

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 003 232**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07C 233/73	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 239/46	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 249/06	(2006.01)		
C07D 311/54	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2019** **PCT/US2019/058610**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** **WO20092401**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2019** **E 19802020 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 3873605**

54 Título: **Compuestos para la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$**

30 Prioridad:

30.10.2018 US 201862752854 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2025

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)
333 Lakeside Drive, Foster City
94404 California, US

72 Inventor/es:

BLOMGREN, PETER A.;
CAMPBELL, TARYN;
CHANDRASEKHAR, JAYARAMAN;
CLARK, CHRISTOPHER T.;
CODELLI, JULIAN A.;
CURRIE, KEVIN S.;
KROPF, JEFFREY E.;
MOAZAMI, YASAMIN;
NAVA, NICOLE;
PATEL, LEENA;
PERREAULT, STEPHANE;
PERRY, JASON K.;
SEDILLO, KASSANDRA F.;
SEEGER, NATALIE;
STEVENS, KIRK L.;
TREIBERG, JENNIFER ANNE;
YEUNG, SUET C. y
ZHAO, ZHONGDONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 003 232 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

[0001] Esta solicitud reclama prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense n.º 62/752.854, presentada el 30 de octubre de 2018.

10 **Campo**

[0002] La presente divulgación se refiere en general a nuevos compuestos que tienen acción inhibidora de la integrina $\alpha 4\beta 7$, composiciones farmacéuticas que comprenden estos nuevos compuestos y estos nuevos compuestos o composiciones farmacéuticas para uso en terapia.

15 **Antecedentes**

[0003] Integrinas son proteínas heterodímeras de la superficie celular que intervienen en numerosos procesos celulares, incluidas las interacciones entre células y entre células y la matriz extracelular. Tras la unión de un ligando extracelular, las integrinas median la transducción de señales al interior de la célula, lo que da como resultado la captura, adhesión e infiltración de células linfocitarias en el tejido.

[0004] Las integrinas son proteínas heterodímeras que consisten en una subunidad alfa y una subunidad beta. Se conocen 18 subunidades alfa y 8 subunidades beta. La integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa en la superficie de los linfocitos y reconoce el ligando extracelular molécula de adhesión celular dirigida a la mucosa-1 (MAdCAM-1). La integrina $\alpha 4\beta 7$ regula el tráfico de linfocitos hacia los tejidos intestinales y su retención en ellos a través de su interacción con MAdCAM-1, que se expresa en las vénulas de la mucosa intestinal y en las vénulas endoteliales altas (HEV) de los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT). La inhibición de las interacciones de las integrinas con sus respectivos ligandos se ha propuesto como un método eficaz para tratar una variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y el bloqueo de la interacción $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 ha demostrado tener un beneficio terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

[0005] El documento WO 2018/049068 A¹ divulga inhibidores de la integrina $\alpha \nu \beta 1$ y su uso en terapia. El documento WO 02/02556 A² divulga antagonistas del receptor de integrina $\alpha 4$ y su uso en terapia.

[0006] Hay una necesidad de moléculas antagonistas de integrina $\alpha 4\beta 7$ mejoradas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo, entre otras, la enfermedad inflamatoria intestinal.

40 **Resumen**

[0007] La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

[0008] En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

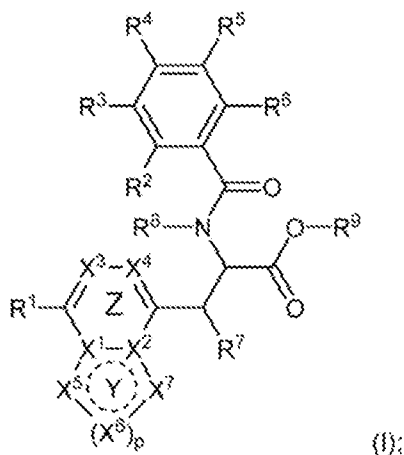
[0010] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria.

55 **Descripción detallada**

[0011] La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$. La divulgación también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. La divulgación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La divulgación proporciona además compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Además, en el presente documento se describen métodos de uso (o administración) y elaboración de los compuestos, y usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

65

[0012] La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre -L-A¹, -L-A², -L-A³ y -L-A⁴;

L se selecciona entre un enlace, -O-, -OC(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* y -N(H)-C(O)-*;

donde * indica un punto de unión de L a A¹, A², A³ o A⁴;

A¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno a seis R^a;

A² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N y O, y opcionalmente uno o dos C(O); donde A² está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a;

A³ es cicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 14 miembros; donde A³ está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a; y

A⁴ es -NR^{a1}R^{a2};

en donde cada R^a se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, -S(O)_m-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-(heterociclilo de 3-6 miembros), -O-alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenilo y -O-cicloalquilo C₃₋₈;

cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y -S(O)_m-alquilo C₁₋₆ de R^a están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{a3}; donde cada R^{a3} se selecciona independientemente entre hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros;

en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros de R^{a3} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{a4}; en donde cada R^{a4} se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 3-6 miembros; y cada cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-(heterociclilo de 3-6 miembros), -O-alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenilo y -O-cicloalquilo C₃₋₈ de R^a está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆;

cada R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxilo C₁₋₈, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_vR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_vNR^{b1}R^{b2}, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈ y haloalcoxilo C₁₋₈ de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos R^c; donde cada R^c se selecciona independientemente de azido, oxo, ciano, halo, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

