mM acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril, debit = 50 mL/min, volum de injecție = 950 μ L și temperatura coloanei = 25°C)) dând ca material de pornire recuperat în reducere, (14S)-8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 258) (2,20 mg, 20%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 631,2577, găsit 632,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,99 min (Metodă LC B).

Exemplul 186: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]etoxi]-1,2-dihidropiridin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 268)

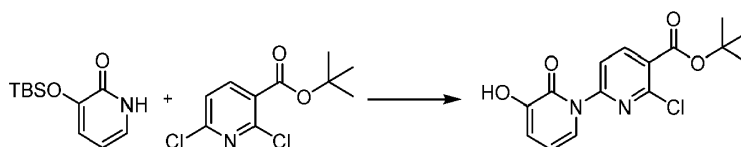


Etapa 1: 3-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1H-piridin-2-onă



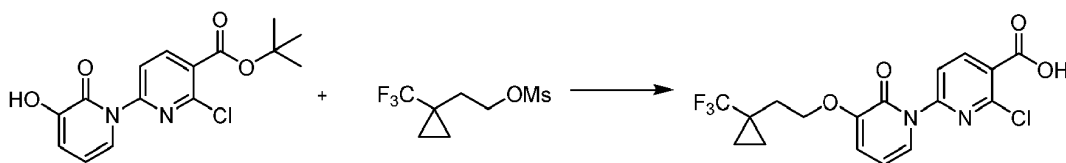
3-Hidroxi-1H-piridin-2-ona (1 g, 9,001 mmol) și imidazolul (1,6 g, 23,50 mmol) au fost suspendate în *N,N*-dimetilformamidă (10 mL) sub o atmosferă inertă. O soluție de *tert*-butil-cloro-dimetil-silan (1,5 g, 9,952 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 mL) a fost adăugat în picătură la temperatura camerei în 30 min. Reacția a fost apoi lăsată să se agite peste noapte. Soluția rezultată a fost apoi turnat în apă și amestecul extras cu metil de *tert*-butil eter (3 X 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă, saramură apoi uscate pe sulfat de sodiu. După filtrare, solventul este îndepărtat sub presiune redusă pentru a da 3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1H-piridin-2-onă (1,8 g, 89%) ca solid maro deschis care a fost utilizat direct în reacția următoare. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,97 (ddd, *J* = 6,4, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,2, 6,5 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 9H), 0,26 (s, 6H).

Etapă 2: 2-cloro-6-(3-hidroxi-2-oxo-1-piridil)piridin-3-carboxilat de *tert*-butil



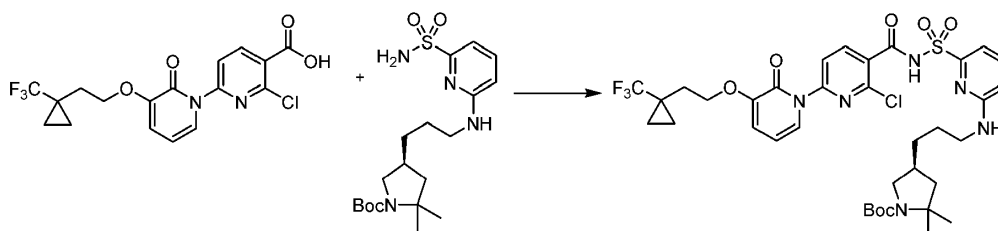
Un amestec de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *tert*-butil (1 g, 4,031 mmol), 3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1H-piridin-2-onă (910 mg, 4,038 mmol), carbonat de potasiu (1,32 g, 9,551 mmol) și 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (112 mg, 0,9985 mmol) în dimetil sulfoxid (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. S-a turnat amestecul de reacție pe gheață zdrobită și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a da 2-cloro-6-(3-hidroxi-2-oxo-1-piridil)piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (0,82 g, 63%) ca solid maro deschis. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 12,57 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 322,07202, găsit 323,14 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,55 min (Metodă LC G).

Etapă 3: Acid 2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carboxilic



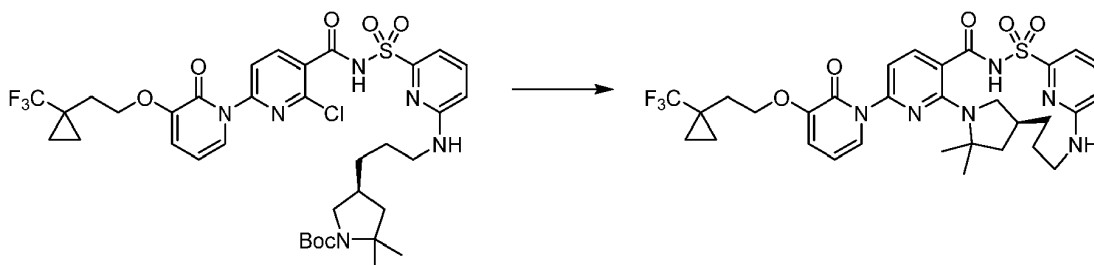
Un amestec de metansulfonat de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil (362 mg, 1,559 mmol), 2-cloro-6-(3-hidroxi-2-oxo-1-piridil)piridin-3-carboxilat de *tert*-butil (500 mg, 1,549 mmol), carbonat de cesiu (1,1 g, 3,376 mmol) în dimetil sulfoxid (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu saramură și apă, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu (0% - 80% acetat de etil în hexani) și al doilea regioizomer care a eluat a fost izolat și la acest material s-a adăugat acid trifluoroacetic (1,5 mL, 19,47 mmol) și diclorometan (5 mL) la temperatura camerei cu agitare timp de 2 ore urmate de evaporarea volatilelor pentru a da acid 2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carboxilic (120 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (td, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,01 - 0,87 (m, 2H), 0,69 - 0,57 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 402,05942, găsit 403,13 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 0,56 min (Metodă LC A).

Etapa 4: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



Într-o fiol de 20 mL, 2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclo propil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carboxilatul de *tert*-butil (100 mg, 0,2483 mmol) și carbonil diimidazolul (47 mg, 0,2899 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran (2 mL) și agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[[6-sulfamoil-2-piridil]amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (114 mg, 0,2763 mmol) urmat de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (50 μ L, 0,3343 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o cantitate mică de 1:1 clorură de amoniu apoasă saturată/saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și evaporate. Reziduul maro rezultat a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient mic de la 100% hexani până la 100% acetat de etil pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (48 mg, 24%). ESI-MS m/z calc. 796,2633, găsit 797,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,81 min (Metodă LC A).

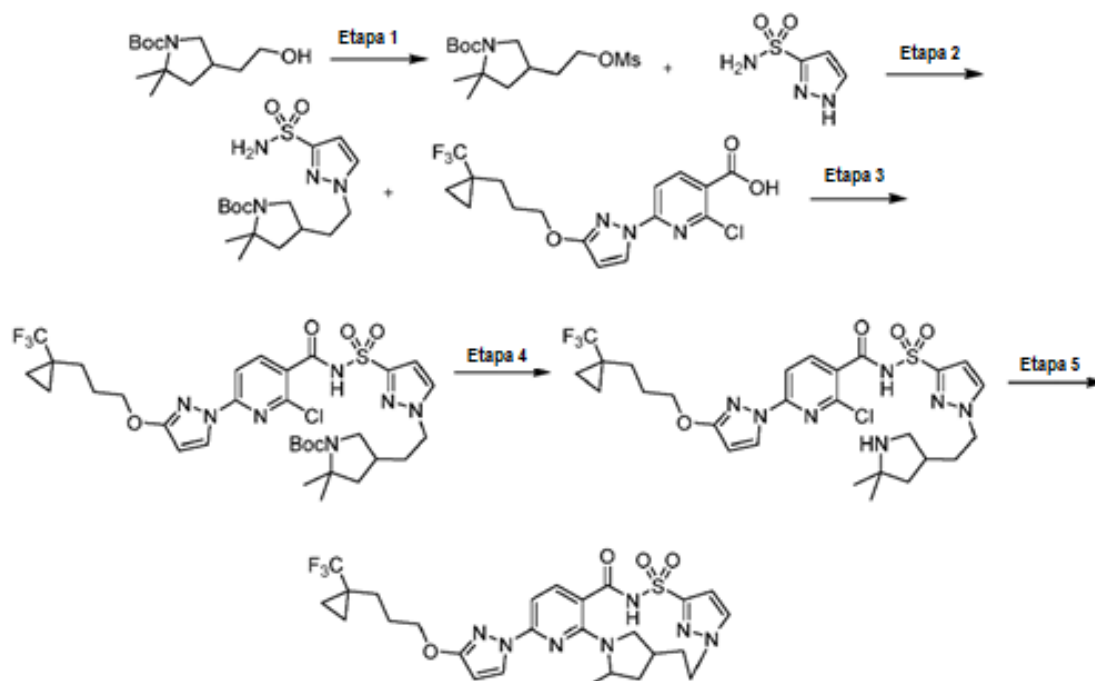
Etapa 5: (14S)-12,12-Dimetil-8-(2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil]-1,2-dihidropiridin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,11,14,05,10] tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 268)



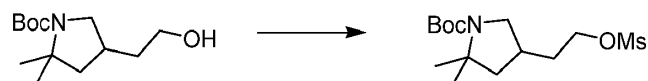
O soluție de (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]-1-piridil]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (48 mg, 0,06020 mmol) în diclorometan (400 μ L) și acid trifluoroacetic (100 μ L, 1,307 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solvenții au fost îndepărtați prin evaporare și dizolvați în acetat de etil. S-a spălat această soluție cu 2 mL de soluție saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost colectat și solventul îndepărtat prin evaporare apoi uscat sub vid. Reziduul rezultat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid (5 mL) și s-au adăugat site moleculare de 3 Å și amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min. Apoi, s-au adăugat fluorură de cesiu (36 mg, 0,2370 mmol) și carbonat de potasiu (31 mg, 0,2243 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 150°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman (puradisc 25 TF) și filtratul a fost purificat printr-o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o rulare cu gradient dual de la 30% - 99% fază mobilă B timp de 15,0 min (fază mobilă A = apă (0,05% acid clorhidric), fază mobilă B = acetonitril) pentru a da (14S)-12,12-dimetil-8-(2-oxo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxil]-1,2-dihidropiridin-1-il)-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,11,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 268) (19,5 mg, 49%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (brs, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 2,89 (brs, 1H), 2,36 (brs, 1H), 1,95 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,85 (brs, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 3H), 1,46 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s,

2H), 0,67 (s, 2H). ESI-MS m/z calc. 660,2342, găsită 661,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,83 min (Metodă LC B).

Exemplul 187: Preparare de 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo [15,2,1,111,14, 02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 273)

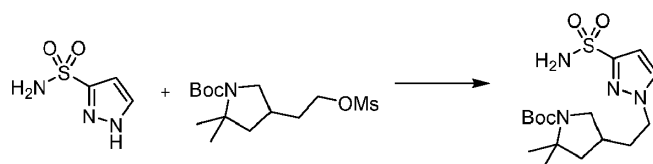


Etapa 1: 2,2-dimetil-4-(2-metilsulfoniloxietil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un flacon s-au adăugat 4-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (751 mg, 3,086 mmol), diclorometan (10 mL) și trietilamină (1,75 mL, 12,56 mmol). Flaconul de reacție a fost răcit la 0°C și apoi s-a adăugat clorură de metansulfonil (290 μ L, 3,747 mmol) în picătură și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 45 min. Reacția a fost stinsă cu apa cu gheață. Reacția a fost extrasă cu diclorometan de două ori, uscată pe sulfat de sodiu, filtrată, și evaporată pentru a furniza 2,2-dimetil-4-(2-metilsulfoniloxietil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (980 mg, 99%) ca ulei gros galben. ESI-MS m/z calc. 321,16098, găsit 322,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,22 min (Metodă LC B).

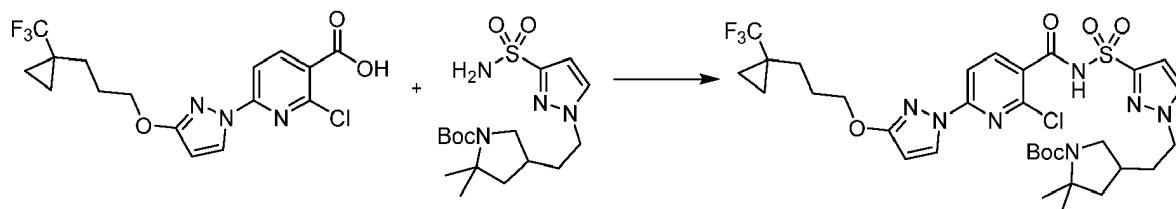
Etapa 2: 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La o fiolă de 20 mL s-au adăugat carbonat de potasiu (1,264 g, 9,146 mmol), 1H-pirazol-3-sulfonamidă (449 mg, 3,051 mmol) și o soluție de 2,2-dimetil-4-(2-metilsulfoniloxietil)pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (980 mg, 3,049 mmol) în N,N-dimetilformamidă (12 mL). Reacția a fost acoperită și plasată într-o baie cu ulei la 75°C și a fost lăsată să se agite timp de 18 ore. Reacția a fost stinsă cu saramură și

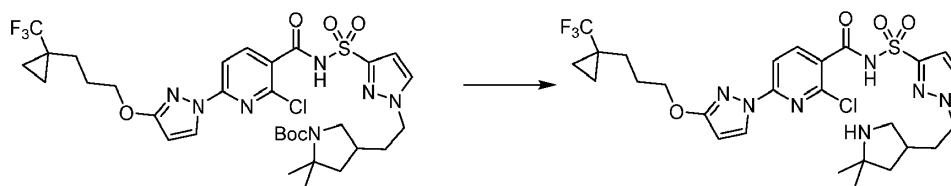
extrasă cu acetat de etil de 3 ori. Straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și evaporate. Reacția a fost purificată *prin* cromatografie pe coloană (gradient 0% - 30% metanol în diclorometan) dând 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etil]pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (259,0 mg, 23%) ca solid alb împreună cu o mai mică cantitate de produs secundar regioizomeric. ESI-MS m/z calc. 372,18314, găsit 373,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,39 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



La un flacon s-a adăugat acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil) ciclopropil]propoxi] pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (271 mg, 0,6953 mmol), carbonil diimidazol (136 mg, 0,8387 mmol) și tetrahidrofuran (3 mL). Reacția a fost plasată într-o baie cu ulei preîncălzit la 35°C și lăsată să se agite timp de 2 ore. Reacția a fost apoi îndepărtată din baia de ulei și s-a adăugat 2,2-dimetil-4-[2-(3-sulfamoilpirazol-1-il)etil]pirolidin-1-carboxilat solid de *terț*-butil (259 mg, 0,6953 mmol) dintr-un flacon care a fost clătit cu tetrahidrofuran (2 mL) în amestecul de reacție. S-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (350 μ L, 2,340 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă cu saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat pentru a furniza o spumă. Reziduul spumos a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 20% metanol în diclorometan gradient) dând 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (336 mg, 65%) ca spumă albă. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (dt, J = 23,2, 9,6 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 5H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,35 (dd, J = 18,7, 10,1 Hz, 13H), 1,18 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 743,248, găsit 744,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,81 min (Metodă LC G).

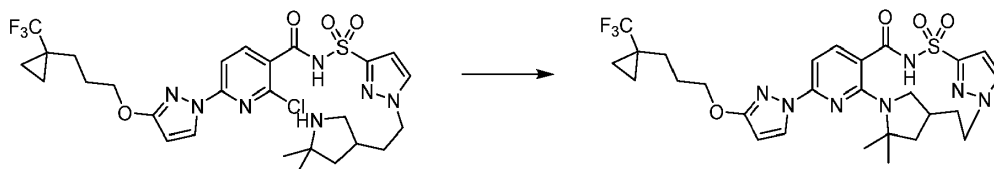
Etapă 4: 2-Cloro-N-([1-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etil]-1H-pirazol-3-il]sulfonil)-6-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă



La un flacon s-a adăugat 4-[2-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]etil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (330 mg, 0,4434 mmol) și diclorometan (6 mL). S-a adăugat acid trifluoroacetic (1,5 mL, 19,47 mmol) și reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost evaporată la sec, neutralizată cu bicarbonat de sodiu saturat și extrasă cu acetat de etil (slabă solubilitate în acetat de etil). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și filtrat. Majoritatea materialului dorit a fost încă pe turta de filtru astfel că turta de filtru (în primul rând sulfat de sodiu) a fost dizolvată în apă și spălată cu mai mult acetat de etil. Faza organică a fost separată și evaporată fără uscare pe sulfat de sodiu. Produsul a fost uscat sub vid pentru a îndepărta apa reziduală înainte de a da 2-cloro-N-([1-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etil]-1H-pirazol-3-il]sulfonil)-6-(3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida (246 mg,

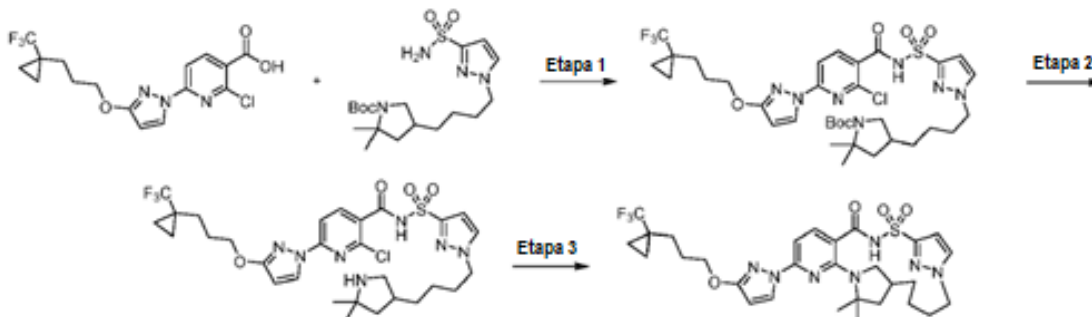
86%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 643,19556, găsit 644,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,52 min (Metodă LC B).

Etapa 5: 19,19-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6, 11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 273)

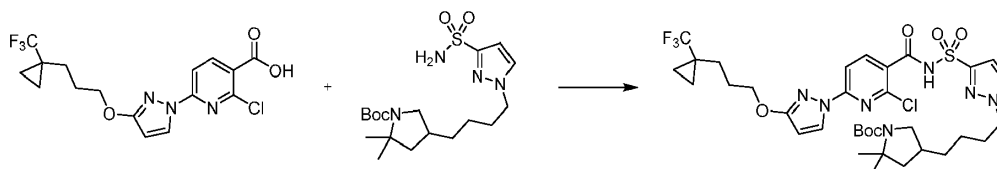


La o fiolă de 20 mL s-au adăugat site moleculare de 3 Å, carbonat de potasiu (264 mg, 1,910 mmol), fluorură de cesiu (116 mg, 0,7636 mmol) și o soluție de 2-cloro-*N*-({1-[2-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)etil]-1H-pirazol-3-il}sulfonil)-6-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (246 mg, 0,3819 mmol) în dimetil sulfoxid (15 mL). Reacția a fost acoperită și plasată într-o baie cu ulei preîncălzit la 150°C și lăsată să se agite peste noapte. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei, filtrată, și purificată prin HPLC cu fază inversă (10% - 99% acetonitril în apă cu un modificator 0,1% acid clorhidric) dând 19,19-dimetil-4-(3-13-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaaza tetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 273) (25,5 mg, 11%). ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Exemplul 188: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14, 02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 275)



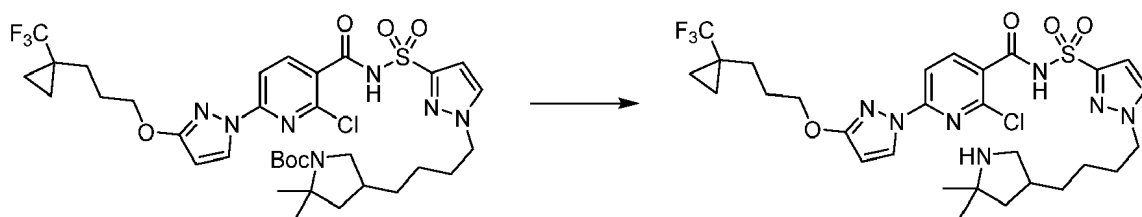
Etapa 1: 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1- de *tert*-butil



La un flacon s-au adăugat acid 2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (280 mg, 0,7184 mmol), carbonil diimidazol (140 mg, 0,8634 mmol) și tetrahidrofuran (3 mL). Reacția a fost încălzită la 35°C timp de 90 min. Reacția a fost luată din baia de ulei și s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-4-[4-(3-sulfamoilpirazol-1-il)butil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (288 mg, 0,7190 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (350 μ L, 2,340 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite timp de 18 ore și apoi a fost stinsă cu saramură și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și evaporat pentru a furniza o spumă.

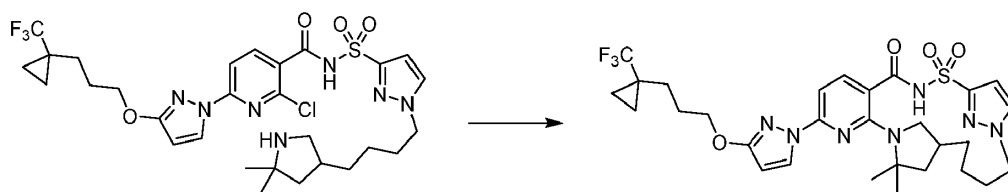
Spuma reziduală a fost purificată prin cromatografie pe gel de siliciu (0% - 20% metanol în diclorometan) dând 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (159,1 mg, 29%) ca spumă albă. ^1H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H), 3,49 (q, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,73 (q, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,82 (ddt, $J = 27,6, 14,2, 7,0$ Hz, 5H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 10,9$ Hz, 10H), 1,30 (d, $J = 11,7$ Hz, 5H), 1,18 (s, 4H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), 0,80 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 771,27924, găsit 772,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,99 min (Metodă LC G).

Etapă 2: 2-Cloro-*N*-({1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-1H-pirazol-3-il}sulfonil)-6-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă



La un flacon conținând 4-[4-[3-[[2-cloro-6-[3-[3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]pirazol-1-il]butil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (156 mg, 0,2020 mmol) s-au adăugat diclorometan (6 mL) și acid trifluoroacetic (600 μL , 7,788 mmol). Reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost evaporată la sec și s-a adăugat o soluție saturată de bicarbonat de sodiu până când amestecul de reacție a fost pH = 7. S-a adăugat acetat de etil și amestecul a fost agitat timp de 3 min. Amestecul a fost separat și stratul organic (nedizolvat complet) a fost evaporat la sec și uscat sub vid peste noapte dând 2-cloro-*N*-({1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-1H-pirazol-3-il} sulfonil)-6-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (133 mg, 98%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 671,2268, găsit 672,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 1,56 min (Metodă LC G).

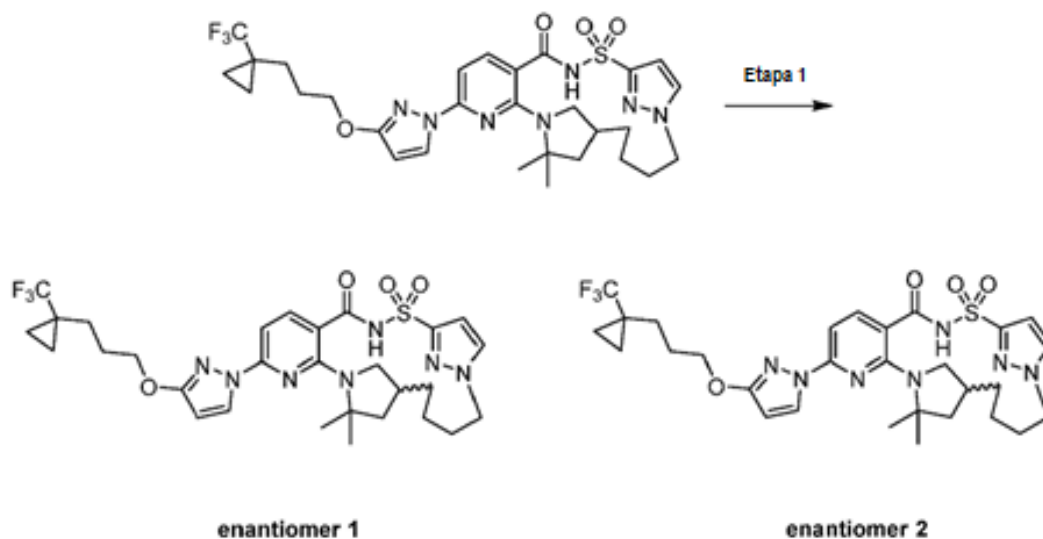
Etapă 3: 21,21-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 275)



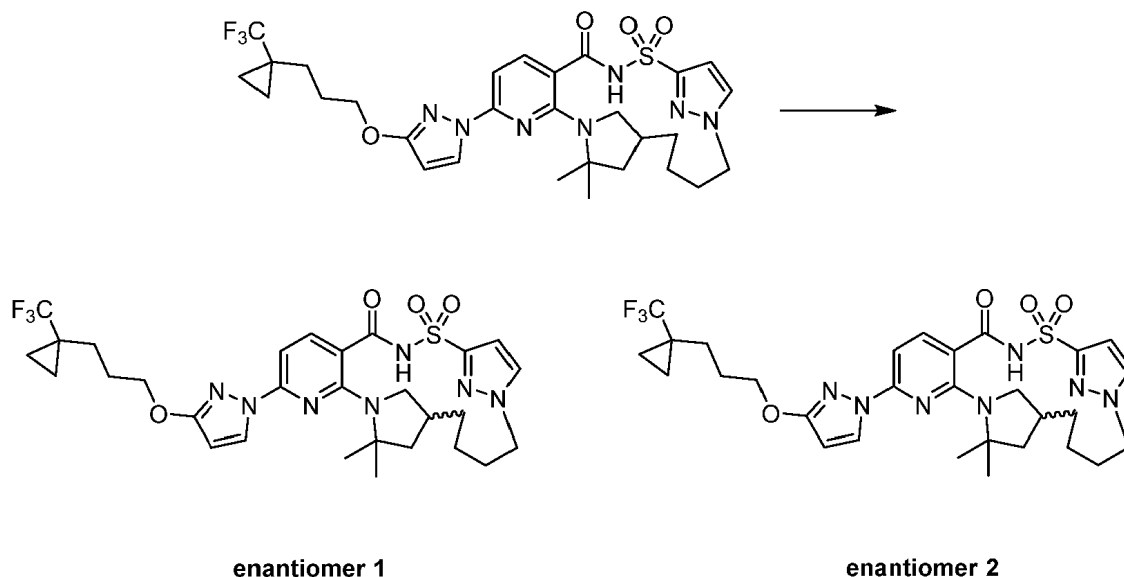
La o fiolă s-au adăugat carbonat de potasiu (137 mg, 0,9913 mmol), fluorură de cesiu (62 mg, 0,4082 mmol), site moleculare de 3 Å și o soluție de 2-cloro-*N*-({1-[4-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)butil]-1H-pirazol-3-il}sulfonil)-6-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamidă (133 mg, 0,1979 mmol) în dimetil sulfoxid (8 mL). Reacția a fost plasată într-o baie de ulei preîncălzită la 150°C și lăsată să se agite timp de 18 ore. Reacția a fost filtrată și purificată prin HPLC cu fază inversă (30% - 99% acetonitril în apă cu un modificador 0,1% acid clorhidric) dând 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,11,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (Compusul 275) (58,6 mg, 47%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,4 ($M+1$) $^+$; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