- cada heteroarilo C₆₋₁₀ y C₅₋₆ de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cinco R^b; y
- 5 cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre =CR^{b1}R^{b2} y R^b;
- 10 en donde cada R^b se selecciona independientemente de azido, ciano, halo, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^b está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄;
- 15 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;
- 20 cada alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₆ de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5}; y
- cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;
- R^{b3} es alquilenilo C₁₋₄;
- 25 R^{b4} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y el heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{b6};
- 30 cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y fenilo; y
- 35 cada R^{b6} se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; o
- 40 R² y R³, R³ y R⁴, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, alquilenilo C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀ y alquilenilo C₁₋₄-(heteroarilo de 5-6 miembros);
- 45 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- 50 R⁹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquilenilo C₁₋₄-C(O)NR^{a1}R^{a2}, -alquilenilo C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, -alquilenilo C₁₋₄-OC(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquilenilo C₁₋₄-OC(O)-alquilenilo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquilenilo C₁₋₄-Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y -alquilenilo C₁₋₄-(heterociclilo de 4-6 miembros);
- 55 en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, -alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 4-6 miembros de R⁹ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o
- 60 R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros; en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀; en donde arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

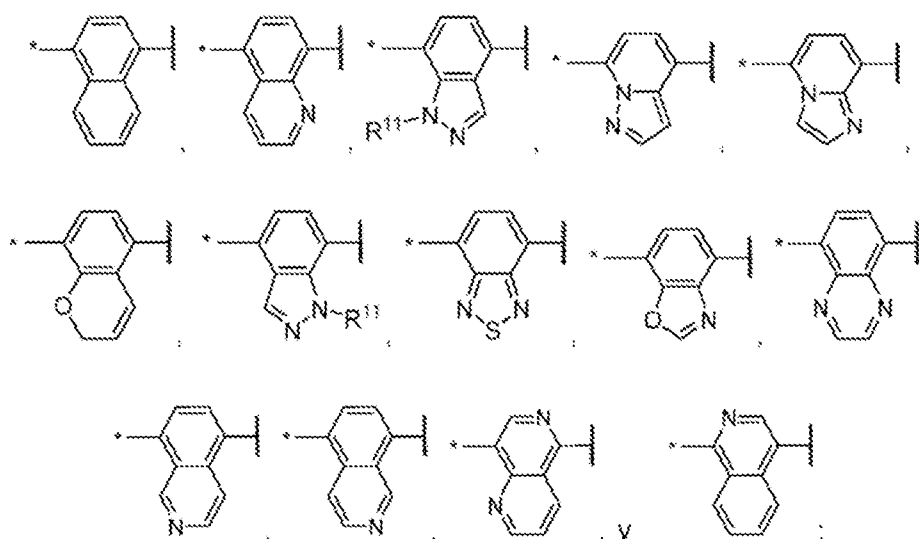
cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; en donde cada alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} de R^{11} está independientemente sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

v se selecciona entre 1 y 2; y

El anillo formado por Y y Z se selecciona entre:



donde * indica un punto de unión a R^1 ;

donde cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{10} ;

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y $-NR^{a1}R^{a2}$; en donde cada alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

[0013] También se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] También se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además un segundo agente terapéutico.

[0015] Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción debe interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y/o medicamentos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

[0016] Se describe en este documento un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0017] Además, se describe en este documento un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$ que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además un segundo agente terapéutico.

[0018] También se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0019] También se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además un segundo agente terapéutico.

[0020] Por la integrina $\alpha\beta\gamma$ puede comprender administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0021] Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$ puede comprender administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además un segundo agente terapéutico.

[0022] Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria puede comprender administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones y parámetros generales

[0023] La siguiente descripción establece métodos ejemplares, parámetros y similares.

[0024] Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos tienen generalmente el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

[0025] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica ninguna direccionalidad por el orden en el que se escribe o nombra un grupo químico.

[0026] Una línea ondulada en un grupo químico como se muestra a continuación, por ejemplo,



indica un punto de unión, es decir, muestra el enlace roto por el cual el grupo está conectado a otro grupo descrito.

[0027] El prefijo " C_{u-v} " indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-8} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

[0028] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) formas de realización que se refieren a ese valor o parámetro en sí. En algunas formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada del 6 al 10 %. En otras formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada del 6 al 5 %. En ciertas otras formas de realización, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada del 6 al 1 %. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

[0029] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado. Como se usa en el presente documento, alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tiene ese número de carbonos puede estar incluido; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir, -(CH₂)₃CH₃), secbutilo (es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₃), isobutilo (es decir, -CH₂CH(CH₃)₂) y terc-butilo (es decir, -C(CH₃)₃); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, -(CH₂)₂CH₃) e isopropilo (es decir, -CH(CH₃)₂).

[0030] "Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₄). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0031] "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₄). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

[0032] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0033] "Alquilenilo" (incluidos aquellos que forman parte de otros grupos) se refiere a grupos "alquilo" divalentes ramificados y no ramificados. Como se utiliza en el presente documento, alquilenilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₆) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C₁₋₄). Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno o 1,2-dimetiletileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propileno y butileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión con el mismo número de carbonos. Así, por ejemplo, el propilo también incluye 1-metiletileno y el butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

[0034] "Acilo" se refiere a un grupo -C(O)R^y, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

[0035] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo -C(O)NR^yR^z como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NR^yC(O)R^z, donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0036] "Amino" se refiere al grupo -NR^yR^z donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0037] "Amidino" se refiere a -C(NH)(NH₂).

[0038] "Carbamoilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo -OC(O)NR^yR^z como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo -NR^yC(O)OR^z, donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0039] "Carboxilo" se refiere a -C(O)OH.

[0040] "Éster carboxílico" se refiere tanto a -OC(O)R como a -C(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

[0041] "Guanidino" se refiere a -NHC(NH)(NH₂).

[0042] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo grupo heteroatómico o con uno diferente. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada ramificada o no ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo grupo heteroatómico o con uno diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -

S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃ y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en este documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

[0043] "Alquilsulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo.

[0044] "Alquilsulfinilo" se refiere al grupo -S(O)R, donde R es alquilo.

[0045] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) incluyendo sistemas fusionados. Como se usa en el presente documento, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₂₀), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₁₂) o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C₆₋₁₀). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Sin embargo, arilo no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

[0046] "Azido" se refiere al grupo -N₃.

[0047] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

[0048] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno (por ejemplo, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa en el presente documento, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluidos sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos.

[0049] "Puente" se refiere a una fusión de anillos en la que átomos no adyacentes en un anillo están unidos por un sustituyente divalente, como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un único heteroátomo. Quinuclidinilo y adamantinilo son ejemplos de sistemas de anillos con puentes.

[0050] El término "fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

[0051] "Espiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro.

[0052] "Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0053] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno, hasta el número total de átomos de hidrógeno posibles en un grupo, se reemplazan por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo se sustituye con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

[0054] "Haloalcoxilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno, hasta el número total de átomos de hidrógeno posibles en un grupo, se reemplazan por un halógeno. Los ejemplos de haloalcoxilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometoxilo (-OCHF₂) y trifluorometoxilo (-OCF₃).

[0055] El término "heterociclilo" o "heterociclo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o a un sistema de anillos múltiples no aromáticos que tiene al menos un heteroátomo en el anillo, es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el nitrógeno o el azufre pueden estar oxidados. Por tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares O, N, S, S(O), S(O)₂ y N-óxido. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares C(O). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares, por ejemplo, de 5 a 10 átomos anulares o por ejemplo de 5 a 6 átomos anulares. Por lo tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y de

aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples (por ejemplo, heterociclilo bicíclico) se pueden conectar entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, entre otros, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidro-2H-tiopiano 1,1-dióxido, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares. Los heterociclos incluyen espirociclos, como, por ejemplo, aza u oxo-espiroheptanos. Los grupos heterociclilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluidos sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, por ejemplo, 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona y similares. Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanilo y hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo, por ejemplo.

[0056] "Hidroxilo" e "hidroxi" se utilizan indistintamente y se refieren a -OH.

[0057] "Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O). Cuando existen formas tautoméricas del compuesto, los grupos hidroxilo y oxo pueden ser intercambiables.

[0058] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, incluyendo grupos que tienen un tautómero aromático o estructura de resonancia, que tienen un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con al menos un heteroátomo en el anillo, es decir, uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el nitrógeno o azufre puede estar oxidado. Por lo tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares O, N, S, S(O), S(O)₂ y N-óxido. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares C(O). Como se utiliza en el presente documento, heteroarilo incluye de 5 a 20 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 20 miembros), de 5 a 12 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 12 miembros) o de 5 a 10 átomos en el anillo (es decir, heteroarilo de 5 a 10 miembros) y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y formas oxidadas de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridin-2(1H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, quinolin-2(1H)-ona, pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se superpone con el arilo como se definió anteriormente.

[0059] "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0060] Siempre que la representación gráfica de un grupo termina en un átomo de nitrógeno con enlace simple, ese grupo representa un grupo -NH a menos que se indique lo contrario. De manera similar, a menos que se exprese lo contrario, se implican átomos de hidrógeno y se consideran presentes cuando es necesario en vista del conocimiento de un experto en la materia para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

[0061] Se pueden utilizar ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente, como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se puede denominar como un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arilenilo" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan en el presente documento como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el cual la fracción se une al resto de la molécula.

[0062] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden o no ser reemplazados por una fracción distinta del hidrógeno.

[0063] El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Los uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo éster, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, que está sustituido además por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a incluirse en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no están destinadas a incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos de flúor o heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes en el anillo). Dichos patrones

de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en este documento. A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, todos los sustituyentes del grupo no están sustituidos.

[0064] En algunas formas de realización, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En formas de realización adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano; "Heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes, incluidos halo, alquilo, haloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano, y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R está sustituido con uno o más sustituyentes, incluidos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras formas de realización, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos además con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras formas de realización, los sustituyentes pueden estar sustituidos además con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

[0065] Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto en la materia entenderá que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0066] Cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H , ^{13}C y ^{14}C . Estos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de obtención de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0067] La divulgación también incluye compuestos en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una resistencia aumentada al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto proporcionado en este documento cuando se administra a un mamífero, particularmente a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0068] Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y sus profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto.

[0069] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

[0070] En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0071] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como aminas de alquilo, aminas de dialquilo, aminas de triquilo, aminas de alquilo sustituidas, aminas de di(alquilo sustituidas), aminas de tri(alquilo sustituidas), aminas de alquenil, aminas de dialquenil, aminas de triquenil, aminas de alquenil sustituidas, aminas de di(alquenil sustituidas), aminas de tri(alquenil sustituidas), aminas mono, di o tricicloalquiladas, mono, di o triariladas o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0072] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

[0073] Tal como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios a las composiciones.

[0074] También se proporcionan compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0075] También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. También se describen profármacos. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, se puede producir disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.