Exemplul 189: Preparare de 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo [17,2,1,11,14, 02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 276) și 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-

(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 277)



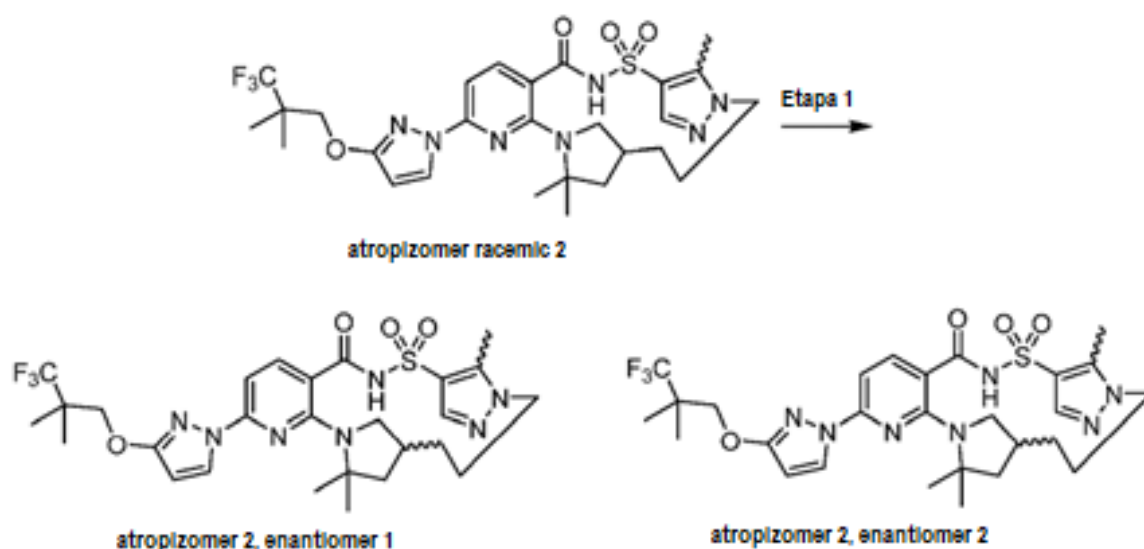
Etapa 1: 21,21-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6, 11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 276) și 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 277)



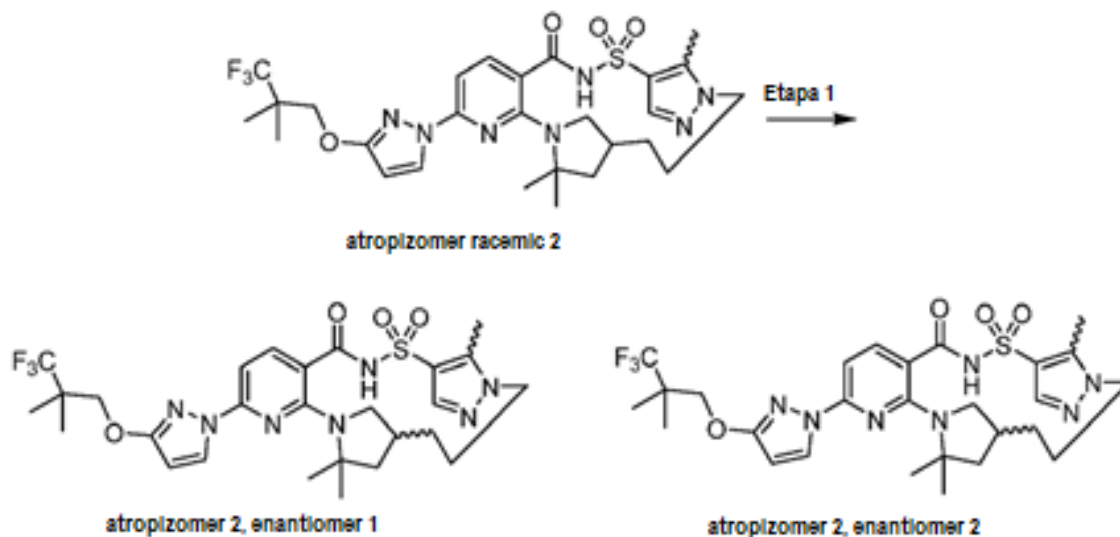
21,21-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (53 mg, 0,08337 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril:metanol (90:10; 20mM NH₃)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetra ciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 276) (19,6 mg, 74%); ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-*d*₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H),

2,72 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,85 (dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz, 3H), 1,75 - 1,69 (m, 2H), 1,61 (s, 4H), 1,52 (s, 4H), 0,93 - 0,89 (m, 2H), 0,77 - 0,73 (m, 2H), ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,24 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 21,21-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,23-pentaazatetraciclo[17,2,1,111,14,02,7]tricoza-2,4,6,11(23),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 277) (16,6 mg, 63%). ESI-MS m/z calc. 635,2502, găsit 636,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,22 min (Metodă LC B).

Exemplul 190: Preparare de 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 1) (Compusul 285) și 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo [16,2,1, 111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 2) (Compusul 286)

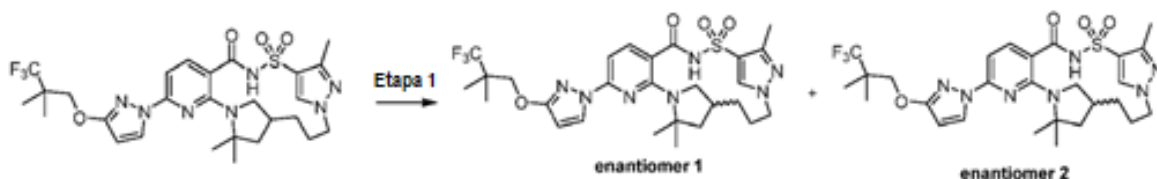


Etapa 1: 20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 1)(Compusul 285) și 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 2) (Compusul 286)

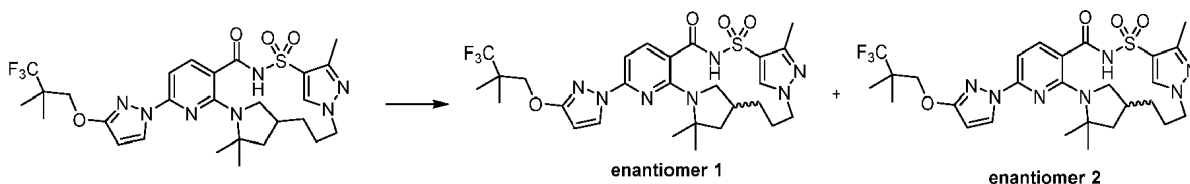


20,20,22-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (17 mg, 0,02788 mmol) (atropizomer racemic 2) a fost separat prin SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 $\times$ 10 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 24% acetonitril:metanol (90:10; 20 mM NH₃)/76% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 1) (Compusul 285) (5,4 mg, 64%) ca solid galben. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,16 (bs, 1H), 8,19 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (dd, J=12,1 Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,50 (q, J=15,6 Hz, 12,4 Hz, 2 H), 1,50 (m, 8H), 1,36 (q, J=15,6 Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,14 min (Metodă LC D). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 20,20,22-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8, 10,10-trionă (atropizomer 2, enantiomer 2) (Compusul 286) (6,5 mg, 76%), izolat ca spumă galbenă. ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,14 min (Metodă LC D).

Exemplul 191: Preparare de 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 290) și 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2, 4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 291)



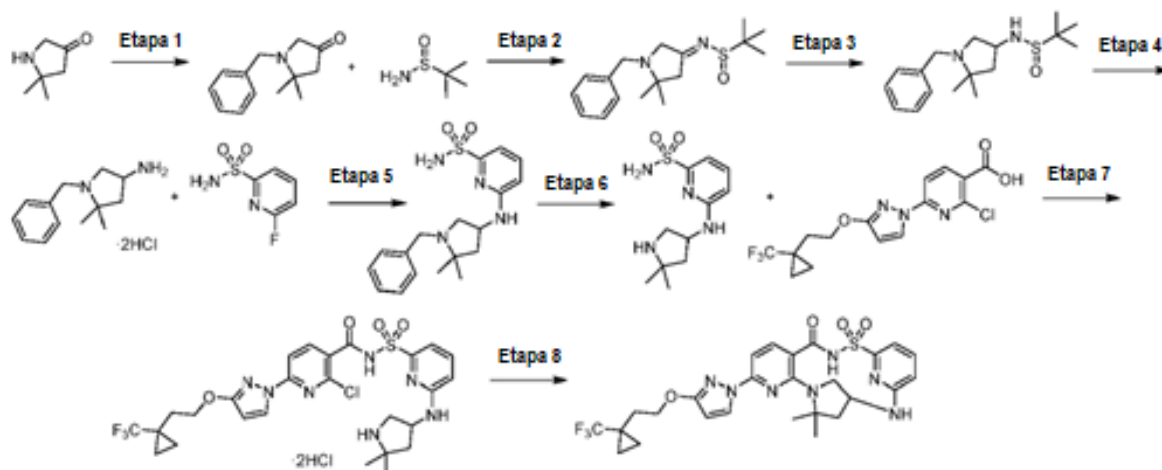
Etapă 1: 12,20,20-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22), 12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 290) și 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaaza tetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 291)



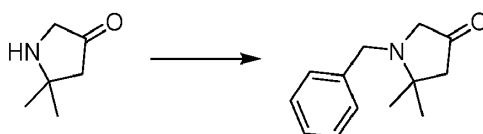
12,20,20-Trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (73 mg, 0,1197 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 $\times$ 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 20% acetonitril:metanol (90:10, 20mM NH₃)/80% dioxid de carbon fază mobilă la 70 mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 290) (35,1 mg, 92%). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,07 min (Metodă LC D). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 12,20,20-trimetil-4-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-10 λ^6 -tia-1,3,9,13,14-pentaazatetraciclo[16,2,1,111,14,02,7]docoza-2,4,6,11(22),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 291) (28,5 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,16 (bs, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H),

6,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (bs, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,75 (dd, $J = 12,1$ Hz, 5,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (q, $J = 15,6$ Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 609,2345, găsit 610,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,07 min (Metodă LC D).

Exemplul 192: Preparare de 5,5-dimetil-9-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil] etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15 λ^6 -tia-2,6,8,14,20-pentaazatetraciclo[14,3,1,13,6,07,12] henicoza-1(20),7,9,11,16,18-hexan-13,15,15-trionă (Compusul 31)

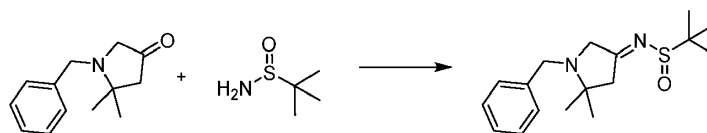


Etapa 1: 1-Benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-onă



La o soluție agitată de 5,5-dimetilpirolidin-3-onă (1,020 g, 9,014 mmol) în acetonitril anhidru (30 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu anhidru (5,00 g, 36,18 mmol) sub azot la temperatura ambiantă. După agitare timp de 15 min, s-a adăugat bromură de benzil (1,2 mL, 10,09 mmol). După 7 ore, amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a furniza produsul brut care a fost extras din apă (20 mL) cu acetat de etil (3 × 30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate pe un strat de gel de siliciu și concentrate *in vid* pentru a da produsul brut, 1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-onă (1,67 g, 91%) ca material vâscos portocaliu care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 203,13101, găsit 204,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,81 min (Metodă LC B).

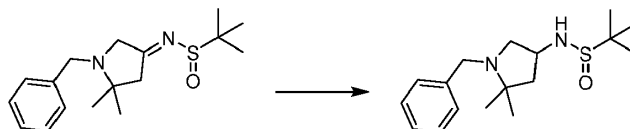
Etapa 2: (E)-N-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă



La o soluție agitată de 1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-onă (1,762 g, 8,668 mmol) și 2-metilpropan-2-sulfinamidă (1,157 g, 9,546 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (70 mL) s-a adăugat etoxid de titan(IV) (7,3 mL, 34,82 mmol) sub azot la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 80°C timp de 13 ore apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Reacția a fost stinsă încet cu bicarbonat de sodiu apos saturat până când s-a format o oarecare precipitare (deși sărurile de titan sunt albe, din cauza culorii produsului, sarea a părut a fi maronie) (a fost utilizat aproximativ 40 mL de bicarbonat de sodiu). Suspensia anorganică a fost filtrată printr-un strat de Celite și turta de filtru a fost

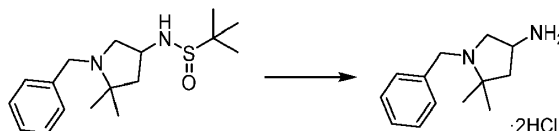
spălată cu acetat de etil (100 mL). După ce straturile au fost separate de filtrat, porțiunea apoasă a fost extras cu acetat de etil (2×50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza (*E*)-*N*-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,602 g, 98%) ca solid maroniu care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 306,17657, găsit 307,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,8 min (Metodă LC B).

Etapă 3: *N*-(1-Benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)-2-metil-propan-2-sulfinamidă



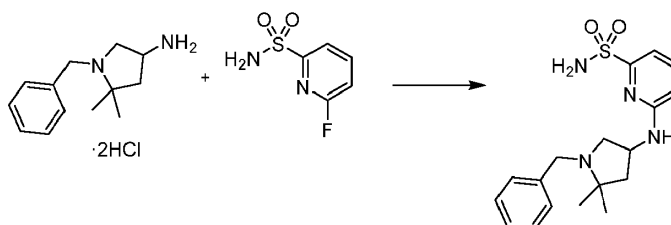
La o soluție agitată de (*E*)-*N*-(1-benzil-5,5-dimetilpirolidin-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (770 mg, 2,51 mmol) în metanol anhidru (3 mL) și tetrahidrofuran (10 mL) la -10°C s-a adăugat borohidru de sodiu (290 mg, 7,665 mmol) în trei porții sub azot. Reacția a fost lăsată să se încălzească la 0°C și a fost agitată la acea temperatură timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu NH_4Cl apoasă (5 mL), urmată de bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL). Volatilele au fost îndepărtate și porțiunea apoasă rămasă a fost extrasă cu acetat de etil (25 mL). Stratul apos a fost extras suplimentar cu acetat de etil (2×15 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu), filtrate, și concentrate pentru a furniza *N*-(1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)-2-metil-propan-2-sulfinamidă brută (650 mg, 84%) ca solid maroniu. ESI-MS m/z calc. 308,19223, găsit 309,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,63 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 1-Benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-amină (sare diclorhidrat)



N-(1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)-2-metil-propan-2-sulfinamida brută (650 mg, 2,107 mmol) a fost dizolvată în metanol (10 mL) și s-a adăugat în picătură la 0°C acid clorhidric (2,2 mL de 4,0 M în dioxan, 8,800 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. S-a încercat triturarea cu eter, însă brutul a făcut un material lipicios, astfel că eterul a fost îndepărtat sub presiune redusă și materialul rezultat a fost uscat sub vid pentru a furniza 1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-amină (sare diclorhidrat) (580 mg, 99%) ca o gumă maronie. El a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 204,16264, găsit 205,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,3 min (Metodă LC B).

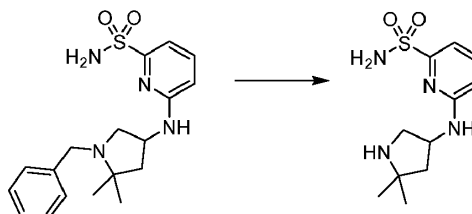
Etapă 5: 6-[(1-Benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)amino]piridin-2-sulfonamidă



O fiolă de 20 mL a fost încărcată cu 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (0,351 g, 1,992 mmol) și dimetil sulfoxid anhidru (5 mL), urmată de adăugarea de carbonat de potasiu anhidru (1,377 g, 9,963 mmol) și 1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-amină (sare diclorhidrat) (0,580 g, 2,092 mmol), în această ordine. Fiola a fost acoperită sub azot și agitată până la 70°C într-o baie cu ulei timp de 13 ore, apoi la 90°C timp de 8 ore, urmată de încălzirea scurtă la 100°C timp de aproximativ 30 min. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un strat de Celite apoi diluat cu acetat de etil (30 mL) și neutralizat cu AcOH glacial la pH ~ 7 . A fost

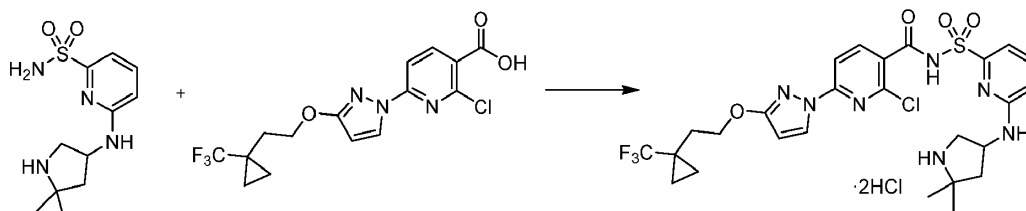
spălat cu apă (15 mL), urmată de saramură (15 mL). Organicele au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și evaporate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu. Inițial, s-a utilizat un gradient de la 20% - 100% acetat de etil în hexani nu a furnizat un produs curat. O a doua apurificare cromatografică pe gel de siliciu (0% - 15% metanol în diclorometan) a furnizat compusul dorit, 6-[(1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)amino] piridin-2-sulfonamidă (125 mg, 17%) ca solid maro deschis. ESI-MS m/z calc. 360,162, găsit 361,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,59 min (Metodă LC B).

Etapa 6: 6-[(5,5-Dimetilpirolidin-3-il)amino]piridin-2-sulfonamidă



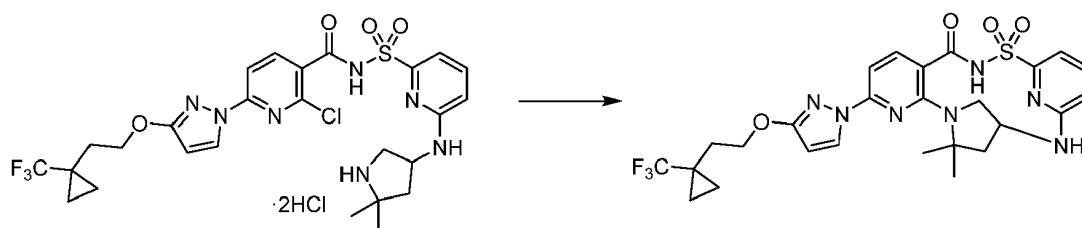
O soluție agitată de 6-[(1-benzil-5,5-dimetil-pirolidin-3-il)amino]piridin-2-sulfonamidă (125 mg, 0,3468 mmol) în metanol anhidru (8 mL) a fost tratată cu paladiu pe carbon (40 mg, 0,03759 mmol) sub azot. Reacția a fost agitată la 52°C sub hidrogen (balon) timp de 10 ore. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și flaconul a fost evacuat, umplut cu azot, apoi s-a adăugat hidroxid de paladiu (25 mg, 0,03560 mmol). Din nou, amestecul de reacție a fost agitat la 52°C sub hidrogen (balon) timp de 7 ore apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă. Catalizatorul a fost separat prin filtrare pe un strat de Celite și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și uscat *in vacuo* pentru a furniza 6-[(5,5-dimetilpirolidin-3-il) amino]piridin-2-sulfonamidă (61 mg, 65%) ca solid maro deschis care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 270,11505, găsit 271,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,53 min (Metodă LC B).

Etapa 7: 2-Cloro-N-[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-3-il)amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



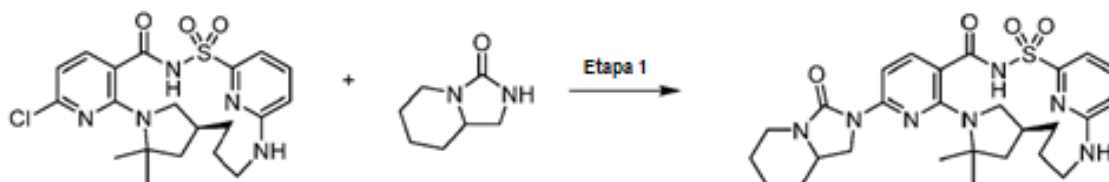
6-[(5,5-Dimetilpirolidin-3-il)amino]piridin-2-sulfonamida (43 mg, 0,1591 mmol) și carbonil diimidazolul (29 mg, 0,1788 mmol) au fost combinate în tetrahidrofuran uscat (3 mL) și agitate sub azot la 48°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de acid 2-cloro-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (60 mg, 0,1597 mmol) în tetrahidrofuran uscat (1 mL) urmată de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (30 μ L, 0,2006 mmol). Reacția a fost îndepărtată de căldură și agitată la temperatura ambiantă timp de 12 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost preluat în dimetil sulfoxid (1,5 mL), filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (1% - 99% acetonitril în apă, acid clorhidric ca modificador) pentru a furniza 2-cloro-N-[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-3-il)amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (13 mg, 12%) ca un solid alburui. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 9,09 (s, 2H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 13,4, 8,3 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 14,4, 0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,94 - 0,85 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 627,16425, găsit 628,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,55 min (Metodă LC B).

Etape 8: 5,5-Dimetil-9-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15 λ^6 -tia-2,6,8,14,20-pentaazatetraciclo[14,3,1,13,6,07,12]henicoza-1(20),7,9,11,16,18-hexan-13,15,15-trionă (Compusul 31)

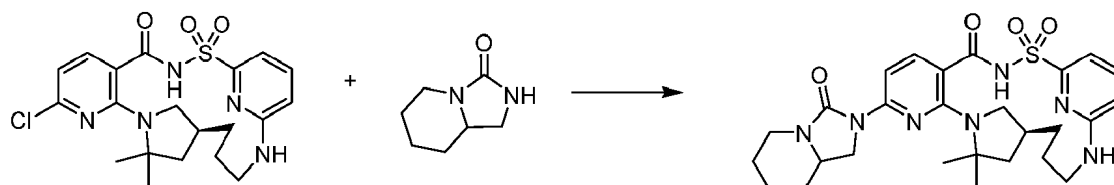


La o soluție de 2-cloro-*N*-[[6-[(5,5-dimetilpirolidin-3-il)amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (11 mg, 0,01569 mmol) în dimetil sulfoxid anhidru (1,5 mL) s-au adăugat fluorură de cesiu (3 mg, 0,01975 mmol), carbonat de potasiu (12 mg, 0,08683 mmol) (pulbere cu mortar & pistil) și o cantitate mică de site moleculare granulare de 4 Å (aproximativ 500 mg, încălzite cu un pistol termic timp de 5 min sub vid pentru uscăciune). Amestecul rezultat a fost acoperit sub azot și încălzit la 150°C timp de 17 ore apoi lăsat să se răcească la temperatura ambiantă lăsând solidul să se depună pe fund. Supernatantul a fost filtrat printr-un disc cu filtru Whatman cu seringă PTFE de 0,45 μ m. Filtratul a fost concentrat și purificat utilizând o metodă HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Luna C₁₈ (2) și o rulare cu gradient dual de la 1% - 99 % acetonitril în apă (fără modificator) dând 5,5-dimetil-9-(3-{2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi}-1H-pirazol-1-il)-15 λ^6 -tia-2,6,8,14,20-pentaazatetraciclo[14,3,1,13,6,07,12]henicoza-1(20),7,9,11,16,18-hexan-13,15,15-trionă (Compusul 31) (3,5 mg, 37%). ESI-MS *m/z* calc. 591,18756, găsit 592,3 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,6 min (Metodă LC B).

Exemplul 193: Preparare de (14*S*)-12,12-dimetil-8-{3-oxo-octahidroimidazo[1,5-*a*]piridin-2-il}-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 213)



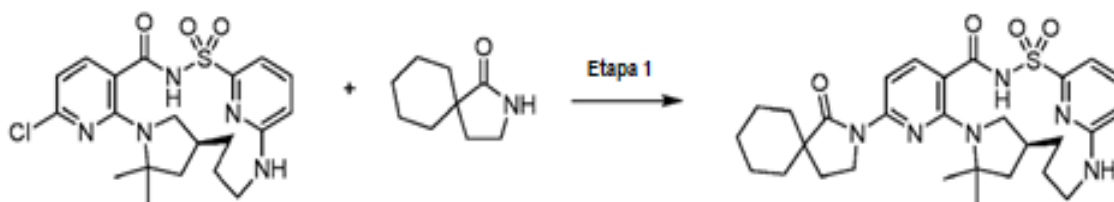
Etape 1: (14*S*)-12,12-Dimetil-8-13-oxo-octahidroimidazo[1,5-*a*]piridin-2-il}-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 213)



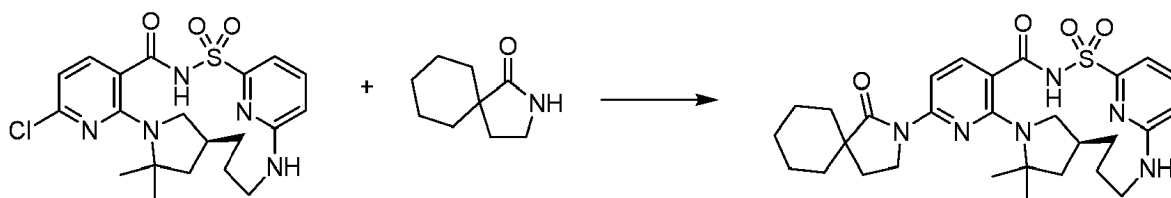
O fiola de 5 mL a fost încărcată cu (14*S*)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (100 mg, 0,2222 mmol), 2,5,6,7,8,8a-hexahidro-1H-imidazo[1,5-*a*]piridin-3-onă (45 mg, 0,3210 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0,05897 mmol), Xantphos (33 mg, 0,05703 mmol), carbonat de cesiu (375 mg, 1,151 mmol) și dioxan anhidru (1,6 mL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 - 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 20 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat și reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o

coloană C₁₈ (10% - 99% acetonitril în apă + 5 mM acid clorhidric). Frațiunile de produs au fost combinate, s-a adăugat saramură și solvenții organici au fost evaporati. Produsul a fost extras cu diclorometan, faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporarea solvenților a dat un solid. Solidul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 5% metanol în diclorometan dând (14S)-12,12-dimetil-8-{3-oxo-octahidroimidazo[1,5-a]piridin-2-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-penta azatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5(10),6,8,19,21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 213) (58,6 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,77 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 6,54 (p, J = 3,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,32 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 12,4, 8,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,71 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,55 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 3H), 1,37 (t, J = 12,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 553,24713, găsit 554,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,62 min (Metodă LC E).