[0076] Un "solvato" se forma mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

[0077] Un "profármaco" descrito es un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras su administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco parental biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

[0078] En algunas formas de realización, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, la forma ópticamente activa, se puede obtener mediante síntesis asimétrica o mediante resolución del racemato. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía,

utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, también se proporcionan formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos de hidroxiamidina descritos en el presente documento. Específicamente, se incluyen las formas Z y E incluso si solo se nombra una designación para los dobles enlaces carbono-carbono, así como para el enlace de hidroxiamidina.

[0079] Cuando no se especifica la quiralidad, pero está presente, se entiende que la forma de realización está dirigida a la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o a una mezcla racémica o escalémica de dicho(s) compuesto(s).

[0080] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla "escalémica".

[0081] "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0082] "Atropisómeros" son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde la barrera a la rotación alrededor del enlace es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de estereoisómeros individuales.

[0083] Las composiciones proporcionadas en el presente documento que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos pueden incluir mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento, del mismo modo que si todas y cada una de las formas isoméricas se enumeraran de forma específica e individual.

[0084] En algunas formas de realización, también se proporcionan quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos. Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma mediante la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede producirse mediante interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominadas enlaces iónicos).

[0085] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, "unir" y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

[0086] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos pueden, en algunas formas de realización, administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

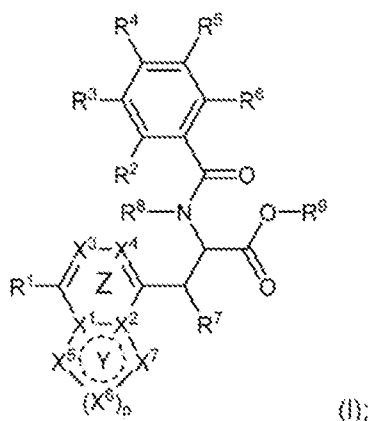
[0087] "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

[0088] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómero o una mezcla de los mismos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4 \beta 7$. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto, la enfermedad o condición que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o condición y la forma de administración, lo cual puede ser fácilmente determinado por una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

[0089] El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ " o variantes de la misma se refiere a una disminución en la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud en relación con la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ en ausencia del compuesto de la presente solicitud. "Inhibición de la integrina $\alpha\beta 7$ " se refiere a una disminución de la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en este documento en relación con la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ en ausencia del compuesto descrito en este documento. En algunas formas de realización, la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha\beta 7$ se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

Compuestos

[0090] En el presente documento se proporcionan compuestos que funcionan como inhibidores de la integrina $\alpha\beta 7$. De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona entre $-L-A^1$, $-L-A^2$, $-L-A^3$ y $-L-A^4$;

L se selecciona entre un enlace, $-O-$, $-OC(O)-$, $-NH-$, $-C(O)-N(H)-$ y $-N(H)-C(O)-$; donde * indica un punto de unión de L a A^1 , A^2 , A^3 o A^4 ;

A^1 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno a seis R^a ;

A^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N y O, y opcionalmente uno o dos $C(O)$; donde A^2 está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a ;

A^3 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 14 miembros; donde A^3 está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a ; y

A^4 es $-NR^{a1}R^{a2}$;

en donde cada R^a se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , $-S(O)_m$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, $-O$ -(heterociclilo de 3-6 miembros), $-O$ -alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , $-O$ -fenilo y $-O$ -cicloalquilo C_{3-8} ;

cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} y $-S(O)_m$ -alquilo C_{1-6} de R^a están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{a3} ; en donde cada R^{a3} se selecciona independientemente entre hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros de R^{a3} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{a4} ; en donde cada R^{a4} se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo de 3-6 miembros; y

cada cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, $-O$ -(heterociclilo de 3-6 miembros), $-O$ -alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , $-O$ -fenilo y $-O$ -cicloalquilo C_{3-8} de R^a está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ;

- 5 cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxilo C_{1-8} , $-NR^{b1}R^{b2}$, $-R^{b3}S(O)_mR^{b4}$, $-S(O)_mR^{b4}$, $-NR^{b1}S(O)_nR^{b4}$, $-COOR^{b1}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}COOR^{b2}$, $-NR^{b1}COR^{b4}$, $-R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$, $-S(O)_nNR^{b1}R^{b2}$, cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros;
- 10 cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} y haloalcoxilo C_{1-8} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 está independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos R^c ; donde cada R^c se selecciona independientemente de azido, oxo, ciano, halo, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;
- 15 cada heteroarilo C_{6-10} y de 5-6 miembros de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cinco R^b ; y
- 20 cada cicloalquilo C_{3-12} y heterociclilo de 3-12 miembros de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre $=CR^{b1}R^{b2}$ y R^b ;
- 25 en donde cada R^b se selecciona independientemente de azido, ciano, halo, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^b está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;
- 30 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;
- 35 cada alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-6} de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5} ; y
- 40 cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;
- 45 R^{b3} es alqueno C_{1-4} ;
- 50 R^{b4} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y el heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{b6} ;
- 55 cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y fenilo; y
- 60 cada R^{b6} se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;
- 65 o R^2 y R^3 , R^3 y R^4 , o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{1-4} -arilo C_{6-10} y alqueno C_{1-4} -(heteroarilo de 5-6 miembros); R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;
- 60 R^8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;
- 65 R^9 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-4} - $-NR^{a1}R^{a2}$, -alqueno C_{1-4} - $C(O)NR^{a1}R^{a2}$, -alqueno C_{1-4} - $OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , -alqueno C_{1-4} - $OC(O)$ -O-alquilo C_{1-4} , -alqueno C_{1-4} - $OC(O)$ -alqueno C_{1-4} - $-NR^{a1}R^{a2}$, -alqueno C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , -alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 4-6 miembros y -alqueno C_{1-4} -(heterociclilo de 4-6 miembros);

en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, -alquilenos C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 4-6 miembros de R⁹ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o