Exemplul 194: Preparare de (14S)-12,12-dimetil-8-{1-oxo-2-azaspiro[4,5]decan-2-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7, 9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 222)



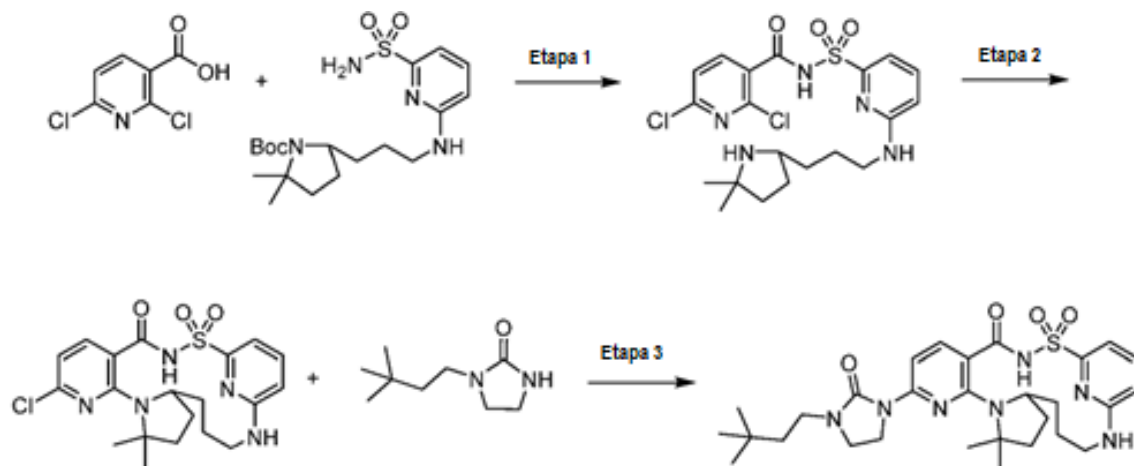
Etapă 1: (14S)-12,12-Dimetil-8-{1-oxo-2-azaspiro[4,5]decan-2-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18, 23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 222)



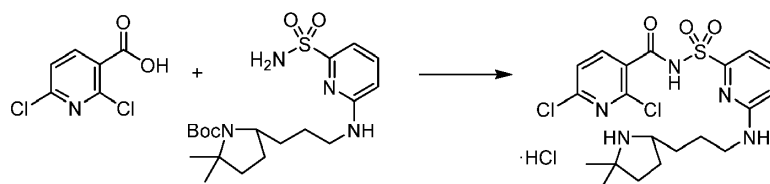
O fiolă de 5 mL a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (50 mg, 0,1111 mmol), 2-azaspiro[4,5]decan-1-onă (24 mg, 0,1566 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,02839 mmol), Xantphos (16 mg, 0,02765 mmol), carbonat de cesiu (180 mg, 0,5525 mmol) și dioxan anhidru (800 μL). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 - 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 20 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat, reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μL), microfiltrată și purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (10% -99% acetonitril în apă + 5 mM acid clorhidric). Frațiunile de produs au fost combinate, s-a adăugat saramură și solvenții organici au fost evaporati. Produsul a fost extras cu diclorometan, faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporarea solvenților a dat un solid. Solidul obținut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% diclorometan până la 5% metanol în diclorometan. Frațiunile pure au fost colectate și solvenții evaporati pentru a da ca un solid alburiu, (14S)-12,12-dimetil-8-{1-oxo-2-azaspiro[4,5]decan-2-il}-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9, 19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 222) (13,01 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,68 (dd, J = 11,9, 6,4 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 12,4, 8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 8,0, 6,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 3H), 1,57

(d, J = 5,4 Hz, 8H), 1,38 (q, J = 11,0, 9,2 Hz, 4H), 1,24 - 1,17 (m, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 566,2675, găsit 567,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,01 min (Metodă LC E).

Exemplul 195: Preparare de 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 232)

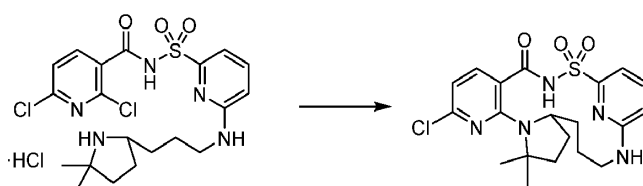


Etapă 1: 2,6-Dicloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil] sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat)



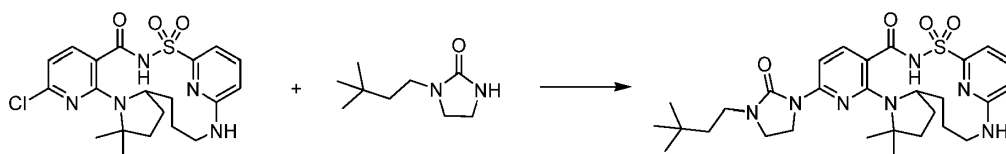
Un flacon de 50 mL încărcat cu acid 2,6-dicloropiridin-3-carboxilic (733 mg, 3,818 mmol) și carbonil diimidazol (620 mg, 3,824 mmol) a fost evacuat/reumplut cu azot. S-a adăugat tetrahidrofuran (15 mL) și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Apoi, s-a adăugat o soluție de 2,2-dimetil-5-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino] propil] pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,5 g, 3,636 mmol) și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (1385 mg, 9,098 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) și amestecul a fost agitat peste noapte la 50°C. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu apă. Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată și evaporată *in vid* apoi purificată prin cromatografie preparativă cu fază inversă utilizând o coloană C₁₈ (5% - 95% acetonitril în apă) pentru a da intermediarul acilsulfonamidă. O soluție din acest intermediar în dioxan (5 mL) a fost tratată cu acid clorhidric (6 mL de 6 M în dioxan, 36,00 mmol) și agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat *in vid* pentru a da 2,6-dicloro-N-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (0,9 g, 47%). ESI-MS m/z calc. 485,10553, găsit 486,15 (M+1)⁺; Timp de retenție: 0,42 min (Metodă LC A).

Etapă 2: 8-Cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo [18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă



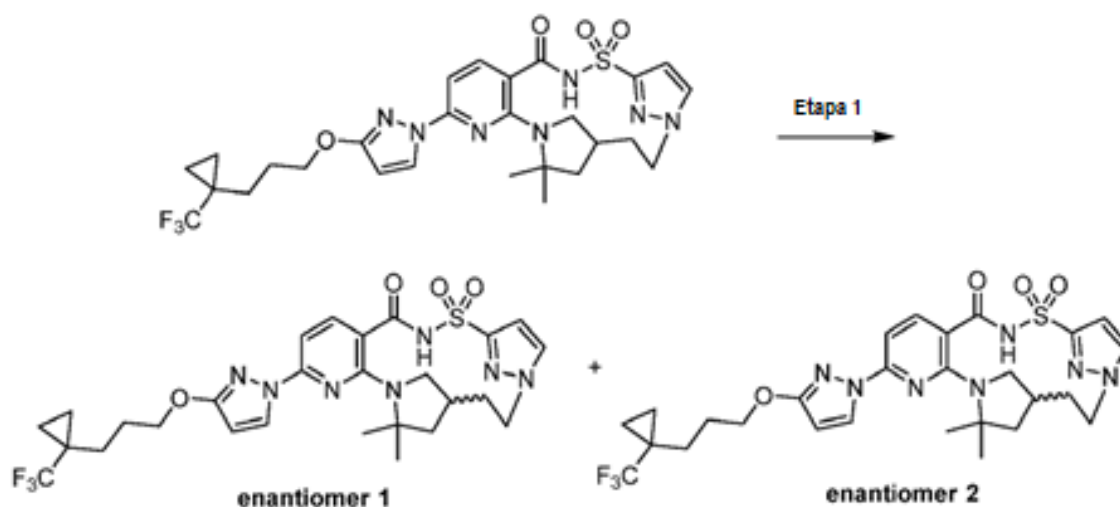
Într-o fiolă de 5 mL, carbonatul de potasiu (133 mg, 0,9623 mmol), fluorura de cesiu (60 mg, 0,3950 mmol) și sitele moleculare de 4 Å (300 mg) au fost etanșate și purjate cu azot. Apoi, s-a adăugat o soluție 2,6-dicloro-*N*-[[6-[3-(5,5-dimetilpirolidin-2-il)propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare clorhidrat) (100 mg, 0,1912 mmol) în dimetil sulfoxid (3 mL) și amestecul a fost agitat la 150°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (Coloană C₁₈, 1% - 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric) pentru a da 8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (20,8 mg, 24%). ESI-MS *m/z* calc. 449,12885, găsit 450,18 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,46 min (Metodă LC B).

Etapă 3: 8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 232)

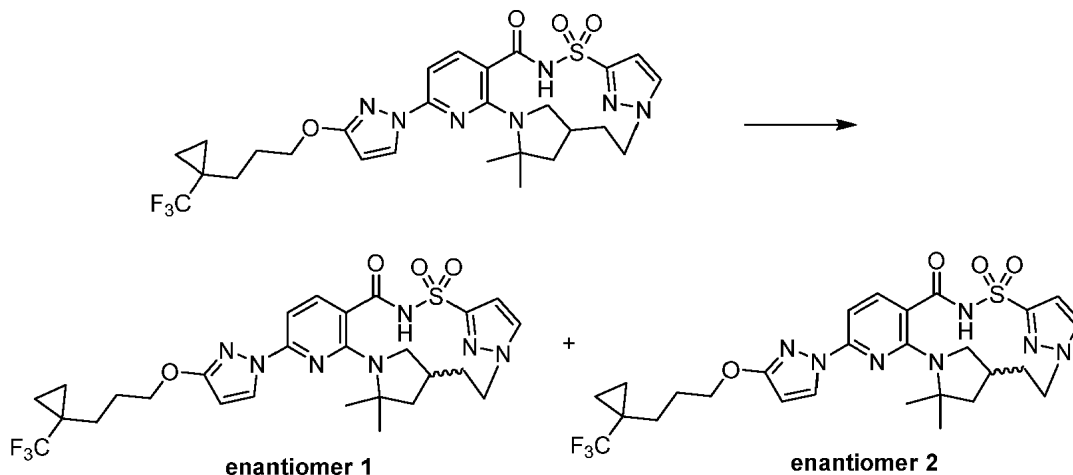


O soluție de 8-cloro-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (200 mg, 0,4445 mmol), 1-(3,3-dimetilbutil)imidazolidin-2-onă (114 mg, 0,6696 mmol), Xantphos (65 mg, 0,1123 mmol), Pd₂(dba)₃ (102 mg, 0,1114 mmol) și carbonat de cesiu (724 mg, 2,222 mmol) în dioxan (4 mL) au fost degazată prin purjare cu azot timp de 2 min. Amestecul a fost agitat la 120°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (Coloană C₁₈, 1% - 99% acetonitril în apă cu modificator acid clorhidric pentru a da 8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,19,24-pentaazatetraciclo[18,3,1,05,10,011,15]tetracoza-1(23),5,7,9,20(24),21-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 232) (9 mg, 3%). ESI-MS *m/z* calc. 583,29407, găsită 584,39 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,71 min (Metodă LC B).

Exemplul 196: Preparare de 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 279) și 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil] propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10λ⁶-tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 278)

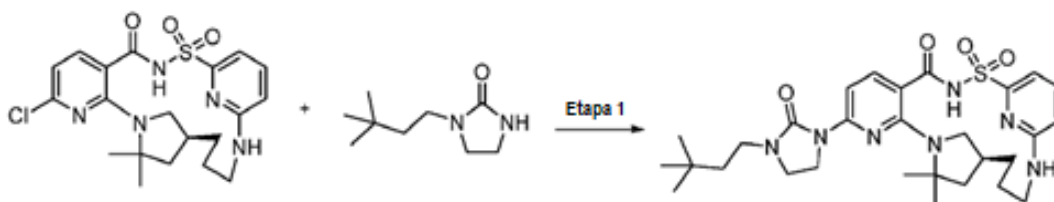


Etapă 1: 19,19-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6, 11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 279) și 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 278)

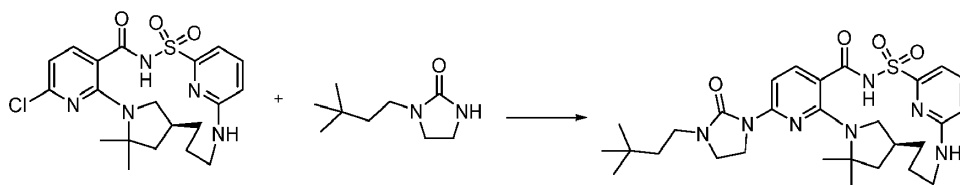


19,19-Dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă racemică (21 mg, 0,03456 mmol) a fost supusă la cromatografie SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-H (coloană 250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) cu 25% acetonitril:metanol (90:10, 20mM NH₃)/75% dioxid de carbon fază mobilă la 10 mL/min dând ca prim enantiomer care a eluat, 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 1) (Compusul 279) (7,3 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,17 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,94 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,85 (dq, J = 10,7, 6,3 Hz, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 4H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,3 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B). Al doilea enantiomer care a eluat a fost 19,19-dimetil-4-(3-{3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi}-1H-pirazol-1-il)-10 λ^6 -tia-1,3,9,14,21-pentaazatetraciclo[15,2,1,111,14,02,7]henicoza-2,4,6,11(21),12-pentan-8,10,10-trionă (enantiomer 2) (Compusul 278) (7,8 mg, 70%). ESI-MS m/z calc. 607,2189, găsit 608,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,08 min (Metodă LC B).

Exemplul 197: Preparare of (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetra coza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 128)



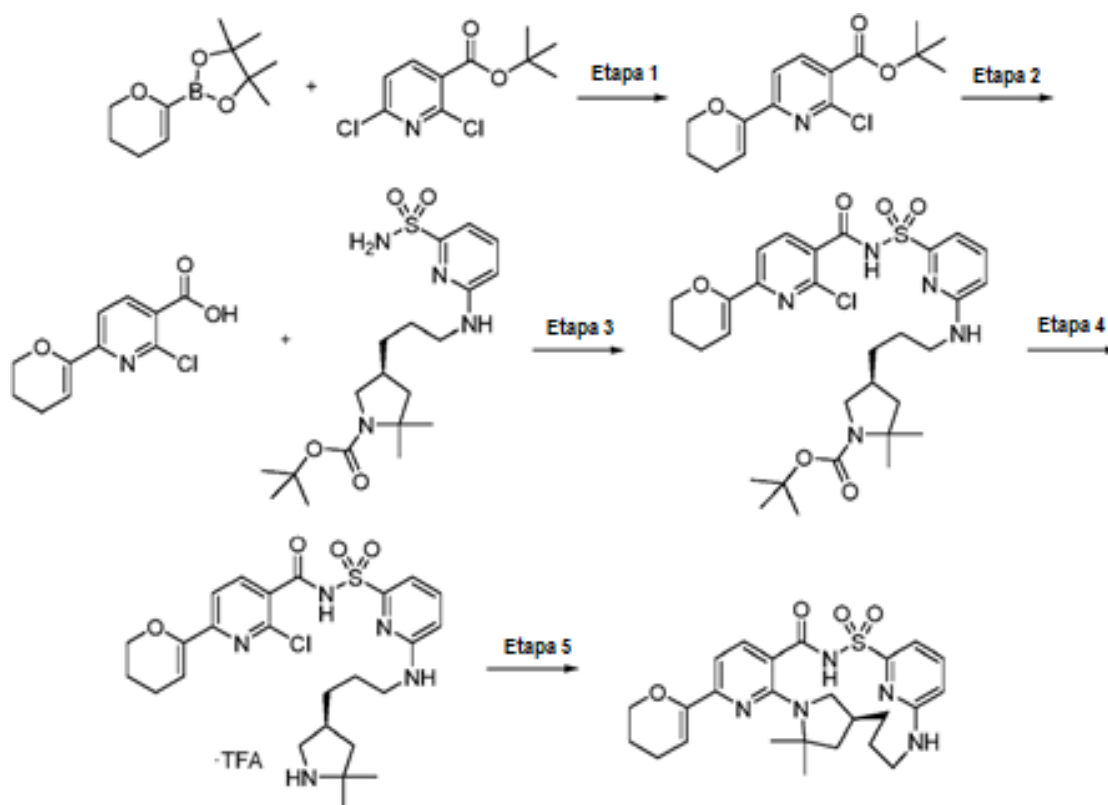
Etapă 1: (14S)-8-[3-(3,3-Dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetra coza-1(22),5,7,9,19(23), 20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 128)



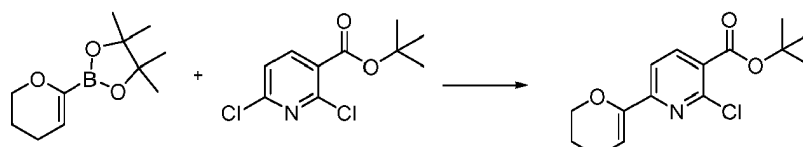
O fiolă a fost încărcată cu (14S)-8-cloro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(23),5,7,9,19,21-hexan-2,2,4-trionă (25 mg, 0,05373 mmol), 1-(3,3-dimetilbutil)imidazolidin-2-onă (13 mg, 0,07636 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,01420 mmol), Xantphos (8 mg, 0,01383 mmol), carbonat de cesiu (88 mg, 0,2701 mmol) și dioxan anhidru (400 μ L). Amestecul a fost stropit cu azot timp de 1 - 2 min, acoperit și agitat la 120°C timp de 5 până la 14 ore (încălzirea a eșuat în timpul perioadei de 14 ore la un moment necunoscut). Solventul a fost evaporat, reacția a fost diluată cu dimetil sulfoxid (900 μ L), microfiltrată și supusă la HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1% până la 99%) și acid clorhidric ca modificador. LCMS a HPLC preparativă a prezentat conversie parțială la produsul așteptat (aproximativ 20%) care a fost colectat și combinat cu un produs dintr-o a doua reacție descrisă mai jos.

A fost rulată din nou o a doua reacție utilizând același cantități de reactivi și a fost agitată la 120°C timp de 19 ore. Solventul a fost evaporat, s-a adăugat dimetil sulfoxid (1 mL) și amestecul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (C₁₈) utilizând un gradient de acetonitril în apă (1% până la 99%) și acid clorhidric ca modificador. Frațiunile pure au fost combinate cu cele din primul experiment, s-a adăugat puțină saramură și solvenții organici au fost evaporati. Produsul a fost extras cu diclorometan și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Filtrarea, apoi evaporarea solvenților au dat un solid. Reziduul solid a fost purificat prin cromatografie rapidă pe siliciu utilizând un gradient de metanol (0% până la 5%) în diclorometan dând (14S)-8-[3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 128) (17 mg, 27%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (larg d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 10,1, 6,1 Hz, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,93 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,08 (br s, 1H), 1,85 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 11H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 0,92 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 583,29407, găsit 584,4 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,88 min (Metodă LC B).

Exemplul 198: Preparare de (14S)-8-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 303)

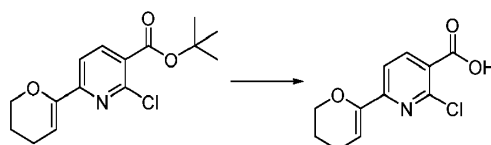


Etapa 1: 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 50 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat cu 2,6-dicloropiridin-3-carboxilat de *terț*-butil (10,09 g, 40,668 mmol), 2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (10,55 g, 49,215 mmol) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,42 g, 2,0231 mmol) în EtOH (10 mL), toluen (10 mL) și apă (2 mL). Amestecul a fost refluxat la 95°C peste noapte într-o baie cu ulei. Reacția a fost răcită, a fost concentrată apoi preluată în acetat de etil și spălată cu saramură apoasă. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru a da un ulei brut care a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexan până la 5% acetat de etil în hexan pentru a furniza 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (9,2 g, 76%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,19 - 6,04 (m, 1H), 4,27 - 4,06 (m, 2H), 2,23 (q, $J = 6,1, 4,4$ Hz, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 295,09753, găsit 296,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 6,52 min (Metodă LC Q).

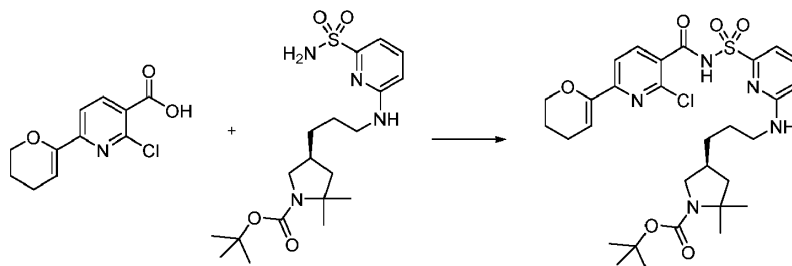
Etapa 2: Acid 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilic



S-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (468 mg, 11,153 mmol) la o soluție de 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilat de *terț*-butil (320 mg, 1,0711 mmol) în metanol (5 mL), tetrahidrofuran (20 mL) și apă (10 mL). Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 16 ore și răcit la temperatura camerei. Amestecul a fost acidulat cu 5% HCl și extras cu EtOAc (2 × 20 mL). Straturile

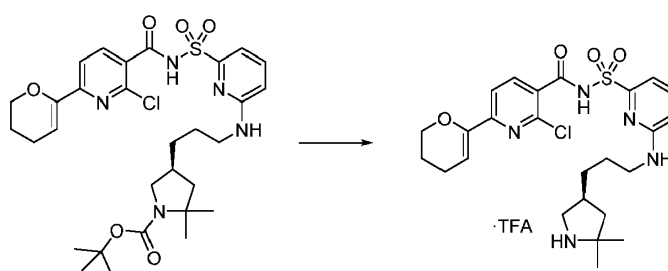
organice combinate au fost spălate cu saramură și uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și evaporate pentru a da acid 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilic (248 mg, 94%) ca solid alb. ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,13 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 2,24 (q, $J = 6,3, 5,8$ Hz, 2H), 1,86 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 239,0349, găsit 240,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,95 min (Metodă LC Q).

Etapă 3: (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil



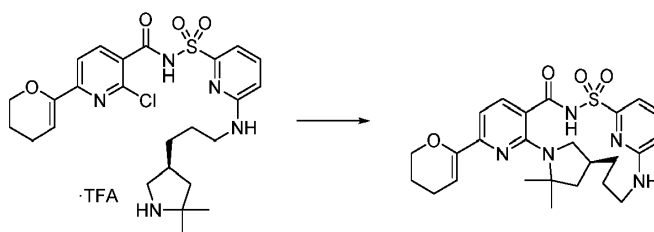
La o soluție de acid 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carboxilic (349 mg, 1,456 mmol) în THF (8,0 mL) s-a adăugat carbonil diimidazol (252 mg, 1,554 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 ore. Apoi, s-a adăugat (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (400 mg, 0,9696 mmol) urmat de DBU (475 μL , 3,176 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și spălată cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Stratul organic a fost spălat suplimentar cu 10% soluție apoasă de acid citric urmată de saramură. Organicele au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, evaporate și apoi purificate prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând un gradient de la 100% hexani până la 100% acetat de etil. Reziduul rezultat a fost purificat suplimentar prin HPLC preparativă cu fază inversă (Coloană C_{18} , 30% - 99% acetonitril în apă cu acid clorhidric modificador) pentru a da (4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (140 mg, 23%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 633,2388, găsit 634,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,11 min (Metodă LC B).

Etapă 4: 2-Cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat)



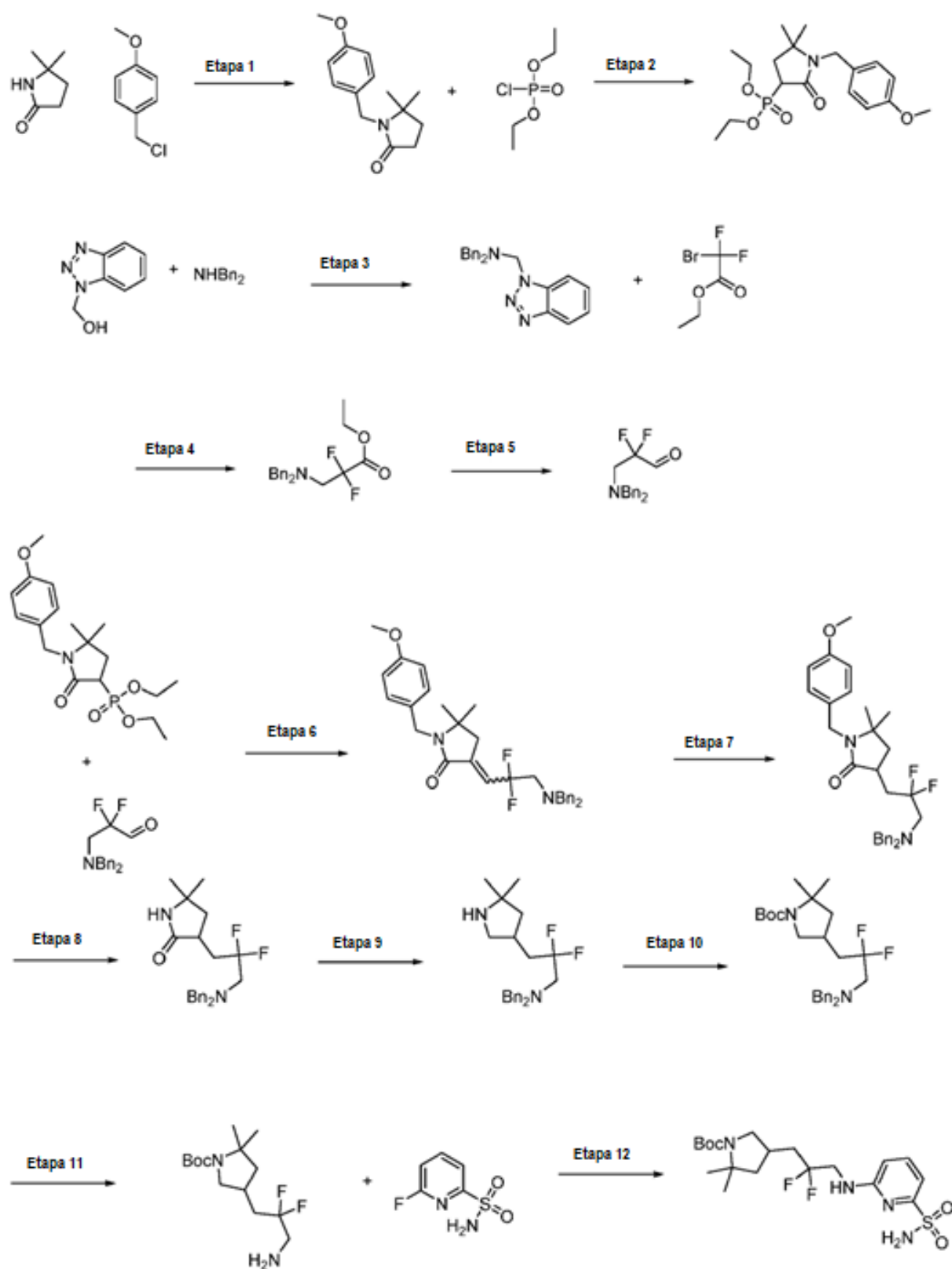
(4S)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil] amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (140 mg, 0,2208 mmol) a fost dizolvat în diclorometan (610,8 μL) și la amestec s-a adăugat acid trifluoroacetic (681,1 μL , 8,841 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a amestecat concentratul la sec sub presiune redusă, s-a adăugat 1 mL de toluen și a fost îndepărtat prin evaporare rotativă (baie cu apă la 45°C). S-a adăugat din nou 1 mL de toluen și a fost îndepărtat prin evaporare rotativă (baie cu apă la 45°C) apoi s-a uscat sub vid dând 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (162,3 mg, 100%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 533,18634, găsit 534,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 0,52 min (Metodă LC A).