R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros; en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀; en donde arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

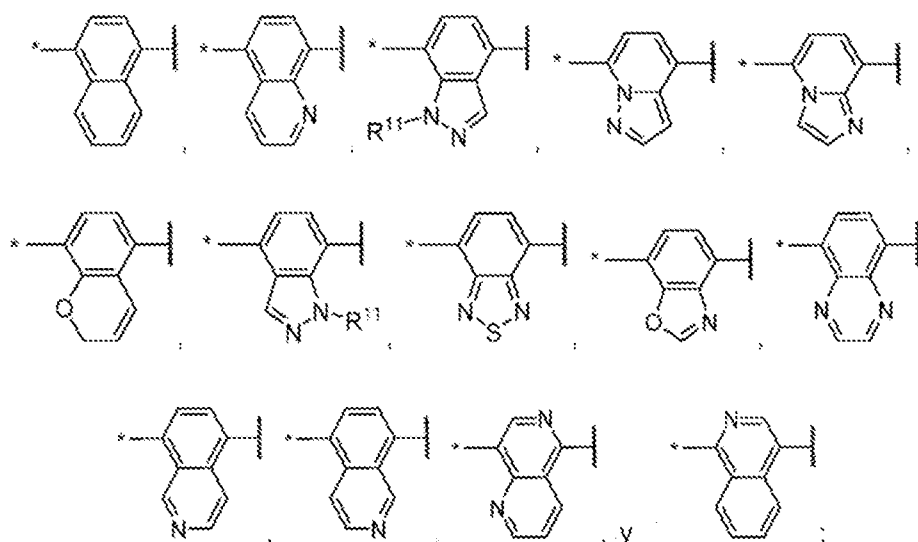
cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; en donde cada alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ de R¹¹ está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

v se selecciona entre 1 y 2, y

El anillo formado por Y y Z se selecciona entre:



donde * indica un punto de unión a R¹;

donde cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R¹⁰;

en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y -NR^{a1}R^{a2}; en donde cada alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, cicloalquilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

[0091] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo formado por Y y Z es como se definió anteriormente; R¹ se selecciona entre A¹, A² y A³;

A¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno a seis R^a;

A² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N y O, y opcionalmente uno o dos C(O); donde A² está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a; y

A³ es cicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 14 miembros; donde A³ está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^a;

en donde cada R^a se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y -O-cicloalquilo C_{3-8} ;

5 cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y -OCicloalquilo C_{3-8} de R^a está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{a3} ; donde cada R^{a3} se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ;

10 cada R^2 y R^6 se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; cada R^3 y R^5 es H;

R^4 se selecciona entre H, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , $-NR^{b1}R^{b2}$, $-R^{b3}S(O)_mR^{b4}$, $-S(O)_mR^{b4}$, $-NR^{b1}S(O)_mR^{b4}$, $-COOR^{b1}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}COOR^{b2}$, $-NR^{b1}COR^{b4}$, $-R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$, $-S(O)_mNR^{b1}R^{b2}$, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-10 miembros;

15 cada alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} de R^4 está independientemente sustituido opcionalmente con uno a dos R^c ; en donde cada R^c se selecciona independientemente entre ciano, azido, oxo, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4-6 miembros; y en donde cada cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4-6 miembros de R^c está independientemente sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

20 cada arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-10 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^b ; en donde cada R^b se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^b está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;

25 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros;

30 cada C_{1-8} alquilo y haloalquilo C_{1-6} de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos R^{b5} ; donde cada R^{b5} se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros; donde cada cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y fenilo; y

35 cada cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros;

40 R^{b3} es alqueno C_{1-4} ;

R^{b4} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{b6} ; en donde cada R^{b6} es independientemente heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; y en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está independientemente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;

50 cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^7 es H;

R^8 es H;

55 R^9 es H;

60 cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} , donde cada alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

v se selecciona entre 1 y 2.

[0092] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, R^4 se selecciona entre H, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$ y heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O;

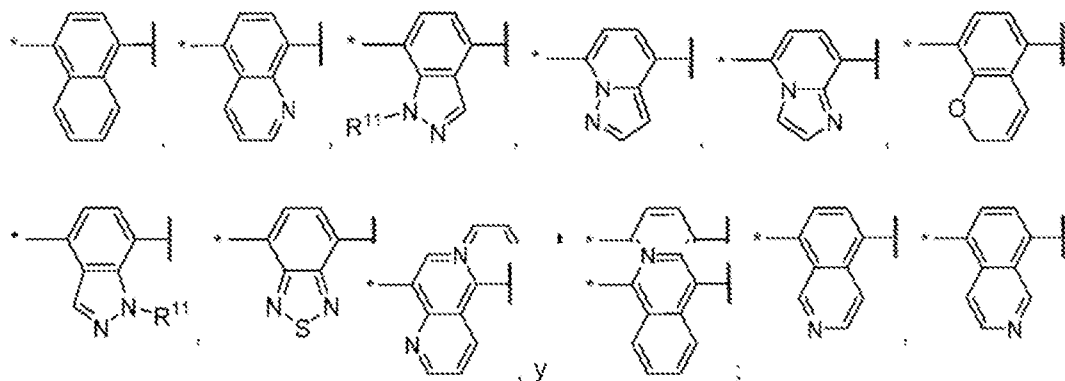
5 el heterociclilo de 4 a 10 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^b ; cada R^b se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-8} ;