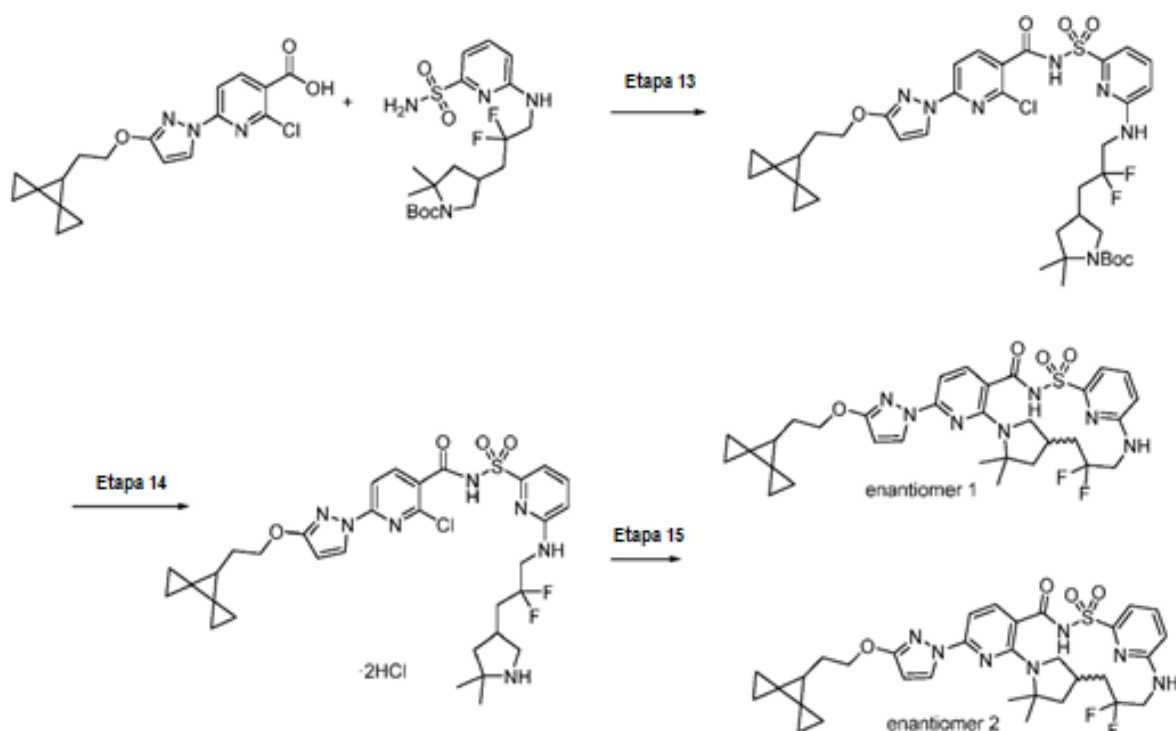
Etapa 5: (14S)-8-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (Compusul 303)



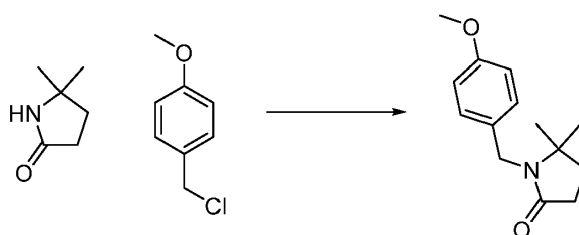
La o soluție de 2-cloro-6-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-dimetilpirolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]piridin-3-carboxamidă (sare trifluoroacetat) (162,3 mg, 0,2204 mmol) în NMP (8,591 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (213,8 mg, 1,547 mmol). Amestecul a fost purjat cu azot timp de 5 min apoi încălzit la 180°C și agitat peste noapte. A fost răcit la temperatura camerei, diluat cu EtOAc, spălat cu HCl 1N, uscat (sulfat de sodiu), filtrat și concentrat la un ulei maro care a fost filtrat și purificat prin HPLC cu fază inversă (Coloană C₁₈, 1% - 99% acetonitril în apă (5 mM HCl)) dând ca solid alb, (14S)-8-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (3,31 mg, 3%). ¹H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,20 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,83 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 497,2097, găsit 498,1 (M+1)⁺; Timp de retenție: 1,98 min (Metodă LC B).

Exemplul 199: Preparare de 8-[3-(2-[Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 305, maxim SFC 1) și 8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 304, maxim SFC 2)





Etapa 1: 1-[(4-Metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



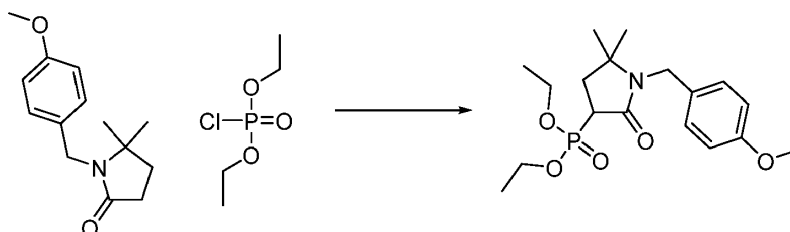
Reacția a fost rulată în două loturi.

Lotul 1: o soluție de 5,5-dimetilpirolidin-2-onă (121 g, 1,0693 mol) în DMF (1,8 L) a fost răcită la 3°C într-o baie de apă cu gheață, apoi s-a adăugat 60% NaH în ulei mineral (64,150 g, 1,6039 mol) în porții în decurs de aproximativ treizeci de minute. Amestecul a fost agitat în baia de apă cu gheață timp de treizeci de minute suplimentare, apoi la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Suspensia albicioasă rezultată a fost din nou răcită la 3°C într-o baie de apă cu gheață, apoi s-a adăugat 1-(clorometil)-4-metoxi-benzen (251,19 g, 1,6039 mol). Baia de apă cu gheață a fost îndepărtat după adăugare și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu grijă cu apă (100 mL) și depozitat într-un congelator peste noapte. Amestecul a fost combinat cu un al doilea lot de material înainte de prelucrare și purificare.

Lotul 2: o soluție de 5,5-dimetilpirolidin-2-onă (484 g, 4,2772 mol) în DMF (7,2 L) a fost răcită la 3°C într-un reactor cu manta de 20 L, apoi s-a adăugat 60 % NaH în ulei mineral (256,61 g, 6,4158 mol) în porții pe o perioadă de patru ore. Amestecul rezultat a fost agitat la 3°C timp de o oră suplimentară, apoi la temperatura camerei timp de două ore. Suspensia rezultată a fost din nou răcită la 3°C, apoi s-a adăugat 1-(clorometil)-4-metoxibenzen (1,0048 kg, 6,4158 mol). Sistemul de răcire a fost deactivat după ce adăugarea a fost completă și suspensia rezultată a fost agitată peste noapte în timp ce a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost stins cu grijă cu apă (500 mL), combinat cu amestecul de reacție din lotul 1, și divizat în două porțiuni egale. Fiecare porțiune a fost procesată după cum urmează: a fost diluată cu clorură de amoniu saturată (10 L), apoi extrasă cu acetat de etil (4 × 2 L). Faza apoasă a fost eliminată, și apoi fazele organice combinate au fost diluate cu hexan (2 L) și extrase cu clorură de amoniu saturată (2 × 2 L), apoi cu apă (2 L). Fazele apoase au fost eliminate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu. Fazele organice combinate din ambele prelucrări au

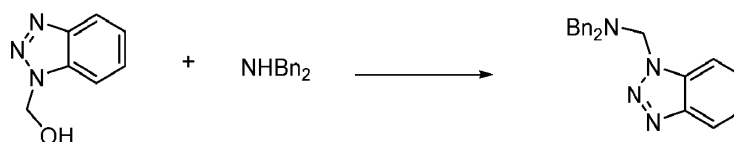
fost concentrate *in vid* pentru a obține 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă brută ca ulei maro (1,5 kg). Un kilogram de produs brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (0 - 100% acetat de etil:hexan) pentru a obține 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă pură (608 g, 58%) ca ulei galben. ESI-MS m/z calc. 233,1416, găsit 234,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,97 min (Metodă LC Q).

Etapă 2: 3-Dietoxifosforil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



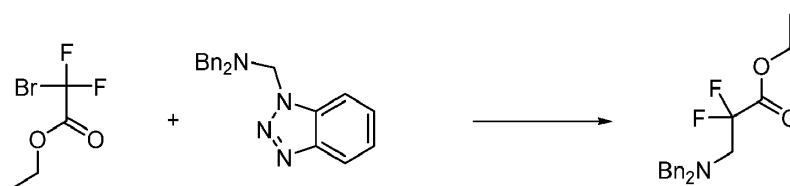
O soluție de diizopropilamină (529,14 g, 732,88 mL, 5,2292 mol) în tetrahidrofuran (3,5 L) a fost răcită la -75°C într-o baie cu acetonă și gheață uscată, apoi s-a adăugat *N*-butyllitium (2,092 L de 2,5 M, 5,2292 mol) într-un flux lent. Temperatura a fost menținută sub -70°C în decursul adăugării. Soluția galbenă rezultată a fost agitată timp de treizeci de minute, apoi s-a adăugat o soluție de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (488 g, 2,0917 mol) în tetrahidrofuran (1,5 L) într-un flux lent și apoi s-a agitat timp de o oră suplimentară. Temperatura nu a fost lăsată să depășească -70°C în decursul adăugării. S-a adăugat 1-[cloro (etoxi)fosforil]oxietan (541,38 g, 451,15 mL, 3,1376 mol) în picătură la amestecul de reacție, asigurând ca temperatura să rămână sub -70°C în decursul adăugării. Amestecul rezultat a fost agitat timp de șaisprezece ore în timp ce a fost lăsat să se dezghețe la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă cu 1M acid clorhidric (3 L) și extrasă cu acetat de etil (2 × 2,4 L). Faza apoasă a fost eliminată și fazele organice combinate au fost extrase cu apă (3 × 2,4 L). Fazele apoase au fost eliminate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu (0 - 100% acetat de etil/hexan) și apoi concentrată *in vid* pentru a obține 3-dietoxifosforil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (677 g, 81%). ESI-MS m/z calc. 369,1705, găsit 370,1 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 4,2 min (Metodă LC Q).

Etapă 3: *N*-(Benzotriazol-1-ilmetil)-*N*-benzil-1-fenil-metanamină



La o soluție de benzotriazol-1-ilmetanol (30 g, 201,14 mmol) în EtOH (600 mL) s-a adăugat *N*-benzil-1-fenil-metanamină (39,680 g, 38,674 mL, 201,14 mmol) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de a fi concentrată *in vid*. Reziduul a fost spălat cu dietil eter (3 × 400 mL) pentru a da *N*-(benzotriazol-1-ilmetil)-*N*-benzil-1-fenil-metanamină (59,83 g, 91%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,67 - 7,23 (m, 14H), 5,47 (s, 2H), 3,79 (s, 4H).

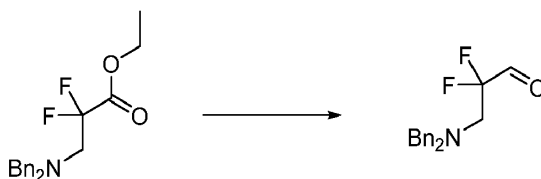
Etapă 4: Etil 3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanoat



La o suspensie de Zn (17,3 g, 2,4253 mL, 264,57 mmol) în THF (175 mL) s-a adăugat TMS-Cl (28,691 g, 33,4 mL, 264,09 mmol) urmat de 2-bromo-2,2-difluoro-acetat de etil (11,850 g, 7,5 mL, 58,380

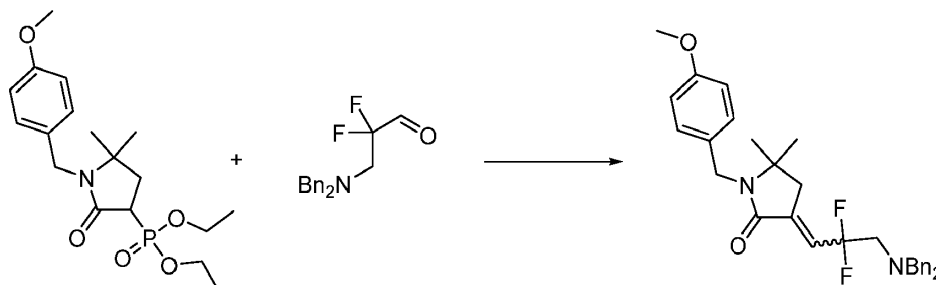
mmol) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată timp de 15 min înainte ca *N*-(benzotriazol-1-ilmetil)-*N*-benzil-1-fenil-metanamina (17,344 g, 52,812 mmol) în THF (100 mL) să fie adăugată la reacție în picătură. Soluția combinată a fost agitată timp de 2 ore înainte de a fi stinsă cu bicarbonat de sodiu (350 mL) și extrasă cu acetat de etil (3 × 500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (750 mL) și uscate pe sulfat de sodiu înainte de a fi concentrate *in vid*. Reziduul organic a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând 0 - 15% dietil eter în hexan pentru a da 3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanoatul de etil (8,98 g, 49%) ca lichid clar. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,29 - 7,22 (m, 6H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,15 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 333,154, găsit 334,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,18 min (Metodă LC P).

Etapă 5: 3-(Dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanal



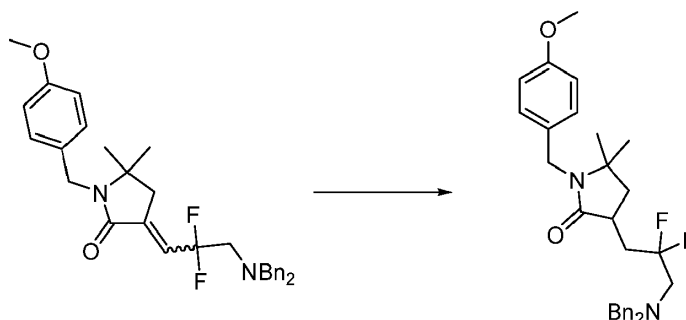
La o soluție de 3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanoat de etil (9,01 g, 27,027 mmol) în DCM anhidru (125 mL) s-a adăugat hidruură de diizobutilaluminu (37,8 mL de 1 M, 37,800 mmol) în picătură la -78°C. Reacția a fost agitată timp de 40 min înainte de a fi stinsă cu acid citric (100 mL) la -78°C. Soluția a fost extrasă cu dietil eter (3 × 200 mL), spălată cu saramură (200 mL) și uscată pe sulfat de sodiu înainte de a fi concentrată *in vid* pentru a da 3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanal (9,54 g, 93%). ESI-MS m/z calc. 289,1278, găsit 290,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,39 minute (Metodă LC P).

Etapă 6: 3-[3-(Dibenzilamino)-2,2-difluoro-propiliden]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



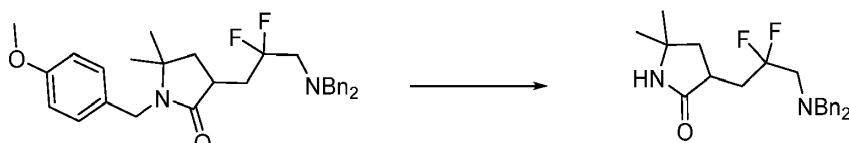
La o soluție de 3-diethoxifosforil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (11,3 g, 33,105 mmol) în ACN (145 mL) s-a adăugat DIEA (5,1 g, 6,8733 mL, 39,461 mmol) și LiCl (1,7 g, 40,100 mmol) la 0°C. Soluția a fost agitată la această temperatură timp de 30 min înainte ca 3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propanal (9,544 g, 32,988 mmol) în ACN (50 mL) să fie adăugată la 0°C. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei pe măsură ce a fost agitat peste noapte. Soluția a fost stinsă cu o soluție saturată de clorură de amoniu (150 mL) și apoi extrasă cu dietil eter (3 × 200 mL) și spălată cu saramură (300 mL) înainte de a fi uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduul a fost purificat utilizând cromatografie pe gel de siliciu eluând 0 - 25% acetat de etil în hexan pentru a da 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propiliden]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (amestec de izomeri E/Z) (8,03 g, 48%), ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,22 (m, 10H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 6,67 - 5,75 (m, 1H), 4,54 - 4,16 (m, 2H), 3,85 - 3,60 (m, 7H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,19 - 2,79 (m, 1H), 2,57 - 2,33 (m, 2H), 1,22 - 0,98 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 504,2588, găsit 505,2 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,02 min, 3,51 min (Metodă LC P).

Etapă 7: 3-[3-(Dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



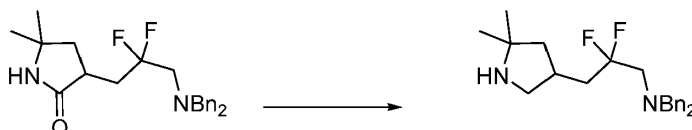
La o soluție de 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propiliden]-1-[(4-metoxifenil) metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (8 g, 15,854 mmol) în etanol (400 mL) s-a adăugat nichel Raney (8 g, 136,30 mmol). Soluția rezultată a fost hidrogenată într-un agitator Parr sub 65 PSI timp de 24 ore, apoi filtrată prin Celite și spălată cu etanol pentru a furniza un produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (încărcată în CH_2Cl_2) (220g SiO_2 , eluând 0 până la 20% acetonă în hexan) pentru a da 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (4,97 g, 56%) ca lichid galben pal. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,29 (m, 10H), 7,22 (d J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 - 3,50 (m, 6H), 2,97 - 2,74 (m, 3H), 2,61 - 2,44 (m, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 506,2745, găsit 507,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 5,75 min (Metodă LC Q).

Etapa 8: 3-[3-(Dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă

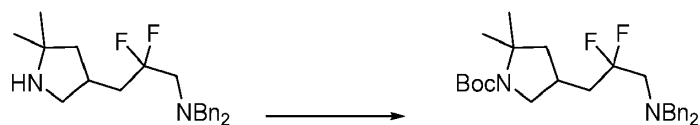


La 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (4,97 g, 8,9271 mmol) într-un vas s-a adăugat TFA (100 mL), apoi vasul a fost etanșat și încălzit la 100°C timp de 11 zile. Toți solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în diclorometan (300 mL), spălat cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu apoasă (3 × 100 mL), uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (încărcată în CH_2Cl_2) (120g SiO_2 , eluând 0 până la 45% acetat de etil în hexan) pentru a da 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (2,28 g, 66%) ca lichid galben pal. ESI-MS m/z calc. 386,217, găsit 387,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,29 min (Metodă LC Q).

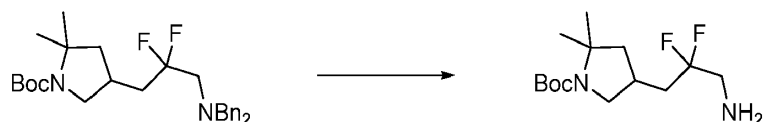
Etapa 9: *N,N*-Dibenzil-3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propan-1-amină



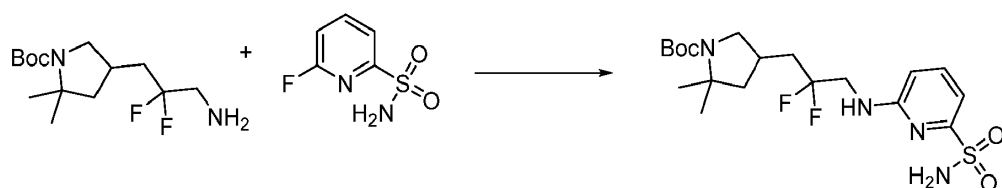
La o soluție agitată de 3-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (2,23 g, 5,7701 mmol) în THF anhidru (100 mL) la 0°C sub azot s-a adăugat încet o soluție de $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (40 mL de 2 M, 80,000 mmol) în THF. După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și stins încet cu 6 M HCl apos (50 mL). S-a adăugat metanol (50 mL) și amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO_3 apoasă saturată (300 mL) și volatilele au fost îndepărtate sub vid. Produsul a fost extras cu acetat de etil (3 × 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (80 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate pentru a da *N,N*-dibenzil-3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propan-1-amină (2,46 g, quant.) ca ulei galben. Produsul a fost preluat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 372,2377, găsit 373,4 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,87 min (Metodă LC Q).

Etape 10: 4-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție agitată de *N,N*-dibenzil-3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propan-1-amină (2,46 g, 5,9437 mmol) în DCM (80 mL) la 0°C s-a adăugat trietilamină (1,0164 g, 1,4 mL, 10,044 mmol), urmată de Boc₂O (1,96 g, 8,9807 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu saramură rece (100 mL) și apoi încălzită la temperatura camerei. Două straturi au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM (2 × 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând gradient 0 - 15% acetat de etil în hexani pentru a da 4-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,79 g, 94%) ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 472,2901, găsit 473,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 7,45 min (Metodă LC Q).

Etape 11: 4-(3-amino-2,2-difluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

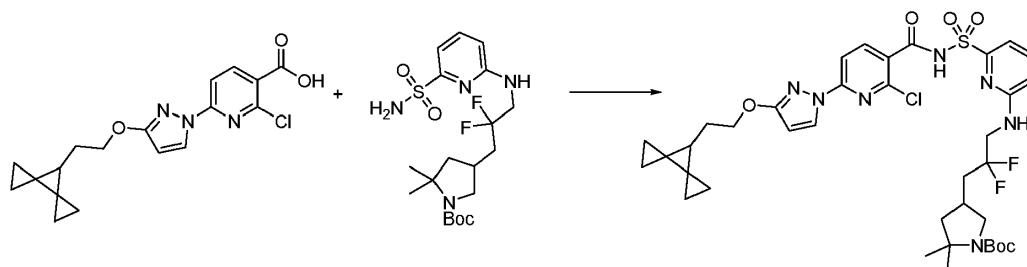
La o soluție agitată de 4-[3-(dibenzilamino)-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,68 g, 5,6706 mmol) în metanol anhidru (60 mL) la temperatura camerei sub azot s-a adăugat paladiu pe carbon (2,1 g, 10 %g/g, 1,9733 mmol), urmat de formiat de amoniu (3,6 g, 57,092 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C timp de 6 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite. Turta de filtru a fost spălată cu metanol (2 × 30 mL), și filtratele combinate au fost concentrate sub vid. Brutul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu utilizând gradient 0 - 10% metanol în diclorometan pentru a da 4-(3-amino-2,2-difluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,34 g, 77%) ca ulei galben. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,87 - 3,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,13 - 2,86 (m, 3H), 2,52 - 2,32 (m, 1H), 2,08 - 1,79 (m, 3H), 1,57 - 1,24 (m, 15H). ESI-MS *m/z* calc. 292,1962, găsit 293,5 (M+1)⁺; Timp de retenție: 3,55 min (Metodă LC Q).

Etape 12: 4-[2,2-difluoro-3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție agitată de 4-(3-amino-2,2-difluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,24 g, 4,2413 mmol) și 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (1,12 g, 6,3934 mmol) în DMSO anhidru (7 mL) la temperatura camerei sub azot s-a adăugat DIEA (1,7020 g, 2,3 mL, 13,169 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 120°C timp de 30 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și saramură (150 mL), și produsul a fost extras cu acetat de etil (3 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Brutul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă utilizând metoda cu gradient de apă-acetonitril (coloavă Varian C₁₈, 50 - 90% acetonitril, 60 mL/min) pentru a da 4-[2,2-difluoro-3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino] propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (574 mg, 29%) ca spumă albă. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 2,83 (q, J = 10,4

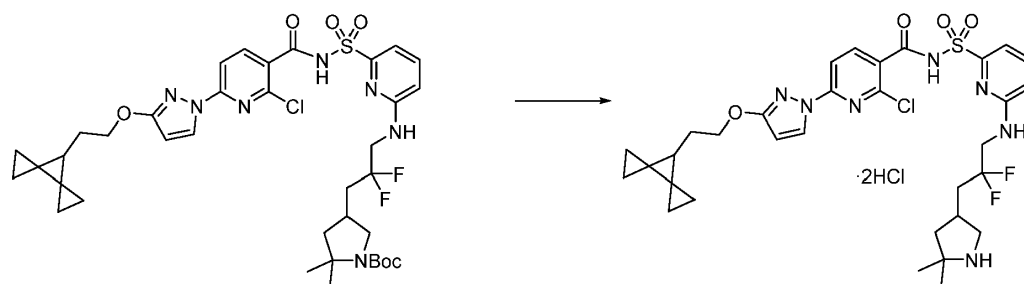
Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,10 - 1,82 (m, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 12H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 448,1956, găsit 449,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,38 min (Metodă LC P).

Etapa 13: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



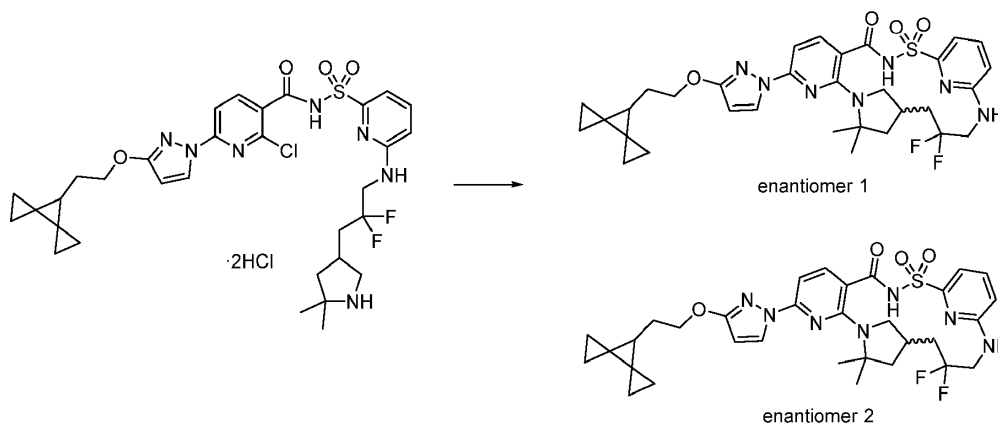
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilic (457 mg, 1,270 mmol) și THF anhidru (8 mL). S-a adăugat CDI (355 mg, 2,189 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 15 ore. Într-un flacon separat de 20 mL, s-a preparat o soluție de 4-[2,2-difluoro-3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (570 mg, 1,271 mmol) în THF anhidru (4 mL) sub atmosferă de azot și aceasta a fost adăugată ulterior prin seringă în soluția de ester activată. S-a adăugat DBU (0,78 mL, 5,216 mmol) prin seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot timp de 5 ore. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (35 mL) și apă (35 mL). S-a adăugat încet HCl (1,5 mL de 6 M, 9,000 mmol) (pH final = 5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (30 mL). Extractele combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După evaporarea solvenților, reziduul a fost dizolvat în DCM și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 80 g) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Produsul a eluat la 45-65% EtOAc. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții evaporati pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil] sulfamoil]-2-piridil]amino]-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (667 mg, 66%) ca rășină incoloră. ESI-MS m/z calc. 789,2887, găsit 790,54 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,51 min (Metodă LC B).

Etapa 14: 2-Cloro-*N*-[[6-[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propil]amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]-2,2-difluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (667 mg, 0,8440 mmol), DCM (8 mL) și HCl (1,25 mL de 4M în dioxan, 5,000 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/hexani și solvenții evaporati. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb frumos. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propil]amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (570 mg, 89%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 689,23627, găsit 690,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,77 min (Metodă LC B).

Etapa 15: 8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetra coza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 305, maxim SFC 1) și 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 304, maxim SFC 2)



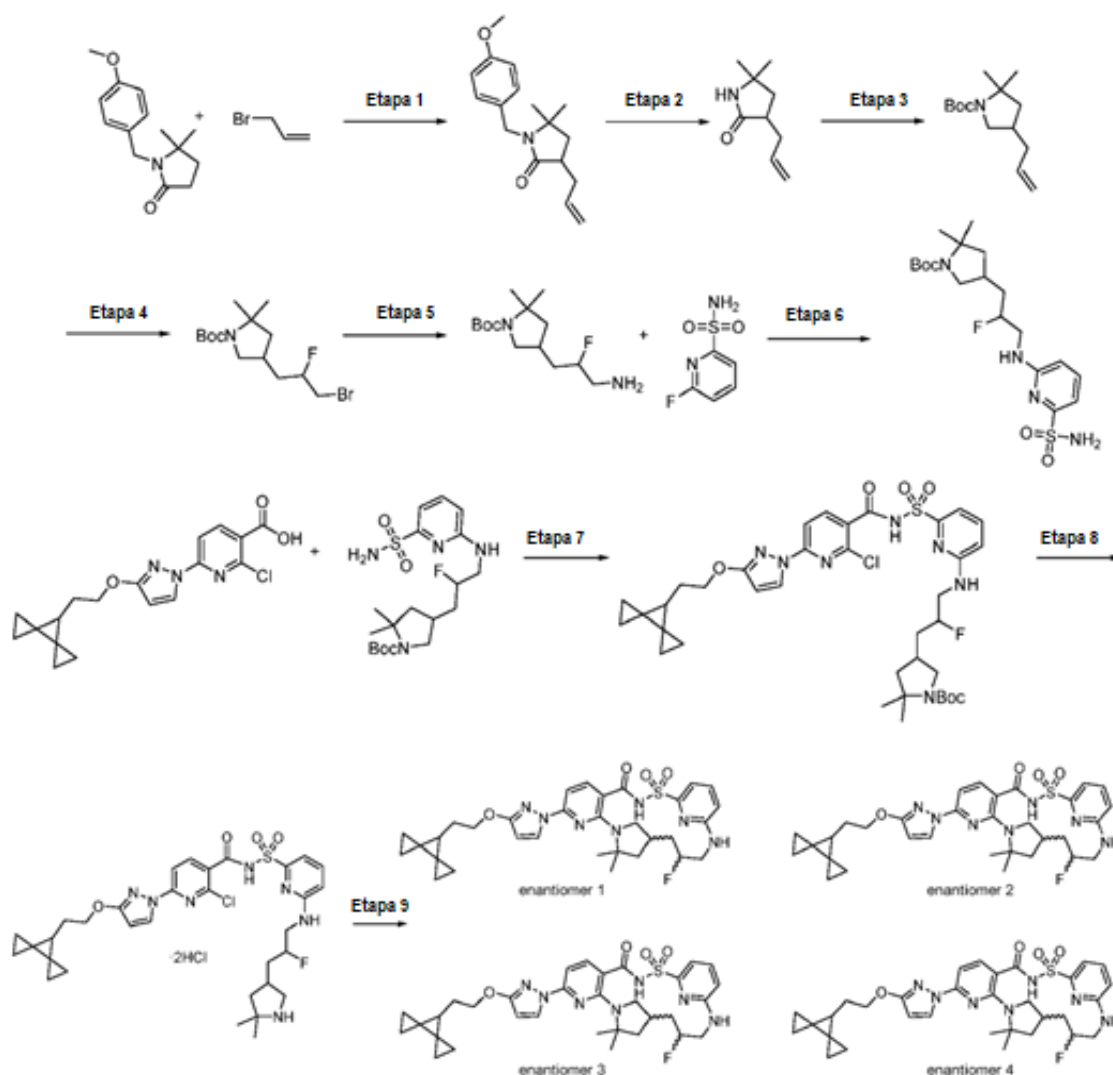
Un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-*N*-[[6-[[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2,2-difluoro-propil] amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (570 mg, 0,7469 mmol), NMP anhidru (24 mL) și K₂CO₃ (766 mg, 5,542 mmol) (325 mesh). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 150°C sub azot timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost turnat în răcită apă (200 mL) și a fost acidulat prin adăugare de HCl (2 mL de 6 M, 12,00 mmol) (spumare slabă). Solidul rezultat a fost filtrat pe o pâlnie Buchner și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat puțin metanol, și soluția tulbure rezultată a fost evaporată. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 40 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Produsul a eluat în jur de 1% metanol. Evaporarea solvenților, urmată de triturare în DCM/hexani și evaporarea solvenților au dat 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă racemică (404 mg, 83%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 653,2596, găsit 654,33 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

Cei doi enantiomeri au fost separați prin SFC chirală utilizând o ChiralPak AS-3 (250 × 21,2 mm), coloană de 5 μ M la 40°C, fază mobilă 24% MeOH (fără modulator), 76% CO₂, debit: 70 mL/min, concentrație: 31 mg/mL în MeOH, volum de injecție: 500 μ L, presiune: 156 bar, lungime de undă: 280 nm. După evaporarea solvenților, fiecare dintre enantiomeri a fost purificat o a doua oară prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 24 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. După evaporarea solvenților, compușii au fost triturați în DCM/hexani. Evaporarea solvenților a dat cei doi enantiomeri ca solid alb.

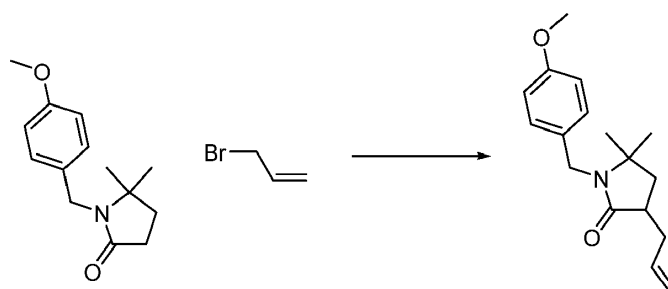
Compusul 305, maxim SFC 1. ee>98%. 8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (174 mg, 70%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 37,1, 12,7 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (larg s, 1H), 3,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 2H), 1,93 (dd, *J* = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 1,82 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,72 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,90 - 0,75 (m, 4H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,39 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 653,2596, găsit 654,33 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

Compusul 304, maxim SFC 2. ee>98%. 8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16,16-difluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (178 mg, 71%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 37,3, 12,4 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,30 (larg s, 1H), 3,12 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 1,82 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,72 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,90 - 0,77 (m, 4H), 0,72 - 0,60 (m, 2H), 0,56 - 0,45 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 653,2596, găsit 654,33 (M+1)⁺; Timp de retenție: 2,34 min (Metodă LC B).

Exemplul 200: Preparare de 8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 309, maxim SFC 1), 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 308, maxim SFC 2), 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 3) (Compusul 307, maxim SFC 3) și 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 4) (Compusul 306, maxim SFC 4)

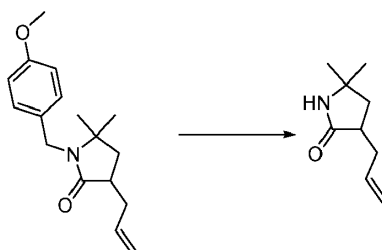


Etapa 1: 3-Alil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



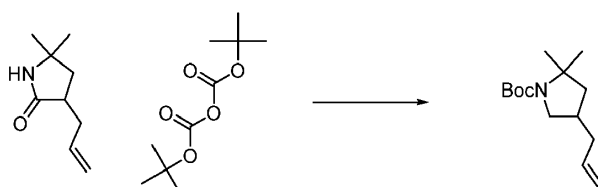
O soluție de diizopropilamină (4,3372 g, 6,0 mL, 42,862 mmol) în tetrahidrofuran (100 mL) a fost răcită la -78°C și s-a adăugat în picătură *N*-butillitiu (17,1 mL de 2,5 M, 42,862 mmol). Soluția a fost agitată timp de treizeci de minute, apoi s-a adăugat o soluție de 1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (10 g, 42,862 mmol) în THF (10 mL) în picătură și apoi s-a agitat timp de o oră. S-a adăugat în picătură 3-bromoprop-1-enă (5,1853 g, 3,71 mL, 42,862 mmol) la amestecul de reacție, s-a agitat timp de o oră la -78°C și apoi a fost lăsat să se încălzească la 0°C în 30 minute. Reacția a fost apoi stinsă cu clorură de amoniu saturată (100 mL) și extrasă cu acetat de etil ($3 \times 50\text{ mL}$). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și purificate prin cromatografie pe gel de siliciu (0 - 20% acetat de etil/hexan) pentru a da 3-alil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (8,75 g, 71%). ESI-MS m/z calc. 273,1729, găsit 274,0 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,97 min (Metodă LC P).

Etapa 2: 3-Alil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă



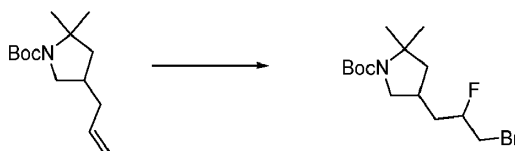
3-Alil-1-[(4-metoxifenil)metil]-5,5-dimetil-pirolidin-2-ona (7,75 g, 28,350 mmol) a fost dizolvată în acetonitril (140 mL) și apă (16 mL), apoi s-a adăugat nitrat de amoniu ceric (64,559 g, 113,40 mmol) în porții la temperatura camerei, și reacția a fost agitată timp de 3 ore. Apoi, a fost stinsă cu saramură (300 mL) și extrasă cu EtOAc (3 × 150 mL). Frațiunile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0 - 100% hexani-acetat de etil pentru a da 3-alil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (3,77 g, 76%). ESI-MS m/z calc. 153,1154, găsit 154,2 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 1,61 min (Metodă LC P).

Etapa 3: 4-alil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 3-alil-5,5-dimetil-pirolidin-2-onă (3,77 g, 24,605 mmol) în THF (25 mL) a fost adăugată în picătură la suspensie de LiAlH_4 (2,8016 g, 3,05 mL, 73,815 mmol) în THF (50 mL) la reflux. Amestecul a fost refluxat timp de 3 ore, răcit la 0°C, și apoi s-a adăugat apă (2,8 mL) foarte încet, urmată de 15% g/g hidroxid de sodiu (2,8 mL) și apă (8,4 mL). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a adăugat Boc_2O (6,4440 g, 6,7832 mL, 29,526 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 16 ore, filtrat și turta de filtru a fost triturată cu THF. Frațiunile organice au fost combinate și evaporate, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0 - 5% acetat de etil în hexan pentru a da 4-alil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *terț*-butil (5,06 g, 77%). ^1H RMN (250 MHz, Cloroform- d) δ 5,93 - 5,58 (m, 1H), 5,15 - 4,89 (m, 2H), 3,82 - 3,48 (m, 1H), 2,90 (q, J = 10,9 Hz, 1H), 2,32 - 1,97 (m, 3H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,50 - 1,25 (m, 16H). ESI-MS m/z calc. 239,1885, găsit 240,3 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,53 min (Metodă LC P).

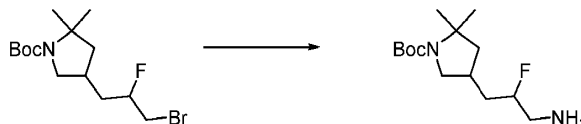
Etapa 4: 4-(3-bromo-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



O soluție de 4-alil-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (500 mg, 1,8801 mmol) și trietilamină trihidrofluorură (710 mg, 1,6296 mmol) în DCM (10 mL) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat NBS (500 mg, 2,8092 mmol). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 4 ore. Amestecul a fost stins cu bicarbonat de sodiu saturat (50 mL), faza apoasă a fost separată și extrasă cu DCM (100 mL). Frațiunile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu și evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând 0 - 10% acetat de etil în hexan pentru a da 4-(3-bromo-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (420 mg, 65%) ca ulei incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 4,87 - 4,42 (m, 1H), 3,86 - 3,54 (m, 1H),

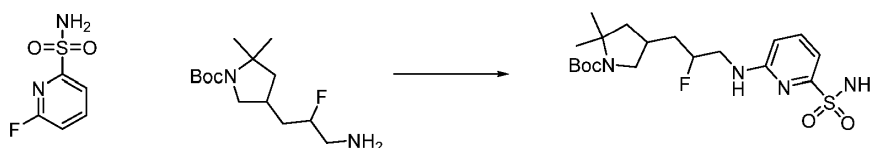
3,55 - 3,22 (m, 2H), 3,07 - 2,75 (m, 1H), 2,56 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 1,71 (m, 3H), 1,71 - 1,57 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 12H), 1,35 - 1,24 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 337,1053, găsit 338,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,59 min (Metodă LC P).

Etapă 5: 4-(3-amino-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



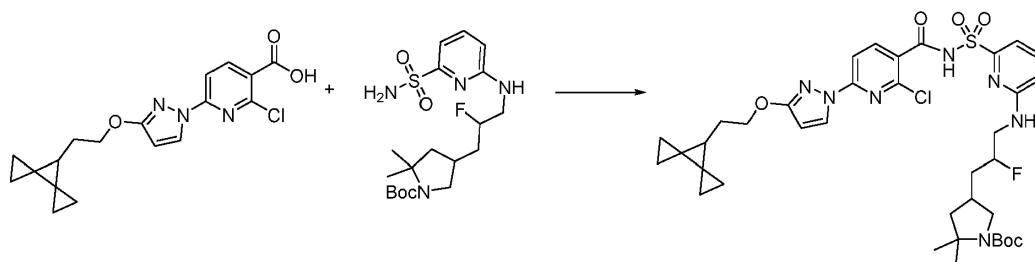
La o soluție de 4-(3-bromo-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,26 g, 6,5477 mmol) în DMF (28 mL) s-a adăugat NaN_3 (0,6 g, 9,1832 mmol) și amestecul a fost agitat la 45°C timp de 18 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (150 mL) urmată de bicarbonat de sodiu saturat (150 mL) și amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 × 200 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (300 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da intermediarul azidă ca ulei maro. La o soluție din acest ulei intermediar de azidă în acetat de etil (30 mL) s-a adăugat oxid monohidrat de platină (0,5 g, 2,2018 mmol). Amestecul a fost hidrogenat într-un agitator Parr la 40 psi timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost concentrat pentru a da 4-(3-amino-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,59 g, 87%) ca ulei de culoare închisă. ESI-MS m/z calc. 274,2057, găsit 275,6 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 3,51 min (Metodă LC Q).

Etapă 6: 4-[2-fluoro-3-[(6-sulfamoi-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



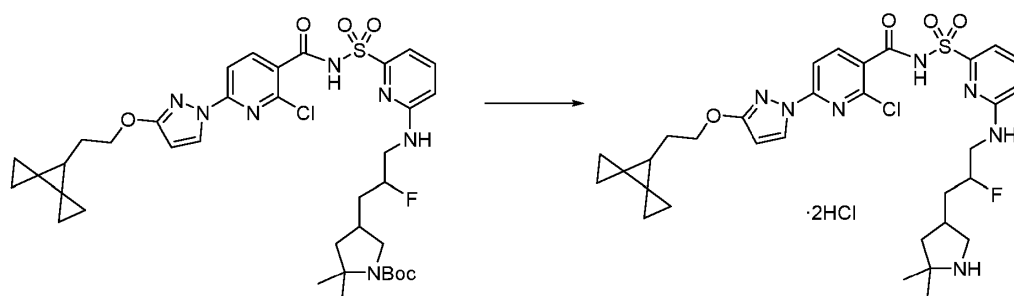
La un amestec de 4-(3-amino-2-fluoro-propil)-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,59 g, 5,6791 mmol) și 6-fluoropiridin-2-sulfonamidă (1,3 g, 7,0103 mmol) în DMSO (10 mL) s-a adăugat DIEA (2,2260 g, 3 mL, 17,223 mmol). Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și amestecul a fost tratat cu apă/saramură (100/100 mL) și acetat de etil (150 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat printr-un strat de celite și concentrat. Reziduul (2,1 g, a fost combinat cu 0,56 g de produs dintr-o reacție anterioară) a fost dizolvat în DMSO (10 mL) și încărcat pe o coloană HPLC prep. (Varian C₁₈ 10 μm 5 × 30cm; debit: 60 mL/min.; fază mobilă A: apă; fază mobilă B: acetonitril; metodă: 40 - 90% B timp de 45 min). Frațiunile pure au fost combinate și concentrate pentru a îndepărta acetonitrilul. Faza apoasă rezultată a fost extrasă cu acetat de etil (2 × 100 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (200 mL), uscat pe sulfat de sodiu și concentrat pentru a da 4-[2-fluoro-3-[(6-sulfamoi-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil (1,5 g, 58%) ca solid alb. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,46 (m, 1H), 3,77 - 3,40 (m, 3H), 2,95 - 2,73 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,57 (m, 3H), 1,54 - 1,29 (m, 12H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 430,205, găsit 431,5 ($M+1$)⁺; Timp de retenție: 2,35 min (Metodă LC R).

Etapă 7: 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoi]-2-piridil]amino]-2-fluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *terț*-butil



Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat sub azot cu acid 2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxylic (573 mg, 1,593 mmol) și THF anhidru (10 mL). S-a adăugat CDI (315 mg, 1,943 mmol) și amestecul a fost agitat sub azot la temperatura camerei timp de 2 ore. Alte 150 mg de CDI au fost adăugate și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore pentru a ajunge la conversia completă. Într-un flacon separat de 20 mL, a fost preparată o soluție de 4-[2-fluoro-3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (693 mg, 1,610 mmol) în THF anhidru (5 mL) sub atmosferă de azot și a fost adăugată ulterior prin seringă în soluție de ester activată. S-a adăugat DBU (0,96 mL, 6,419 mmol) prin seringă și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de azot timp de 5 ore. Solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă și uleiul gros rezultat a fost tratat cu acetat de etil (40 mL) și apă (40 mL). S-a adăugat încet HCl (1,8 mL de 6 M, 10,80 mmol) (pH final = 5) și cele două faze au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL) și uscate pe sulfat de sodiu. După evaporarea solvenților, reziduul (1,34 g) a fost dizolvat în DCM și purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (80 g aur coloană) utilizând un gradient de acetat de etil (0 până la 100% în 30 min) în hexani. Produsul a eluat la 45 - 65% EtOAc. Frațiunile pure au fost combinate și solvenții evaporati pentru a da 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]-2-fluoropropil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilatul de *tert*-butil (804 mg, 65%) ca solid alb spumos. ESI-MS *m/z* calc. 771,2981, găsit 772,39 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 2 diastereomeri vizibil, 1:1, *R*_t = 2,51 și *R*_t = 2,52 min (Metodă LC B). Produsul a fost utilizat în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară.

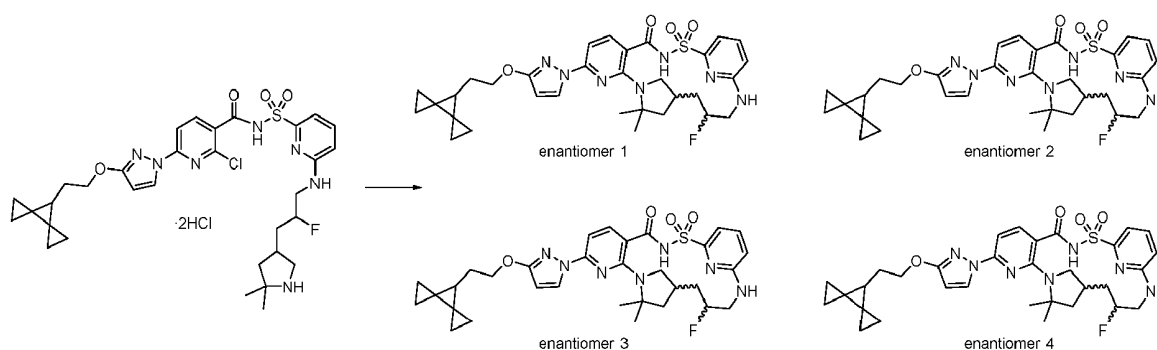
Etapă 8: 2-Cloro-*N*-[[6-[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2-fluoro-propil]amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat)



Un flacon de 100 mL a fost încărcat cu 4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]-2-fluoro-propil]-2,2-dimetil-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (782 mg, 1,013 mmol), DCM (9 mL) și HCl (1,5 mL de 4M în dioxan, 6,000 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de aproape 5 ore. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare sub vid. Reziduul a fost triturat cu DCM/hexani și solvenții evaporati. Operația a fost repetată până când s-a obținut un solid alb frumos. Uscarea sub vid a dat 2-cloro-*N*-[[6-[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2-fluoropropil]amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1] heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (731 mg, 97%) ca solid alb. Produsul a fost utilizat pentru etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 671,24567, găsit 672,44 (*M*+1)⁺; Timp de retenție: 1,75 min (Metodă LC B).

Etapă 9: 8-[3-(2-{Dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2Λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetra coza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (Compusul 309, maxim SFC 1), 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-

pirazol-1-il]-16-fluoro pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetra coza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (Compusul 308, maxim SFC 2), 8-[3-(2-[dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro -12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetra coza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 3) (Compusul 307, maxim SFC 3) și 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10] tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 4) (Compusul 306, maxim SFC 4)



Un balon cu fund rotund de 100 mL echipat cu o bară de agitare magnetică a fost încărcat sub azot cu 2-cloro-*N*-[[6-[[3-(5,5-dimetilpirolidin-3-il)-2-fluoro-propil] amino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-dispiro[2,0,2,1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamidă (sare diclorhidrat) (723 mg, 0,9703 mmol), NMP anhidru (30 mL) și K₂CO₃ (996 mg, 7,207 mmol) (325 mesh). Amestecul a fost agitat viguros într-o baie uscată la 150°C sub azot timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost turnat în apă răcită (300 mL) și a fost acidulat prin adăugare de HCl (2,5 mL de 6 M, 15,00 mmol) (spumare slabă). Solidul rezultat a fost filtrat pe o pâlnie Buchner și uscat scurt în aer. Solidul a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat puțin metanol, și soluția turbure rezultată a fost uscată pe sulfat de sodiu. După concentrare (910 mg de solid brut), soluția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de aur de 80 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% în 30 min) în diclorometan. Produsul a eluat în jur de 2-3% metanol. Evaporarea solvenților, urmată de triturare în DCM/hexani și evaporarea solvenților au dat 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il]etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (467 mg, 76%) (amestec de 4 izomeri) ca un solid alburui. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) s-au observat câțiva diastereomeri δ 12,57 și 12,50 (doi s, total 1H), 8,25 - 8,19 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,11 (m, 2H), 6,98 - 6,74 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 4,6, 2,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 43,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,04 (m, 3H), 3,29 - 2,97 (m, 2H), 2,92 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 2,18 - 1,76 (m, 5H), 1,75 - 1,44 (m, 8H), 0,87 - 0,77 (m, 4H), 0,70 - 0,56 (m, 2H), 0,56 - 0,43 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 635,269, găsit 636,37 (M+1)⁺; Timp de retenție: două maxime vizibile, Rt = 2,32 și Rt = 2,34 min (Metodă LC B).

Cei patru stereoizomeri au fost separați prin SFC chirală în două etape. Moștra a fost mai întâi purificată utilizând o metodă SFC-MS cu fază normală utilizând o coloană LUX-4 (250 × 21,2 mm, dimensiunea particulei de 5 μ m) comercializată de Fenomenex (pn: 00G-4491-P0-AX). Fază mobilă 41% MeOH (fără modifikator), 59% CO₂, 70 mL/min, 31 mg/mL în MeOH, volum de injecție = 500 μ L, temperatura coloanei = 40°C, presiune 178 Bar, lungime de undă 280 nm. Aceasta a separat maximul 1 și maximul 2 de maximele 3 și 4 care au eluat împreună. După evaporarea solvenților, maximele 3 și 4 (216 mg de solid) au fost separate utilizând o coloană chiralPak AS-3 (250 × 21,2 mm), 5 μ m, fază mobilă 28% MeOH (fără modifikator), 72% CO₂, 70 mL/min, 31 mg/mL în MeOH, 500 μ L volum de injecție, presiune 156 bar, lungime de undă 280 nm. După evaporarea solventului, fiecare compus a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (coloană de 12 g) utilizând un gradient de metanol (0 până la 5% timp de 15 min) în diclorometan. Pentru fiecare izomer separat, solvenții au fost evaporati și reziduul a fost triturat în DCM/hexani. Evaporarea solvenților a dat produsele ca solide alburii. Pe baza timpilor de retenție LC, maximul 1/2 și maximul 3/4 formează perechi enantiomerice. Acest lucru a fost confirmat prin amestecarea soluției QC de la maximul 2 cu maximul 3, ceea ce a condus la două maxime

separate. Suprapunerea ^1H RMN a celor 4 izomeri confirmă observația: maximele 1 și 2 au același spectru ^1H RMN, în timp ce spectrul ^1H RMN al maximului 3 este identic cu cel al maximului 4.

Compusul 309, maxim SFC 1. ee>98%. 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 1) (98 mg, 61%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,50 (larg s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,19 - 7,13 (br m, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,83 (br d, 1H), 4,22 (br s, 2H), 4,12 (br s, 1H), 3,26 - 3,02 (br m, 2H), 2,82 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,08 (br s, 1H), 1,98 - 1,44 (m, 12H), 0,89 - 0,75 (m, 4H), 0,72 - 0,60 (m, 2H), 0,55 - 0,43 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,269, găsit 636,37 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,33 min (Metodă LC B).