10 cada uno de los alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-6} de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno a dos R^{b5} ; cada R^{b5} se selecciona independientemente de entre alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros; y cada uno de los cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

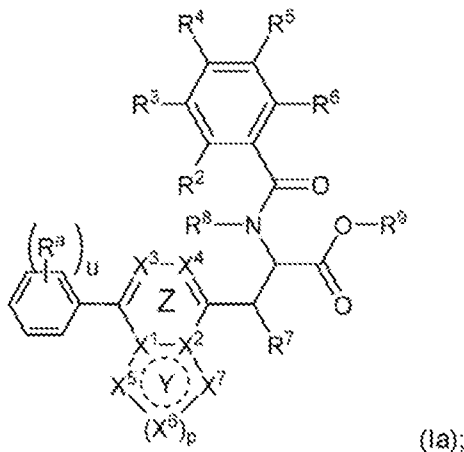
15 R^{b4} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; cada uno de los cicloalquilo C_{3-6} y fenilo de R^{b4} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{b6} ; cada R^{b6} se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y heteroarilo de 5-6 miembros; y el heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

20 [0093] El anillo formado por Y y Z se selecciona entre:



en donde * indica un punto de unión a R^{11} ; en donde cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{10} ; y en donde cada R^{10} se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y $-NR^{a1}R^{a2}$; en donde cada alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

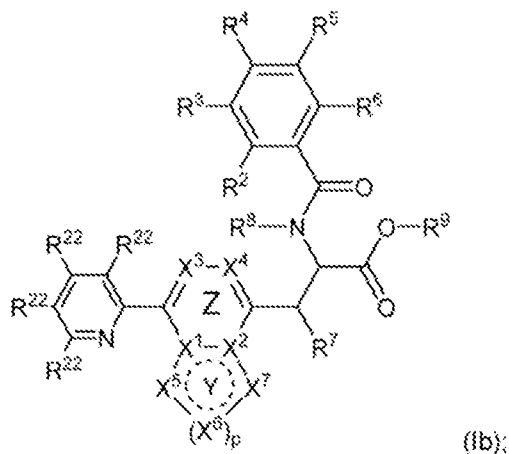
45 [0094] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ia):



(Ia);

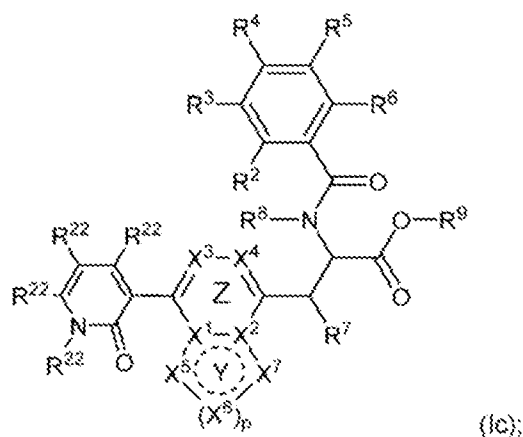
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde u se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0095] También se proporcionan compuestos de fórmula (lb):



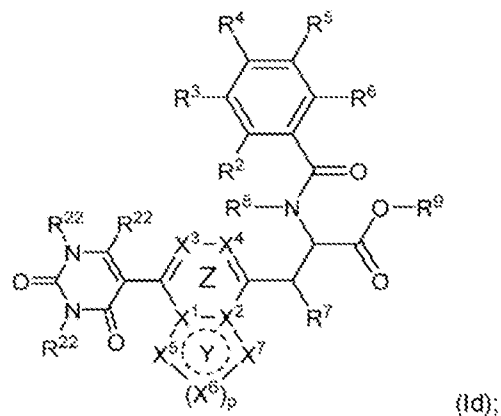
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada R^{22} se selecciona independientemente entre H y R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0096] También se proporcionan compuestos de fórmula (lc):



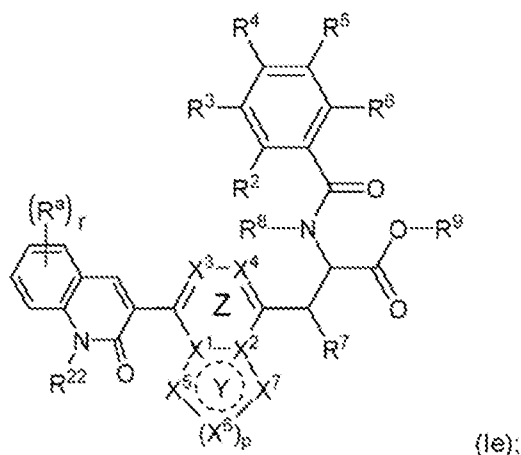
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada R^{22} se selecciona independientemente entre H y R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0097] También se proporcionan compuestos de fórmula (ld):



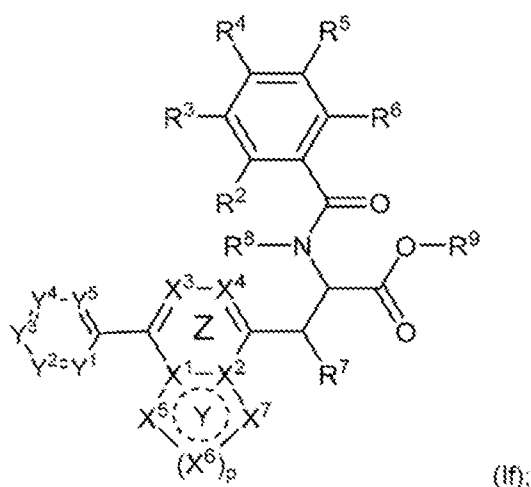
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada R^{22} se selecciona independientemente entre H y R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0098] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ie):



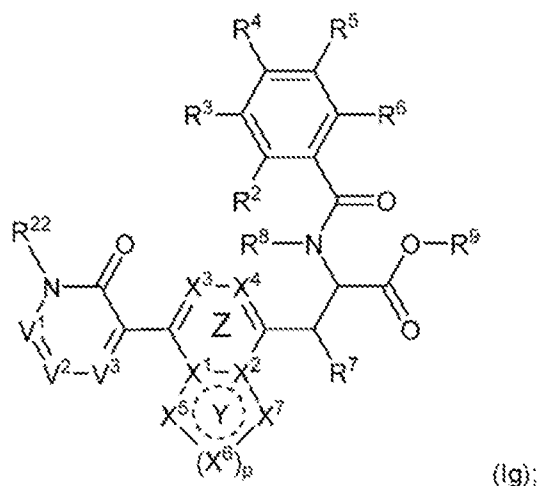
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada R^{22} se selecciona independientemente entre H y R^a ; y en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0099] También se proporcionan compuestos de fórmula (If):



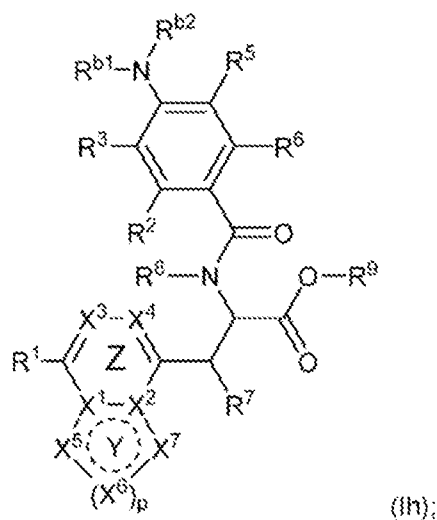
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 se selecciona independientemente entre CR^{22} y N, siempre que al menos uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 sea CR^{22} ; y en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0100] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ig):



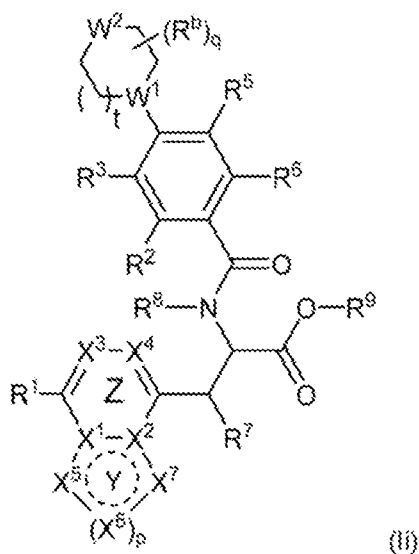
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; cada V^1 , V^2 y V^3 se selecciona independientemente entre CR^{22} y N, siempre que al menos uno de V^1 , V^2 y V^3 sea CR^{22} ; y en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a . R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0101] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ih):



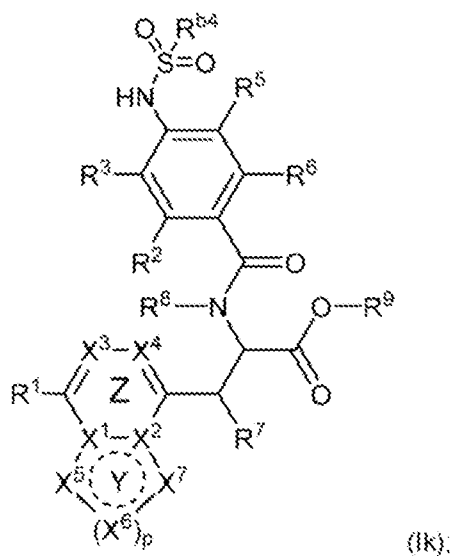
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R^{b1} , R^{b2} , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0102] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ii):



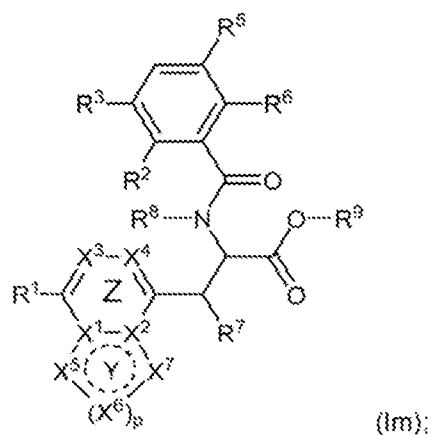
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W^1 se selecciona entre CR^{31} y N; W^2 se selecciona entre $CR^{31}R^{31}$, NR^{32} , O y $S(O)_2$; cada R^{31} se selecciona independientemente entre H y R^b ; y R^{32} se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; q se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y t es 0 o 1. R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0103] También se proporcionan compuestos de fórmula (Ik):



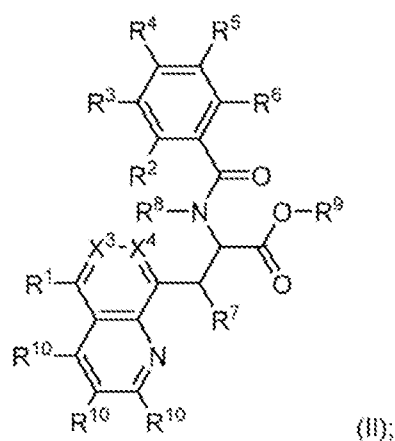
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R^{b4} , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0104] También se proporcionan compuestos de fórmula (Im):



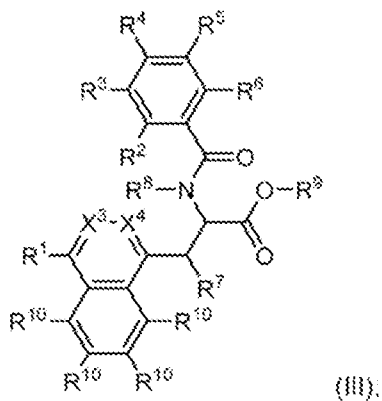
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo formado por Y y Z son como se definieron anteriormente.