Compusul 308, maxim SFC 2. ee>98%. 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 2) (98 mg, 61%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (larg s, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,83 (br d, J = 44,5 Hz, 1H), 4,23 (tt, J = 6,8, 2,7 Hz, 2H), 4,13 (br s, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,82 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,08 (br s, 1H), 1,97 - 1,42 (m, 12H), 0,90 - 0,76 (m, 4H), 0,73 - 0,57 (m, 2H), 0,56 - 0,41 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,269, găsit 636,33 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,33 min (Metodă LC B).

Compusul 307, maxim SFC. ee>98%. 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 3) (90 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (larg d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 42,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 3H), 3,36 (m, 1H suprapus cu apă), 3,01 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,31 (larg s, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 5H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 4H), 0,68 - 0,59 (m, 2H), 0,55 - 0,41 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,269, găsit 636,37 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC B).

Compusul 306, maxim SFC 4. ee>98%. 8-[3-(2-{dispiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-16-fluoro-12,12-dimetil-2 λ^6 -tia-3,9,11,18,23-pentaaza tetraciclo[17,3,1,111,14,05,10]tetracoza-1(22),5,7,9,19(23),20-hexan-2,2,4-trionă (enantiomer 4) (74 mg, 46%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (larg d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 10,6, 8,4 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 43,5 Hz, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 3H), 3,35 - 3,24 (m, 1H suprapus cu apă), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,63 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,31 (br s, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 5H), 1,67 - 1,59 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,91 - 0,76 (m, 4H), 0,67 - 0,60 (m, 2H), 0,54 - 0,41 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 635,269, găsit 636,33 (M+1) $^+$; Timp de retenție: 2,3 min (Metodă LC B).

Teste de bioactivitate

Soluții

Mediul de bază (ADF+++) a constat din DMEM/F12 Ham avansat, 2 mM Glutamax, 10 mM HEPES, 1 μ /ml penicilină/streptomycină.

Mediul de întreținere enteroid intestinal (IEMM) a constat din ADF+++ , supliment 1x B27, supliment 1x N2, 1,25 mM N-acetil cisteină, 10 mM nicotinamidă, 50 ng/mL hEGF, 10 nM gastrin, 1 μ g/mL hR-spondin-1, 100 ng/mL hNoggin, inhibitor TGF- β de tip 1 A-83-01, 100 μ g/mL primocin, 10 μ M inhibitor P38 MAPK SB202190.

Tamponul de baie 1 a constat din 1 mM MgCl_2 , 160 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM glucoză, 2 mM CaCl_2 .

Tamponul fără clorură a constat din 1 mM gluconat de magneziu, 2 mM gluconat de calciu, 4,5 mM gluconat de potasiu, 160 mM gluconat de sodiu, 10 mM HEPES, 10 mM glucoză.

Soluția de colorant de baie 1 a constat din tamponul de baie 1, 0,04% F127 pluronic, 20 μ M oxonol de metil, 30 μ M CaCCinh-A01, 30 μ M albastru azuriu Chicago.

Soluția de colorant fără clorură a constat din tampon fără clorură, 0,04% F127 pluronic, 20 μ M oxonol de metil, 30 μ M CaCCinh-A01, 30 μ M albastru azuriu Chicago.

Soluția de stimulare a colorantului fără clorură a constat din soluție de colorant fără clorură, 10 μ M forskolină, 100 μ M IBMX, și 300 nM Compus III.

Cultură celulară

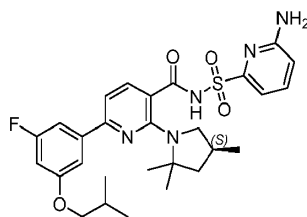
Celulele enteroide epiteliale ale intestinului uman au fost obținute de la Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, Utrecht, Olanda și au fost expandate în flacoane T cum s-a descris anterior (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S și M Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. Iulie 2013;19(7):939-45.).

Recoltarea și însămânțarea celulelor enteroide

Celule au fost recuperate în soluție de recuperare celulară, colectate prin centrifugare la 650 rpm timp de 5 min la 4°C, resuspendate în TryPLE și incubate timp de 5 min la 37°C. Celulele au fost apoi colectate prin centrifugare la 650 rpm timp de 5 min la 4°C și resuspendate în IEMM conținând 10 μ M inhibitor ROCK (RI) (trans-4-[(1R)-1-aminoetil]-N-4-piridinilciclohexancarboxamidă). Suspensia de celule a fost trecută printr-un filtru celular de 40 μ m și resuspendată la 1×10^6 celule/mL în IEMM conținând 10 μ M RI. Celulele au fost însămânțate la 5000 celule/godeu în plăci multi-godeu și incubate peste noapte la 37°C, 95% umiditate și 5% CO₂ înainte de test.

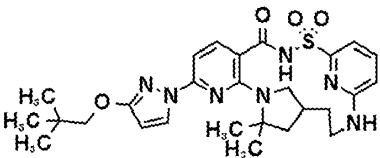
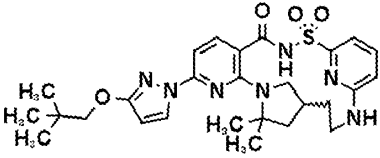
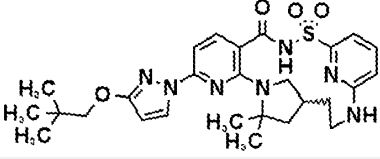
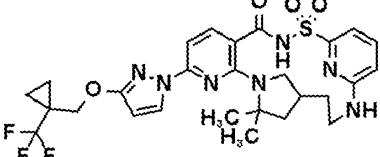
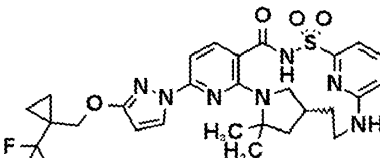
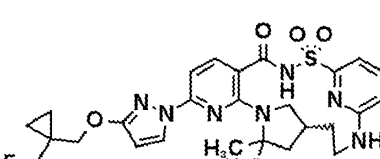
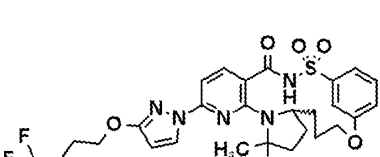
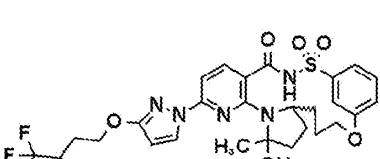
Test de colorare potențială a membranei

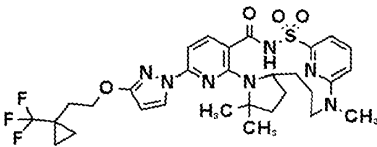
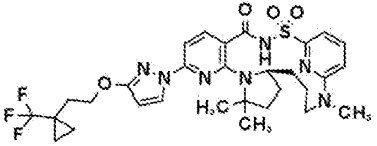
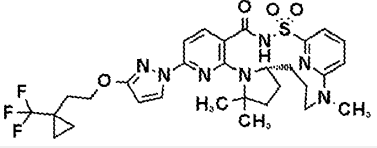
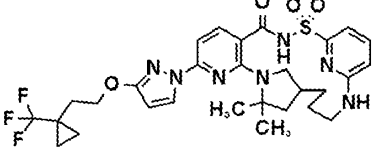
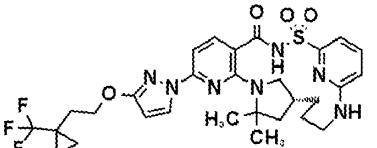
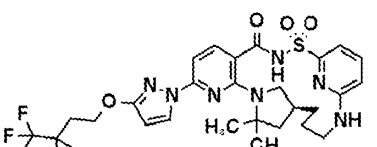
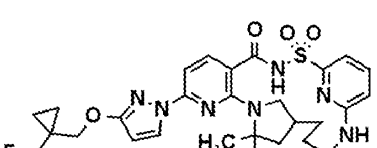
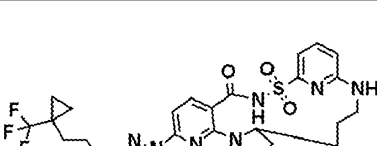
Celulele enteroide au fost incubate cu compus de testat în IEMM timp de 18-24 ore la 37°C, 95% umiditate și 5% CO₂. După incubările cu compus, a fost efectuat un test de colorare potențială a membranei utilizând o FLIPR Tetra pentru a măsura direct potența și eficacitatea compusului de testat asupra transportului de clorură mediat de CFTR după adăugarea acută a 10 μ M forskolină și 300 nM Compus III. Pe scurt, celulele au fost spălate de 5 ori în tampon de baie 1. S-a adăugat soluție de colorant de baie 1 și celulele au fost incubate timp de 25 min la temperatura camerei. După incubarea colorantului, celulele au fost spălate de 3 ori în soluție de colorant fără clorură. Transportul de clorură a fost inițiat prin adăugarea de soluție de stimulare a colorantului fără clorură și semnalul fluorescent a fost citit timp de 15 min. Transportul de clorură mediat de CFTR pentru fiecare afecțiune a fost determinat din AUC a răspunsului fluorescent la stimularea acută cu forskolină și 300 nM Compus III. Transportul de clorură a fost apoi exprimat ca procentaj al transportului de clorură după tratamentul cu controlul triplei combinații de 3 μ M de Compus A, 3 μ M de Compus II și 300 nM Compus III acut (% activitate). Compusul A este:

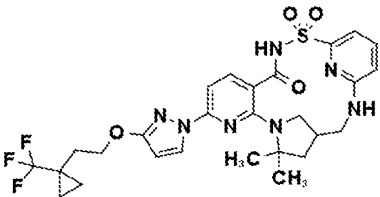
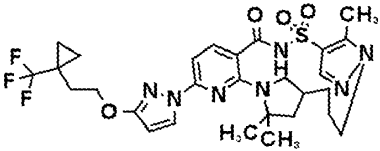
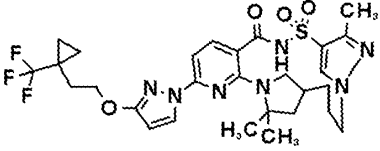
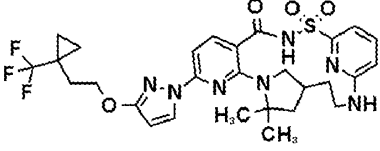
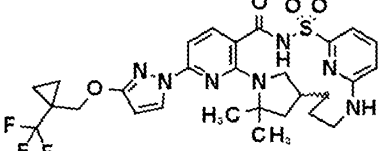
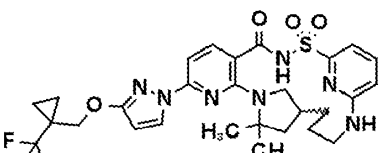
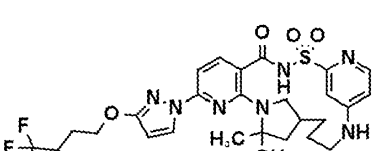
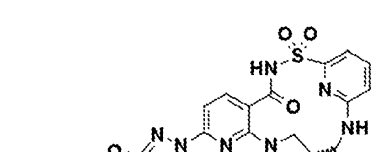


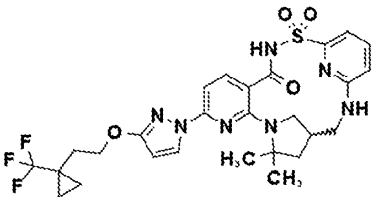
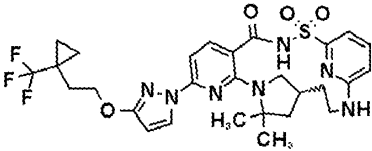
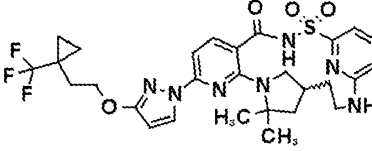
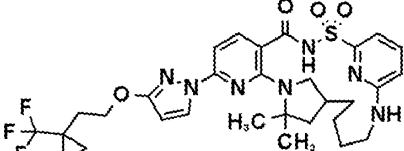
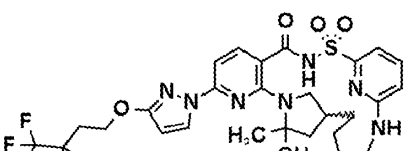
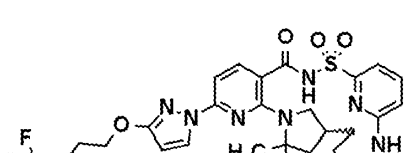
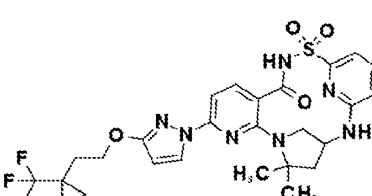
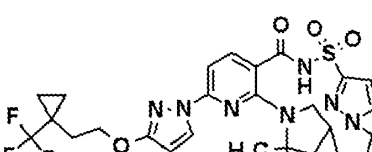
Tabelul 5 reflectă rezultatele testelor de bioactivitate pentru compușii exemplificativi ai invenției (Activitate max: +++ este >60%; ++ este 30-60%; + este <30%. EC50: +++ este <1 μ M; ++ este 1-3 μ M; + este >3 μ M; și ND este „nedeterminat”).

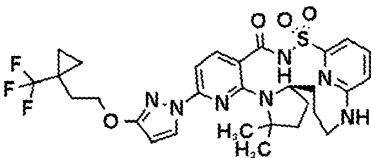
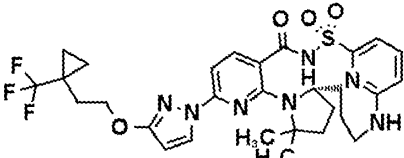
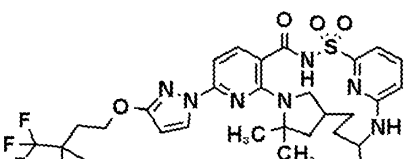
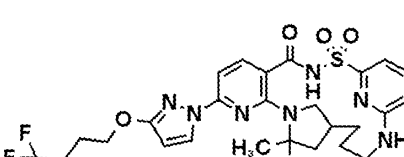
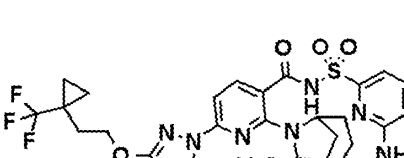
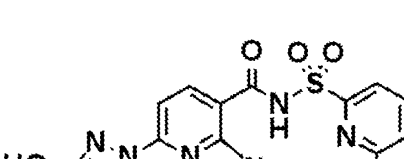
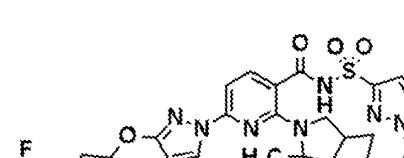
Tabelul 5:

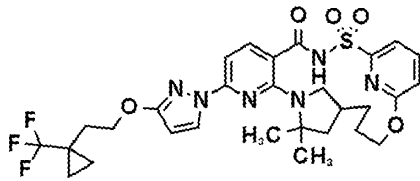
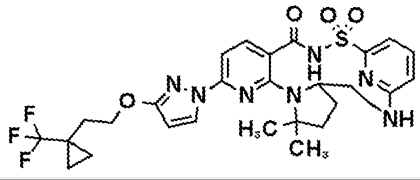
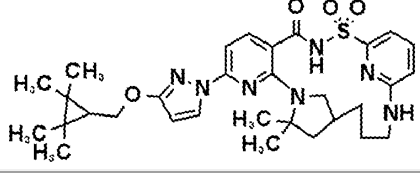
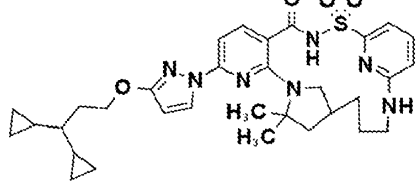
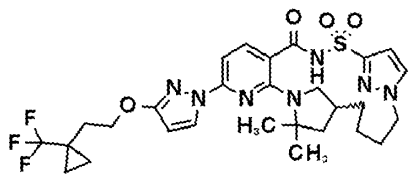
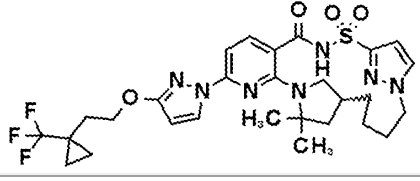
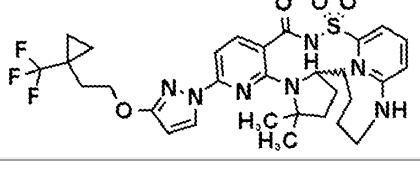
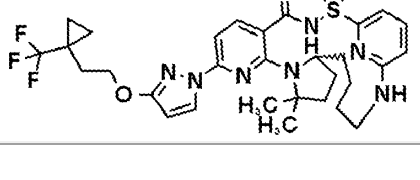
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
1		+++	+++
2		+++	++
3		+++	+++
4		+++	+++
5		+++	+++
6		+++	+++
7		++	+++
8		+	+

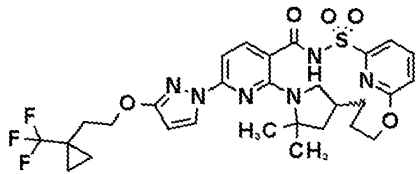
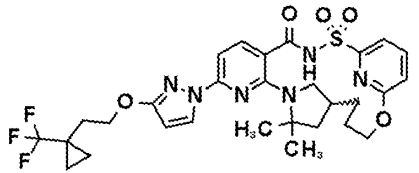
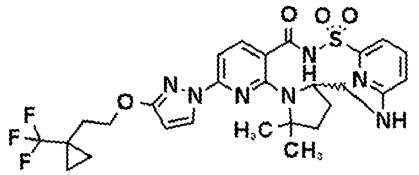
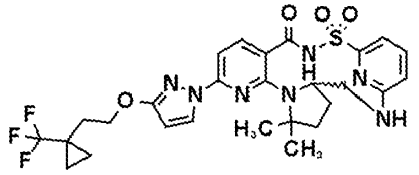
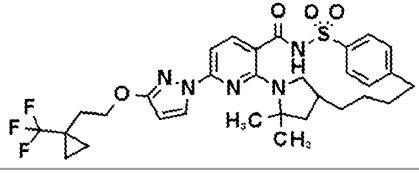
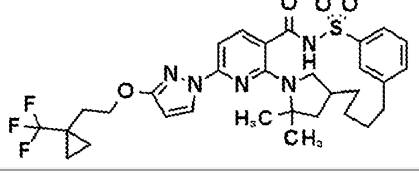
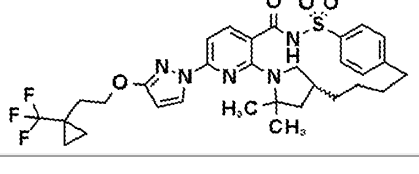
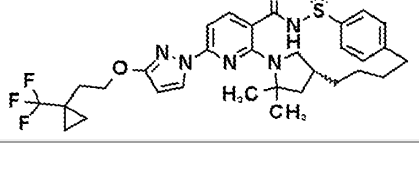
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
9		++	+++
10		+	+
11		+++	+++
12		+++	+++
13		+	++
14		+++	+++
15		+++	+++
16		++	+++

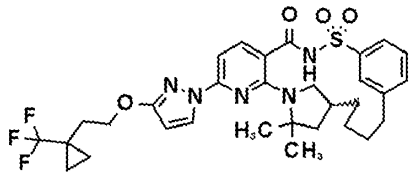
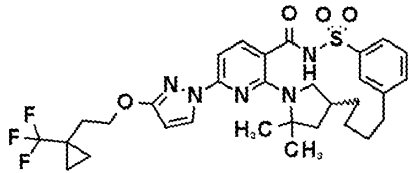
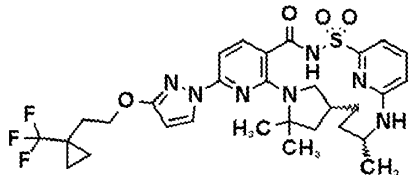
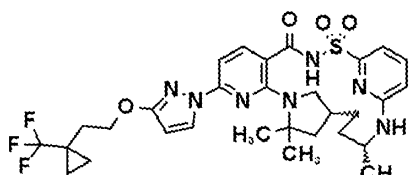
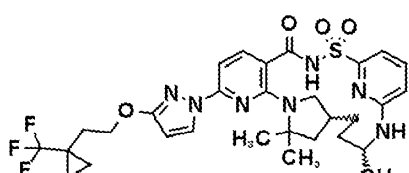
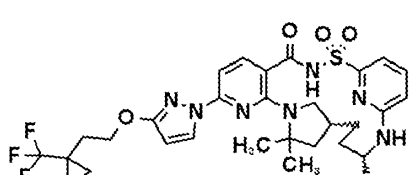
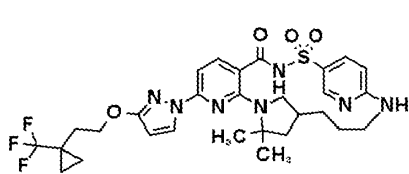
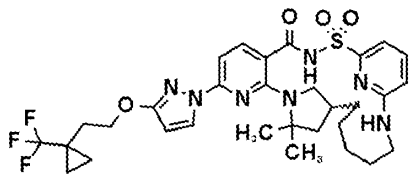
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
17		++	++
18		++	+++
19		++	++
20		+++	+++
21		++	+
22		+++	+++
23		+	+
24		+	+

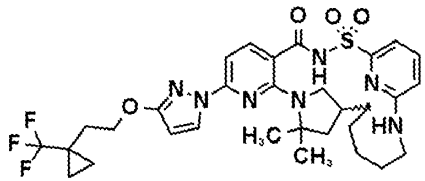
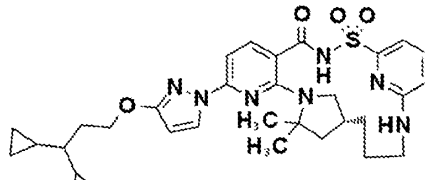
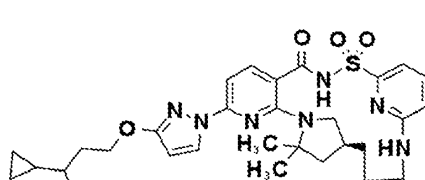
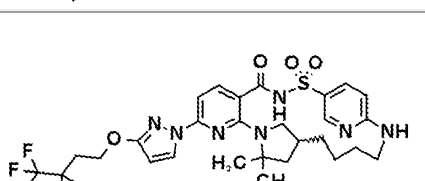
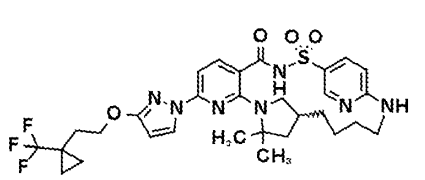
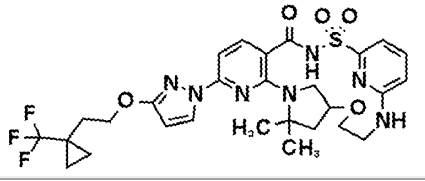
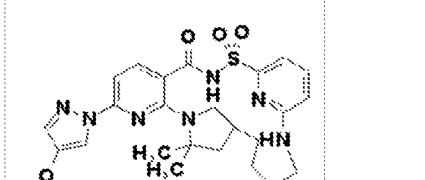
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
25		++	+++
26		+++	+++
27		+++	+++
28		++	+++
29		++	+++
30		+++	+++
31		+	+
32		+++	+++

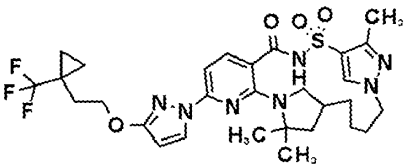
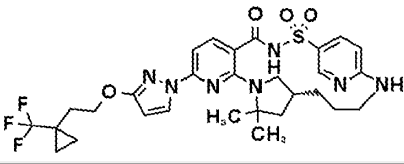
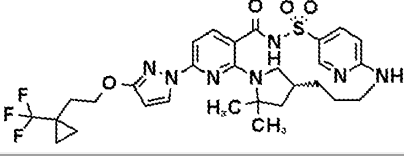
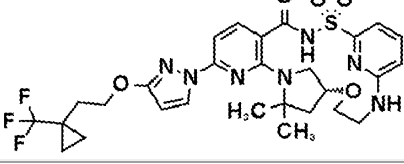
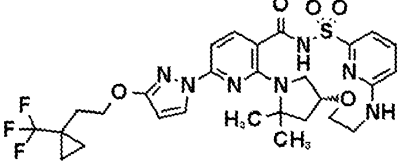
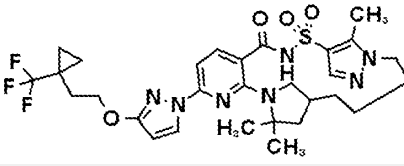
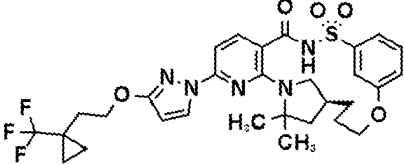
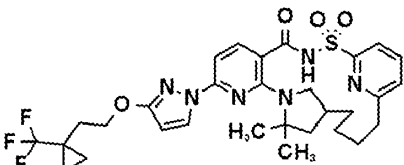
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
33		+	+
34		+++	+++
35		+++	+++
36		+++	+++
37		+	+++
38		++	+
39		+++	++

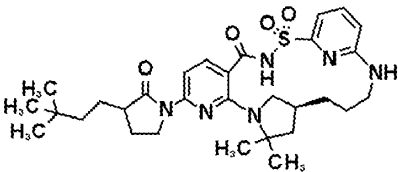
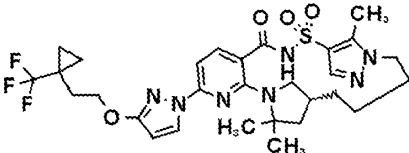
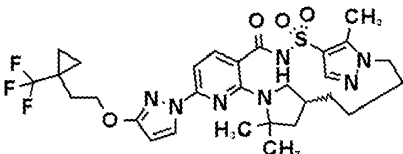
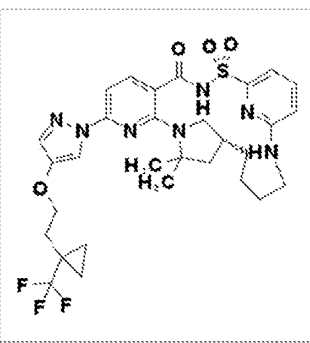
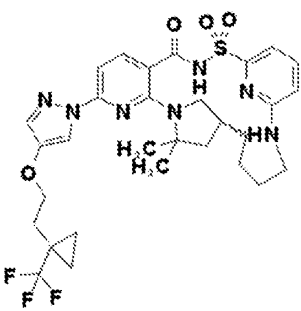
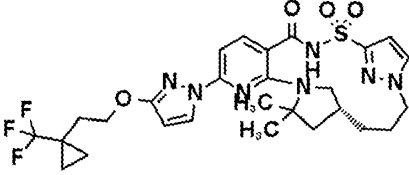
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
40		++	+++
41		+	+
42		+++	+++
43		+++	+++
44		++	+
45		+++	+++
46		+	+
47		+++	+++

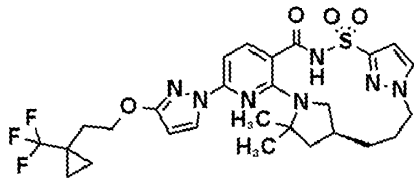
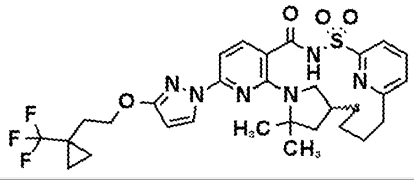
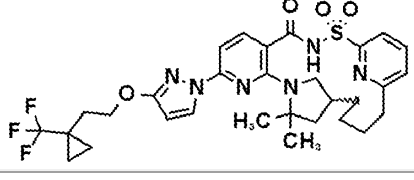
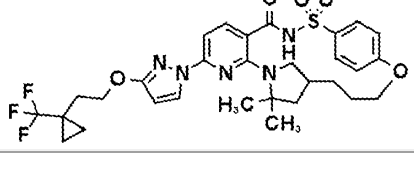
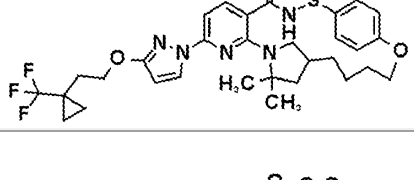
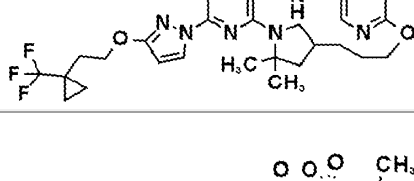
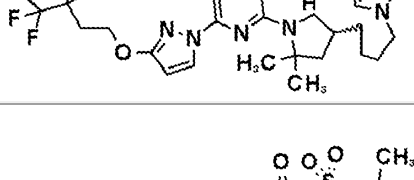
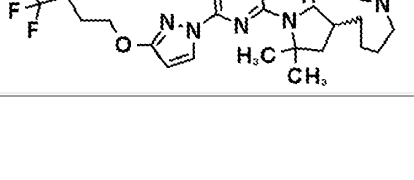
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
48		+	+
49		+++	+++
50		+	+
51		+	+
52		++	+++
53		+++	+++
54		++	++
55		+++	+++

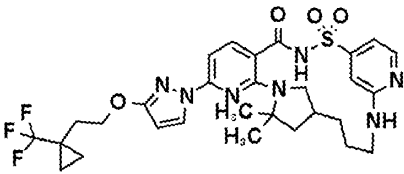
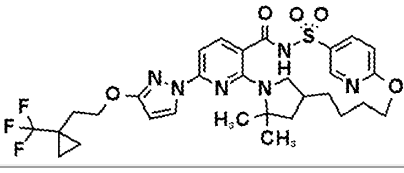
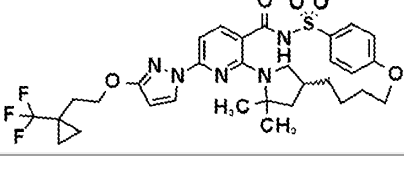
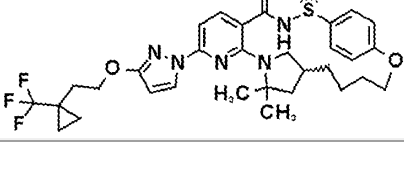
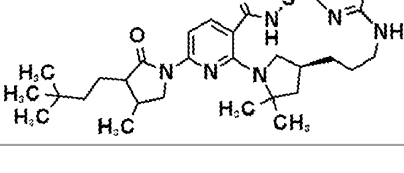
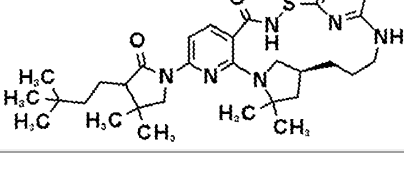
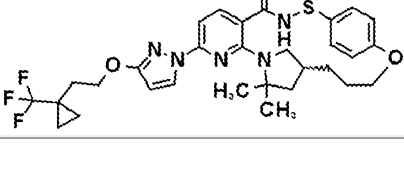
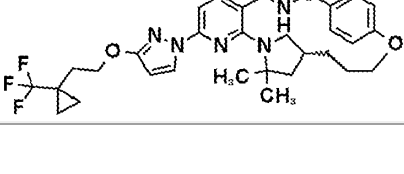
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
56		+	+++
57		++	+++
58		+	+++
59		+++	+++
60		+++	+++
61		+++	+++
62		+++	+++
63		+++	+++

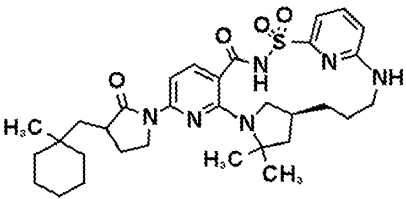
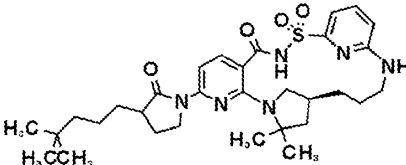
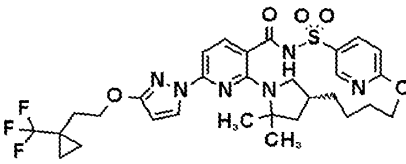
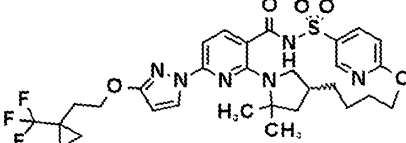
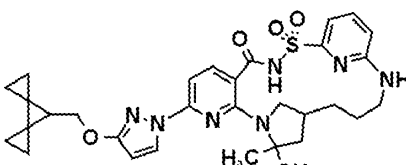
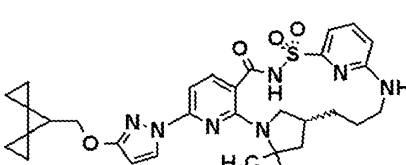
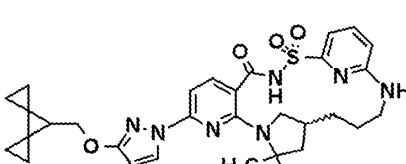
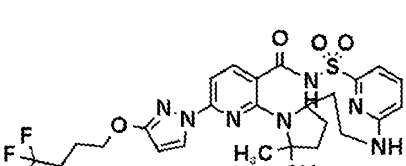
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
64		++	+++
65		++	+++
66		+++	+++
67		+++	+++
68		++	+++
69		+++	+++
70		++	+++

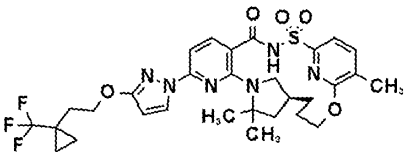
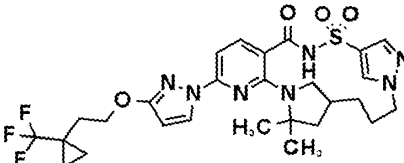
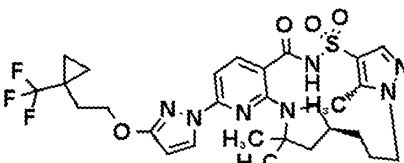
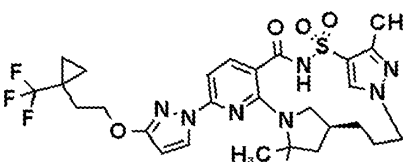
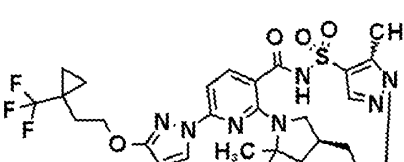
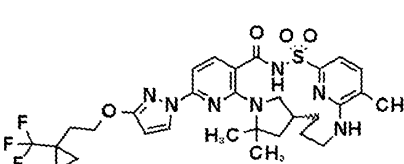
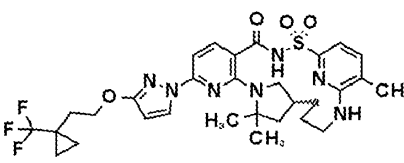
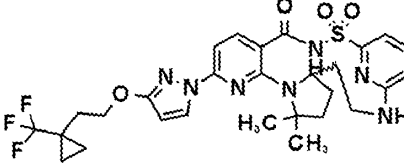
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
71		+	+
72		+	+
73		+++	+++
74		+	++
75		+++	+++
76		ND	ND
77		+++	+++
78		+++	+++

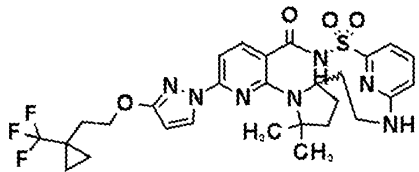
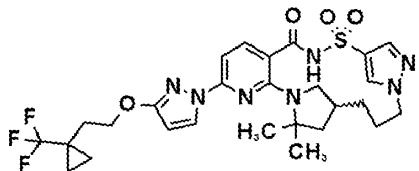
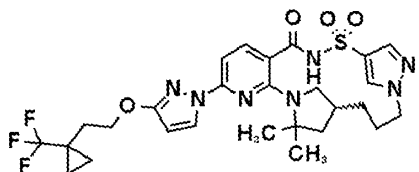
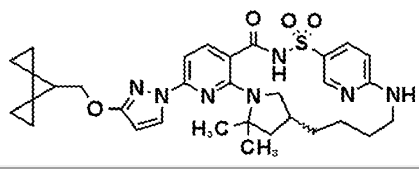
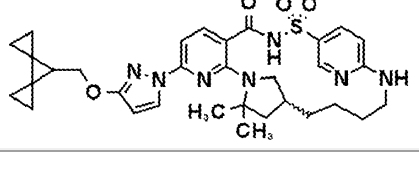
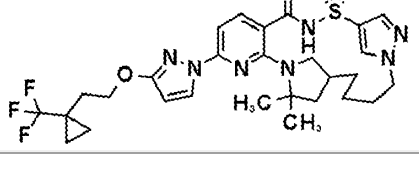
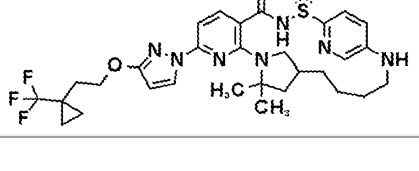
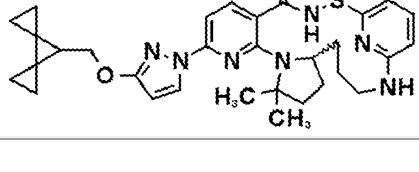
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
79		++	+++
80		+	+
81		++	+++
82		+	+
83		++	+++
84		+	+

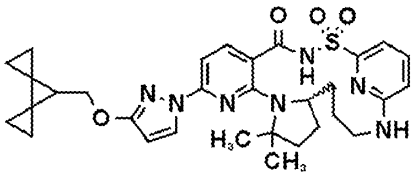
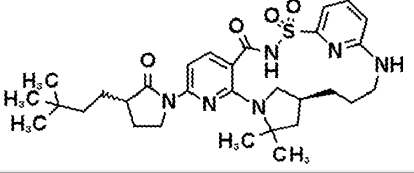
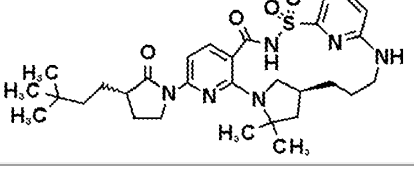
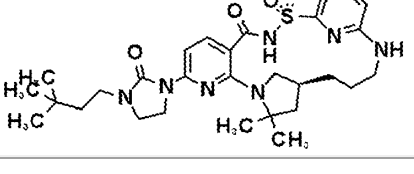
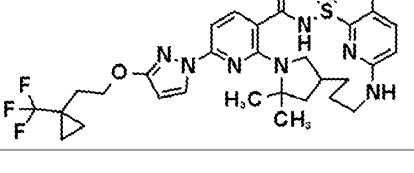
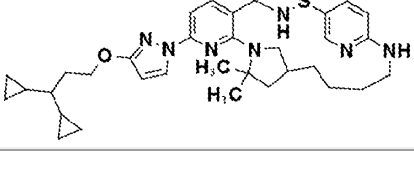
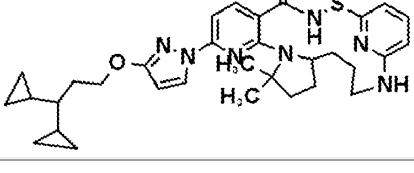
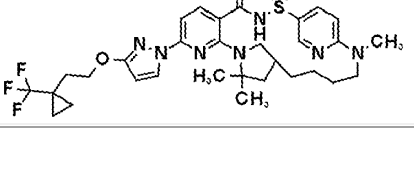
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
85		+++	+++
86		+	+
87		+++	+++
88		++	+++
89		++	+++
90		++	+++
91		+	+
92		++	+++

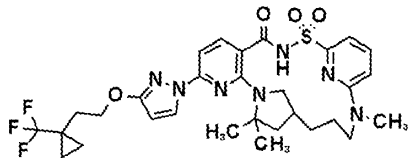
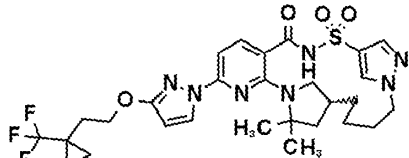
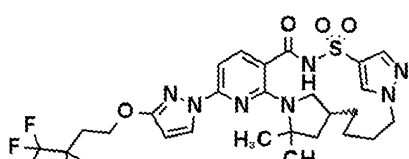
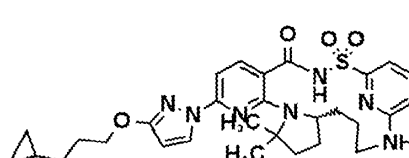
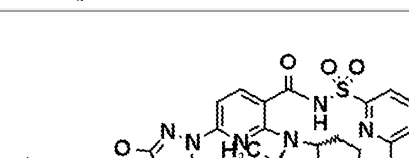
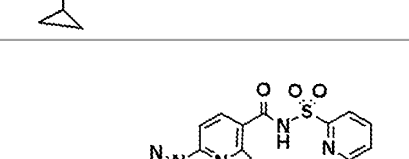
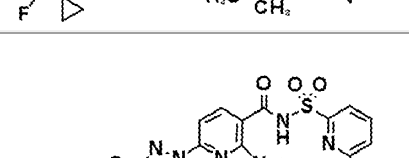
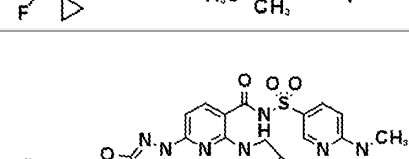
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
93		+++	+++
94		+	+
95		++	+++
96		+	+
97		+++	+++
98		++	+++
99		+++	+++
100		+	+

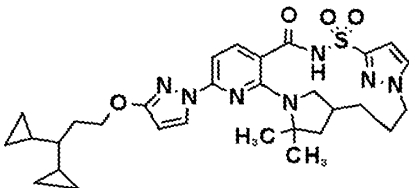
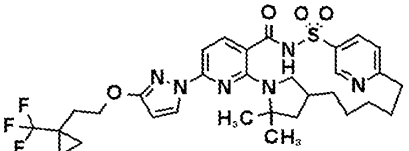
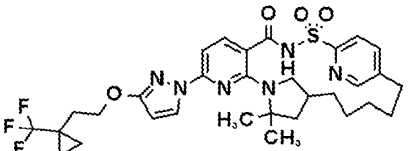
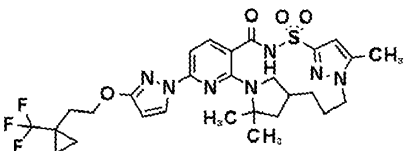
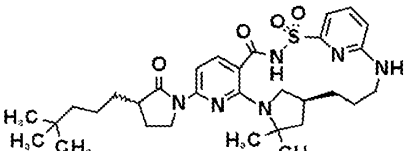
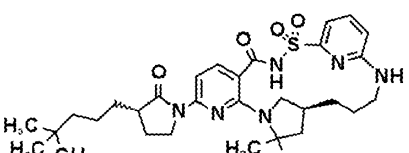
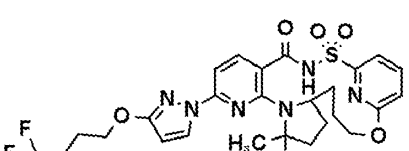
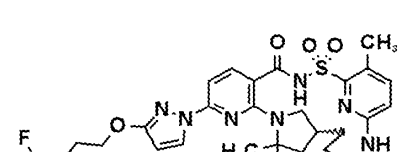
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
101		++	+++
102		+++	+++
103		++	+++
104		+	+
105		+++	+++
106		+++	+++
107		+++	+++
108		++	+++

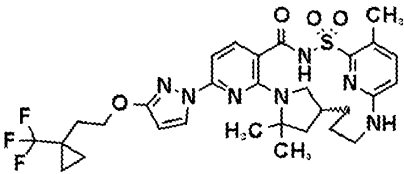
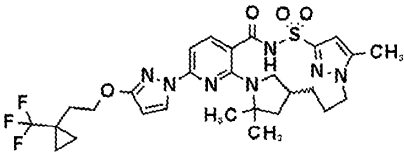
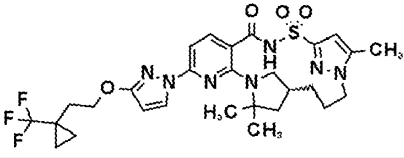
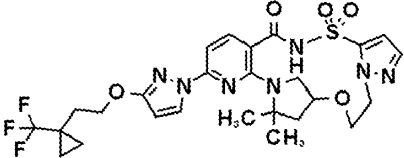
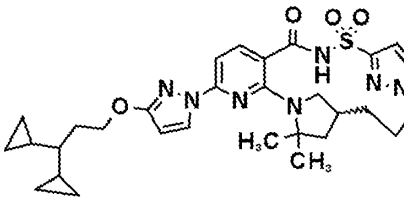
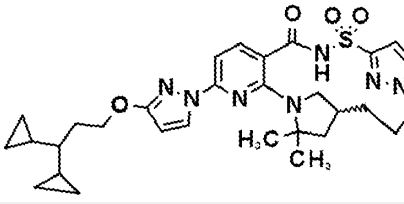
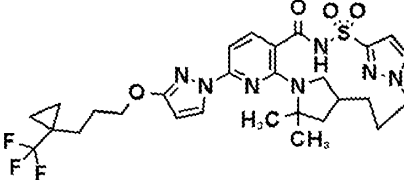
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
109		++	+++
110		++	+++
111		+++	+++
112		++	+++
113		++	++
114		+	+
115		+++	+++
116		++	+++

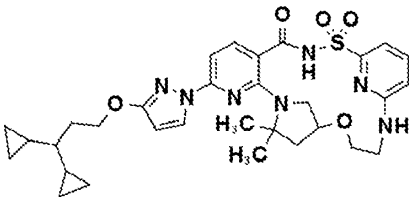
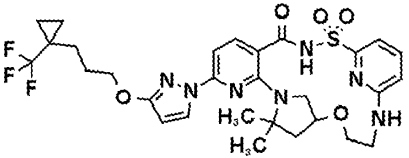
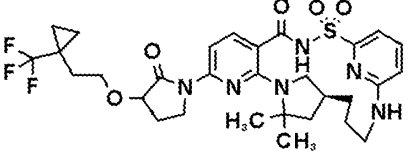
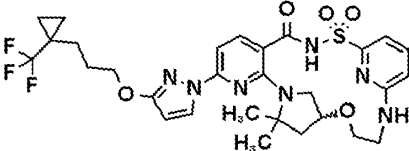
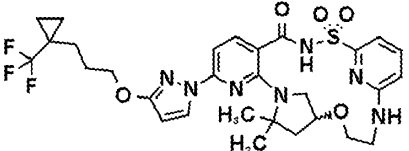
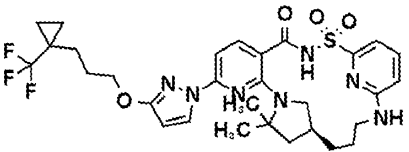
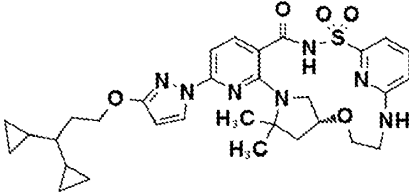
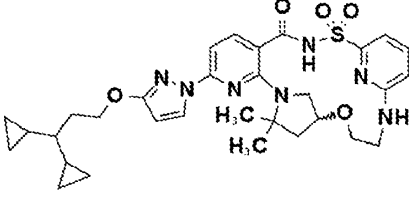
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
117		++	+++
118		+	++
119		+++	+++
120		++	+++
121		+++	+++
122		++	+++
123		+++	+++
124		+++	+++

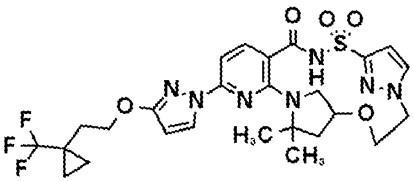
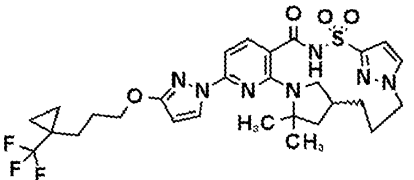
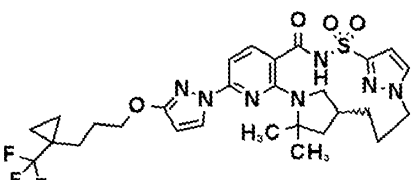
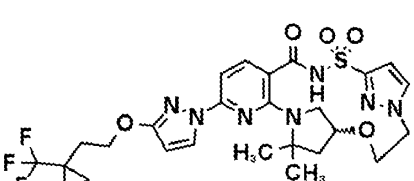
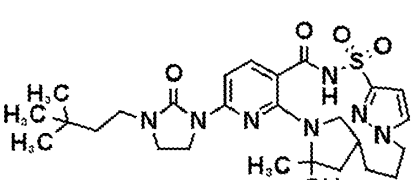
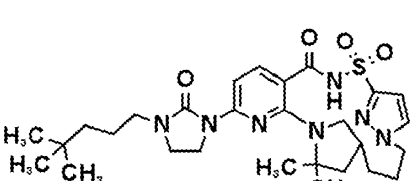
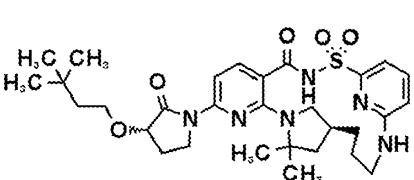
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
125		+	+++
126		++	+++
127		+++	+++
128		+++	+++
129		+++	+++
130		+++	+++
131		++	+++
132		++	+++

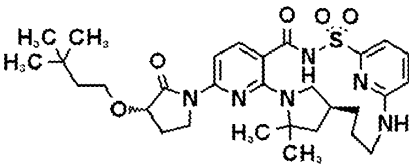
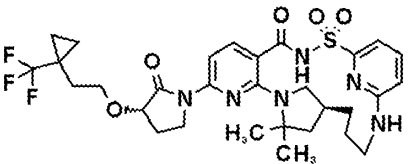
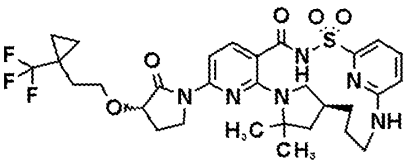
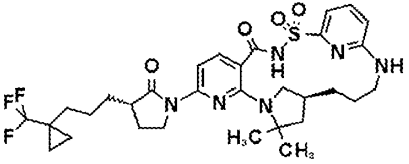
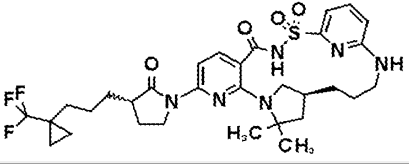
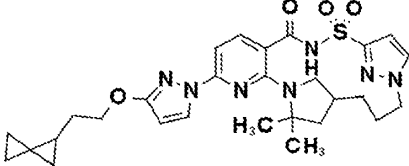
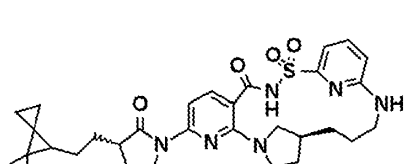
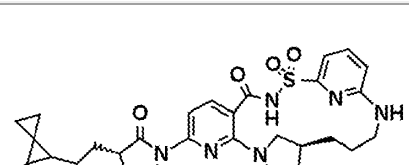
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
133		+++	+++
134		+	+++
135		+++	+++
136		+++	+++
137		+	+
138		+	+
139		+++	+++
140		++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
141		+++	+++
142		+	+++
143		+	++
144		++	+++
145		+++	+++
146		+++	+++
147		++	+++
148		+	+

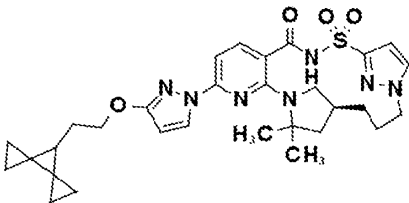
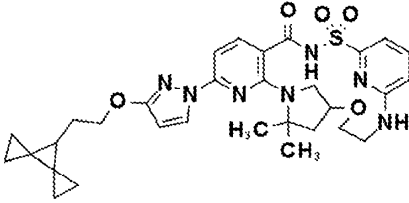
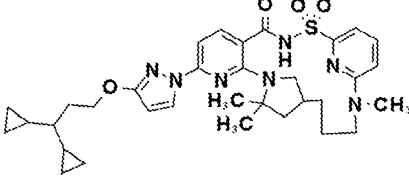
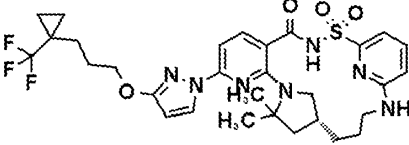
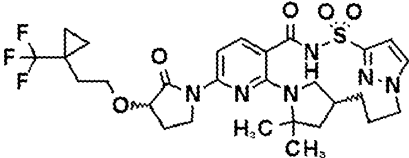
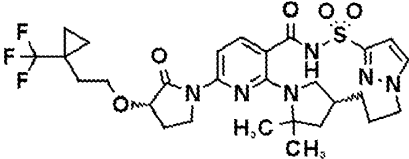
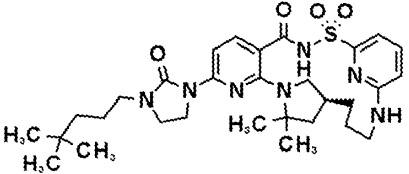
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
149		+++	+++
150		+	++
151		+++	+++
152		+	+
153		+	+
154		+++	+++
155		+++	+++

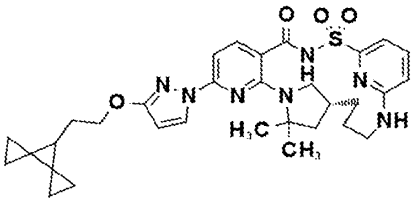
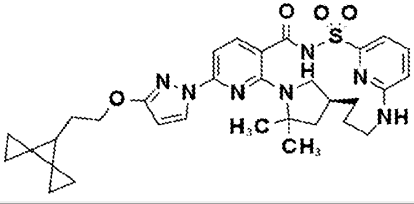
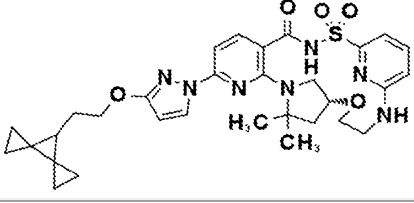
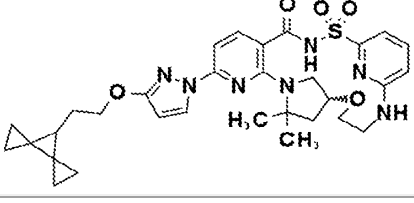
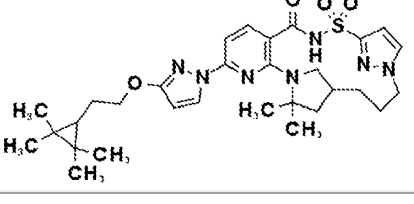
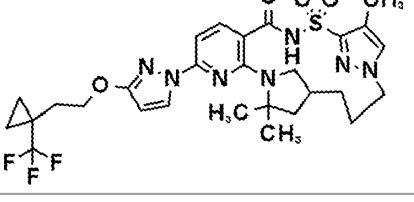
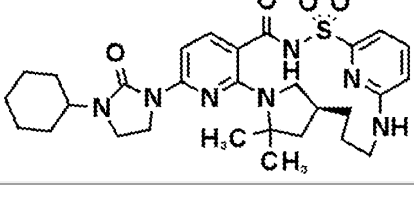
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
156		+++	+++
157		+++	+++
158		+++	+++
159		+	+
160		+++	+++
161		+++	+++
162		++	++
163		++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
164		++	++
165		+	+
166		+++	+++
167		++	+++
168		+	+
169		++	+++
170		++	+++

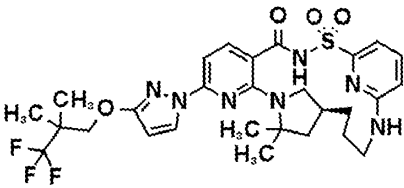
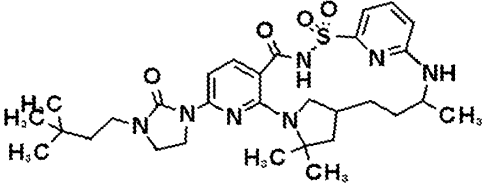
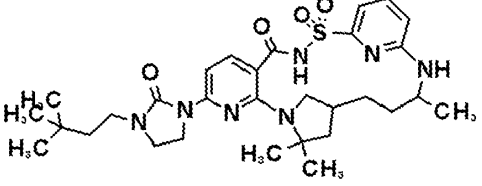
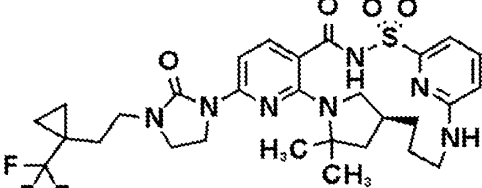
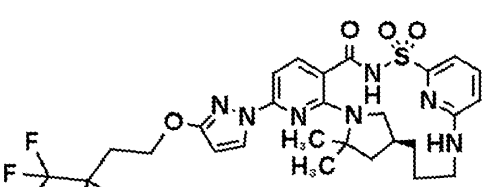
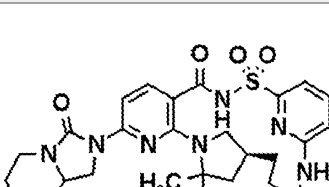
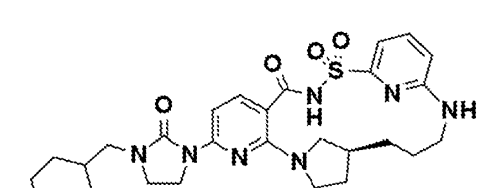
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
171		+++	+++
172		++	+++
173		+++	+++
174		+++	+++
175		+++	+++
176		+++	+++
177		++	+++
178		+++	+++

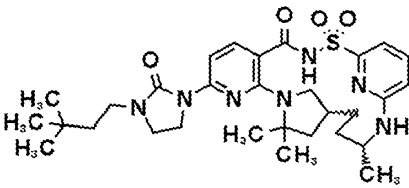
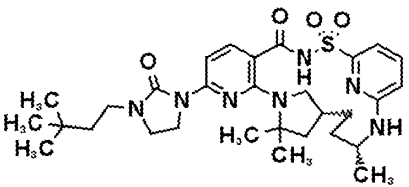
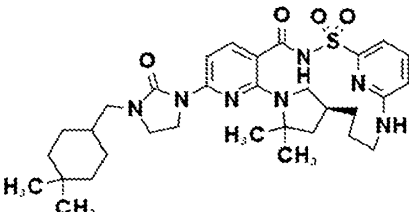
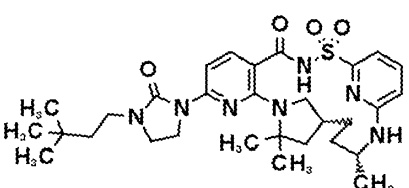
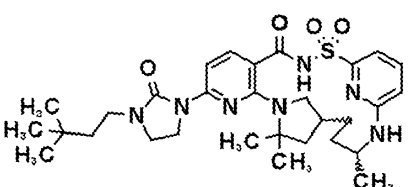
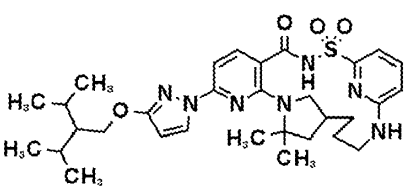
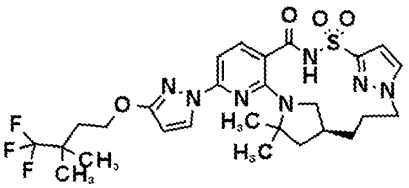
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
179		++	+++
180		+++	+++
181		++	++
182		++	+++
183		++	+++
184		+	++
185		+++	+++
186		+	+++

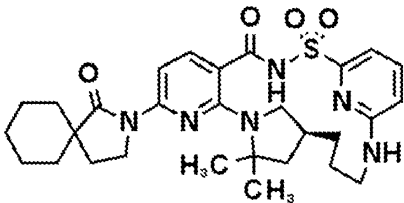
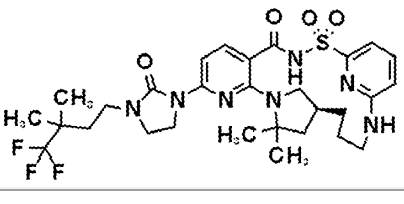
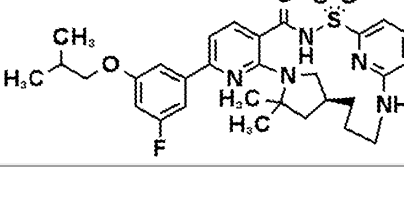
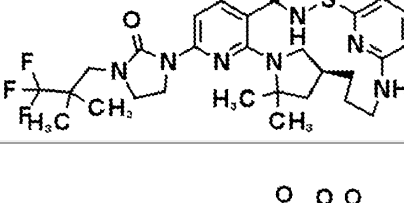
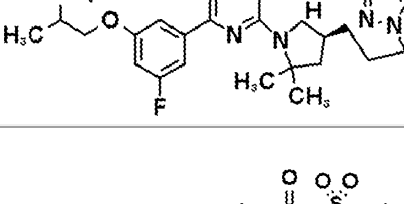
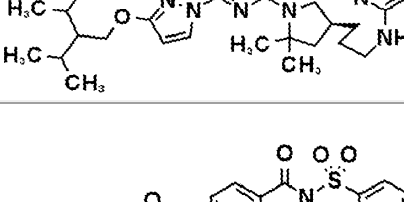
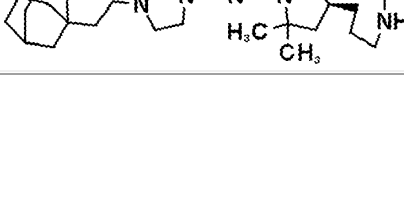
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
187		+++	+++
188		+++	+++
189		+++	+++
190		++	+++
191		++	+++
192		+++	+++
193		+++	+++

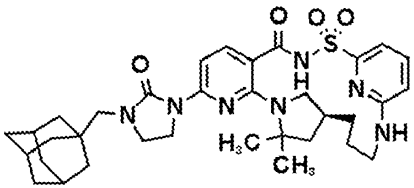
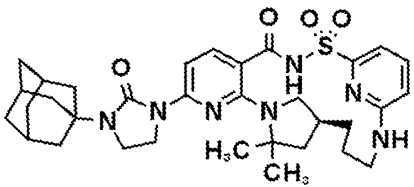
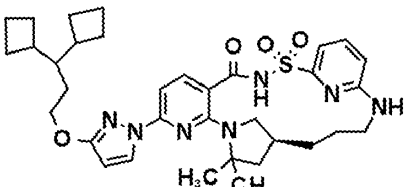
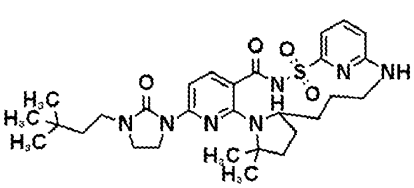
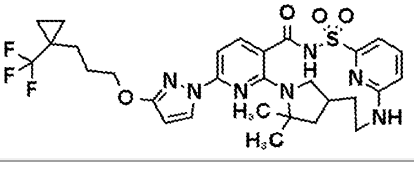
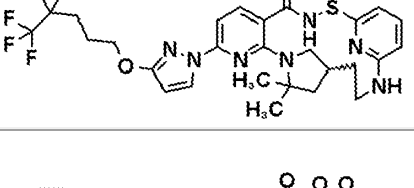
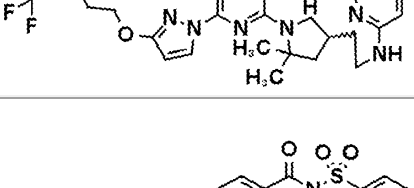
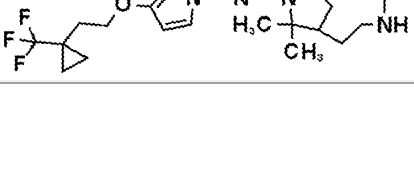
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
194		++	+++
195		+++	+++
196		++	++
197		+++	+++
198		ND	ND
199		++	+++
200		+	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
201		+	+
202		++	+++
203		+++	+++
204		+	+
205		+++	+++
206		+	+++
207		+++	+++

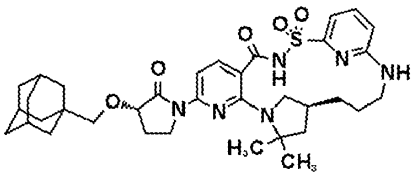
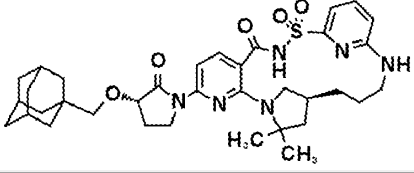
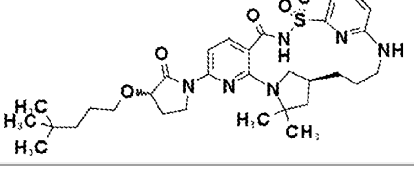
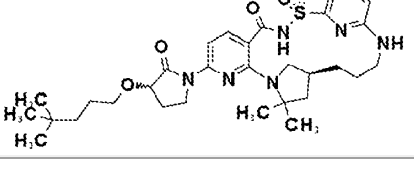
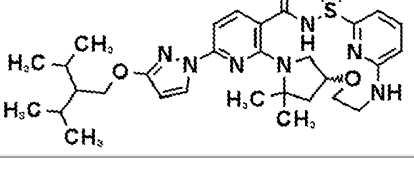
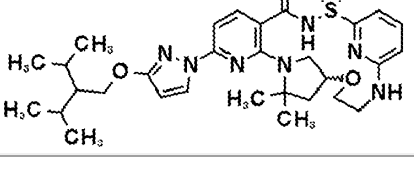
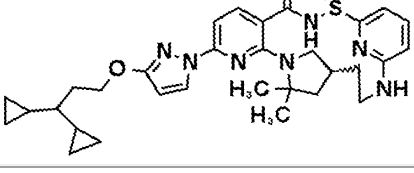
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
208		+++	+++
209		++	+++
210		++	+++
211		++	+++
212		+++	+++
213		+	+
214		++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
215		+	+
216		+++	+++
217		++	+++
218		+	+
219		++	+++
220		+++	+++
221		+++	+++

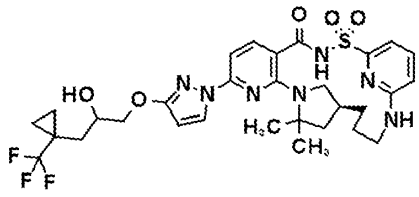
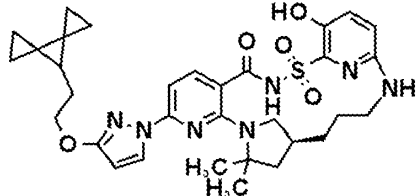
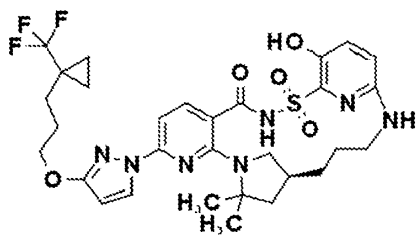
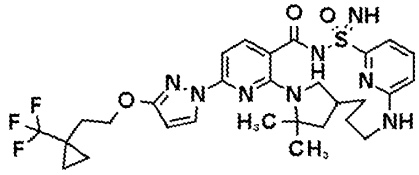
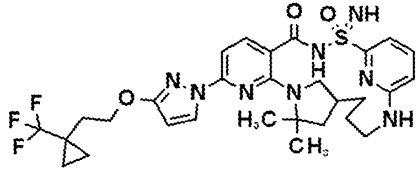
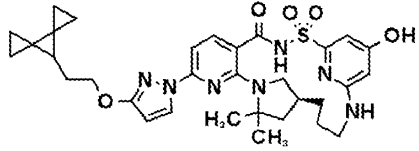
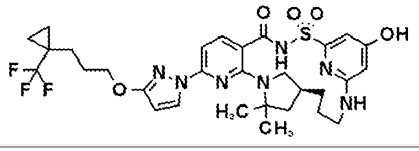
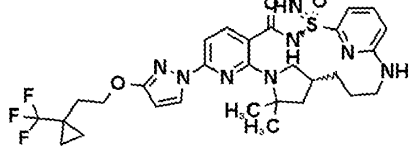
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
222		++	+++
223		+++	+++
224		+++	+++
225		++	+++
226		++	+++
227		+++	+++
228		++	+++

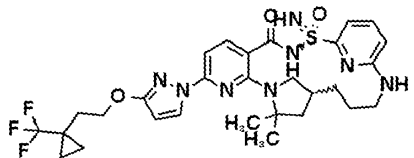
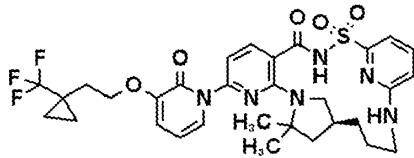
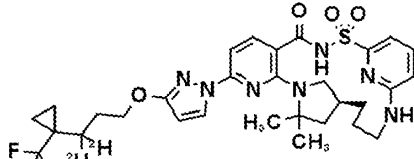
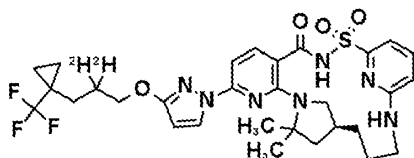
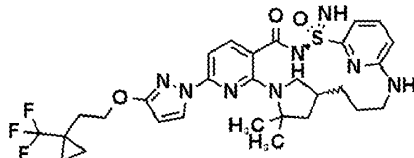
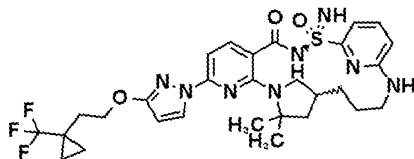
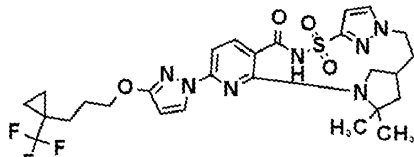
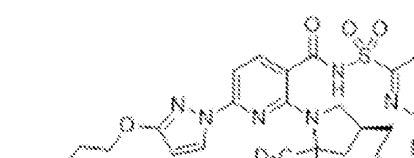
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
229		++	+++
230		+	+++
231		+++	+++
232		+	+
233		ND	ND
234		++	+++
235		+++	+++
236		+	+

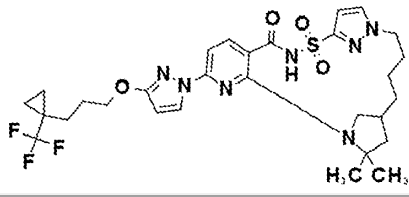
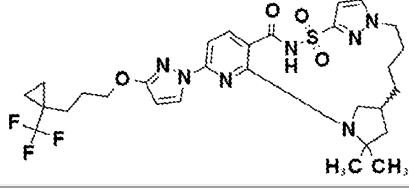
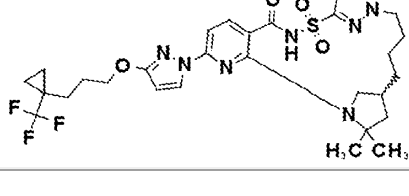
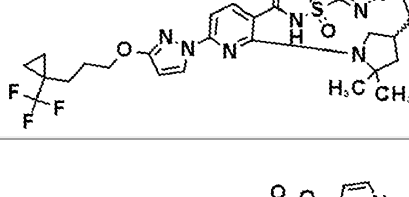
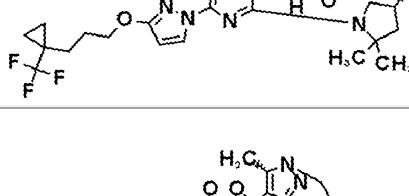
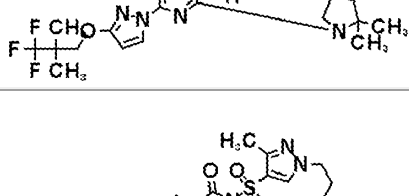
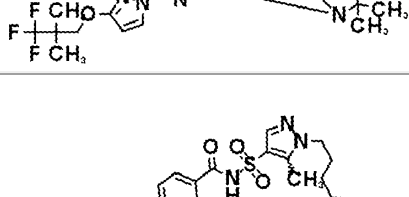
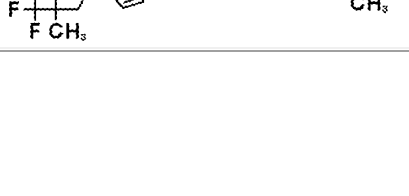
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
237		+++	+++
238		+++	+++
239		+	+++
240		++	+++
241		++	+++
242		++	+++
243		+++	+++

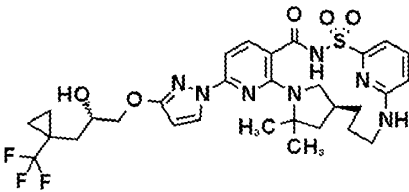
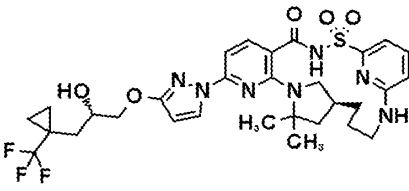
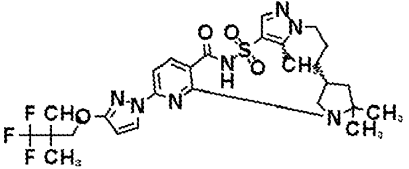
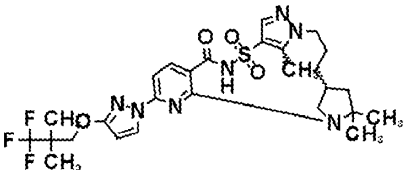
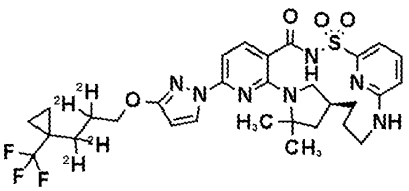
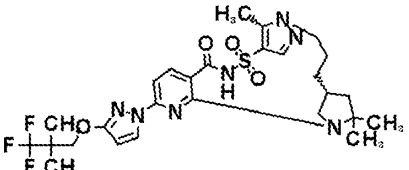
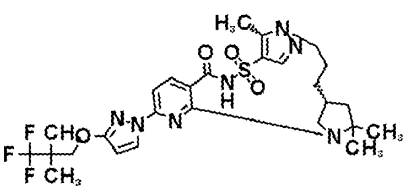
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
244		++	+++
245		+++	+++
246		++	+++
247		+++	+++
248		++	+++
249		+++	+++
250		++	+++

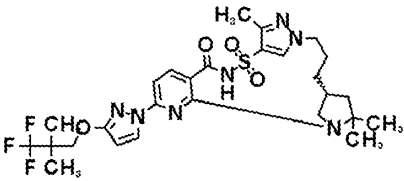
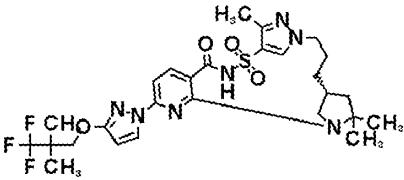
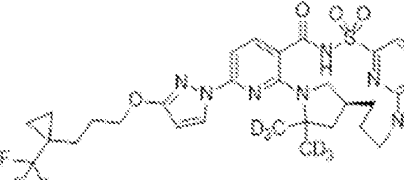
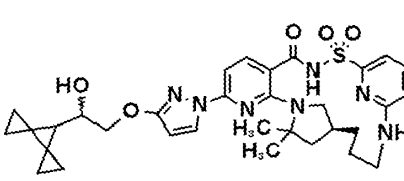
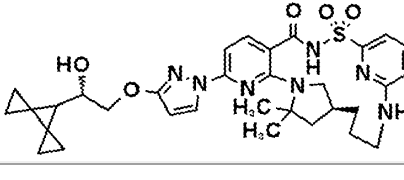
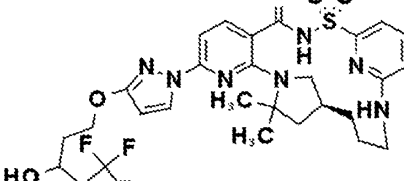
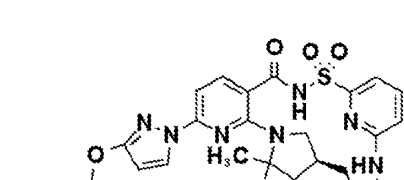
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
251		++	+++
252		+++	+++
253		+++	+++
254		++	+++
255		++	+++
256		++	+
257		+++	+++
258		+++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
259		+++	+++
260		+++	+++
261		++	+++
262		+++	+++
263		++	+++
264		+++	+++
265		+++	+++
266		++	+++

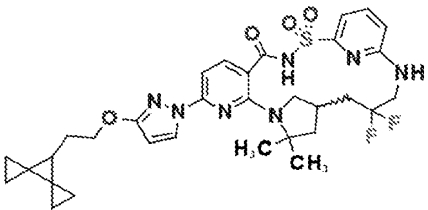
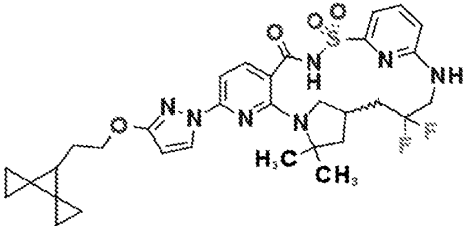
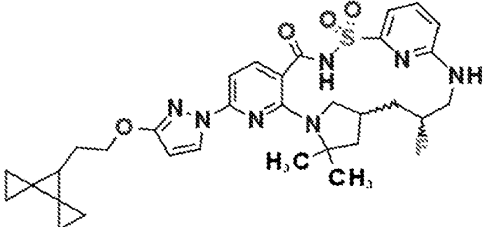
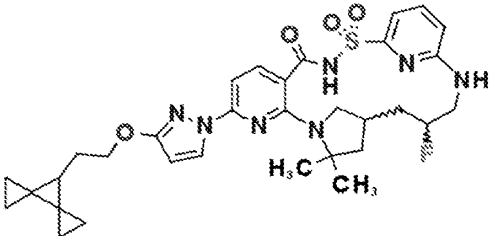
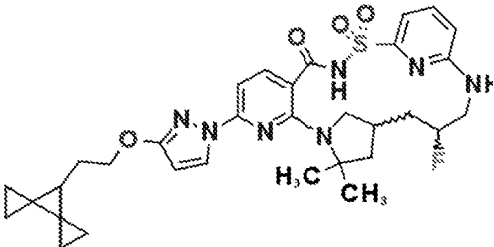
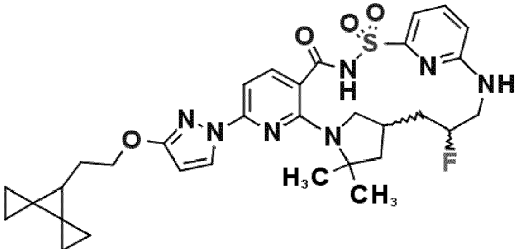
Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
267		+++	+++
268		++	+
269		+++	+++
270		+++	+++
271		+++	+++
272		+	+
273		+	+++
274		+++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
275		++	++
276		++	+++
277		+	+
278		+	+
279		++	+++
280		++	+++
281		+	++
282		+	+

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
283		+++	+++
284		+++	+++
285		+	+++
286		+	+++
287		++	+++
288		+	++
289		++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
290		+	+
291		++	+++
292		+++	+++
293		+++	+++
294		+++	++
295		++	+++
296		+++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
297		+++	+++
298		+++	+++
299		ND	ND
300		+++	+++
301		+++	+++
302		+	+
303		+++	+++

Nr. compus	Moleculă	Activitate max.	EC50
304		+++	+++
305		+	+
306		+++	+++
307		+	+
308		+	+++
309		+++	+++

Alte realizări

Discuția anterioară divulgă și descrie numai realizări exemplificative ale acestei divulgări. O persoană calificată în domeniu va recunoaște cu ușurință dintr-o astfel de discuție și din desenele însoțitoare și revendicări, că diferite schimbări, modificări și variații pot fi făcute aici fără îndepărtarea de divulgare cum s-a definit în următoarele revendicări.