[0105] También se proporcionan compuestos de fórmula (II):



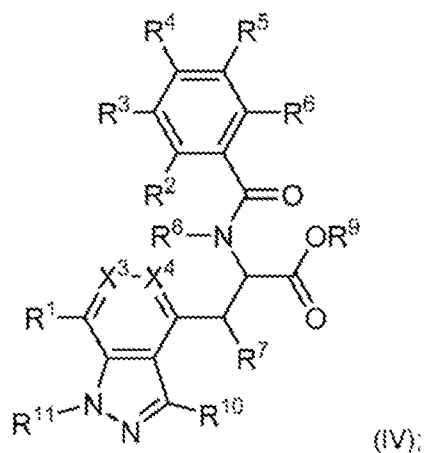
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0106] También se proporcionan compuestos de fórmula (III):



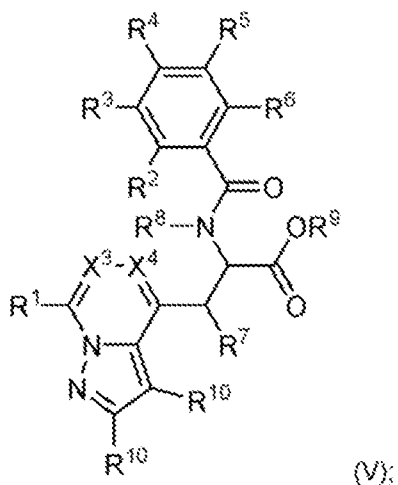
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0107] También se proporcionan compuestos de fórmula (IV):



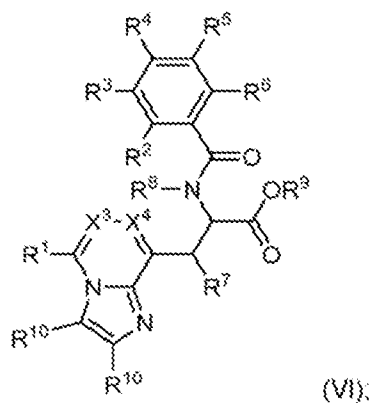
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0108] También se proporcionan compuestos de fórmula (V):



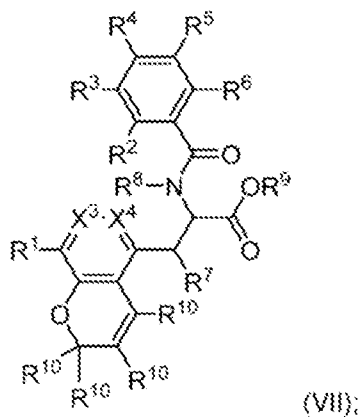
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0109] También se proporcionan compuestos de fórmula (VI):



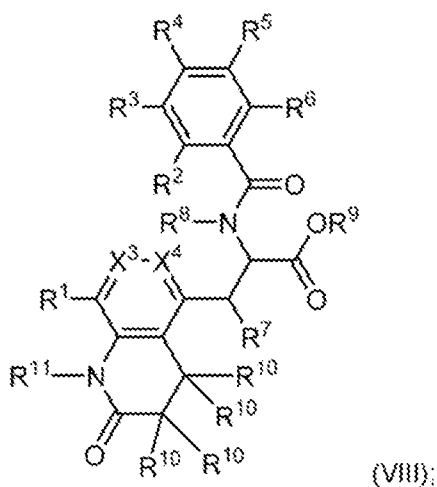
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0110] También se proporcionan compuestos de fórmula (VII):



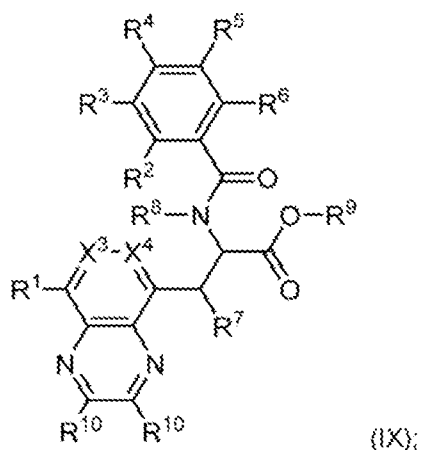
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0111] También se proporcionan compuestos de fórmula (VIII):



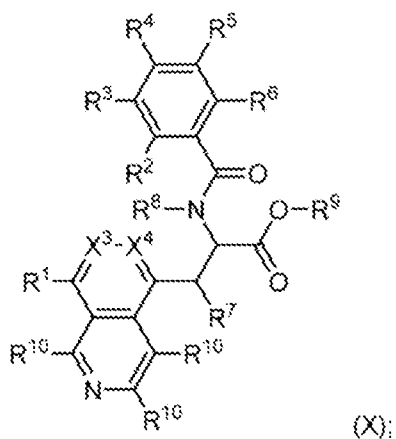
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0112] También se proporcionan compuestos de fórmula (IX):



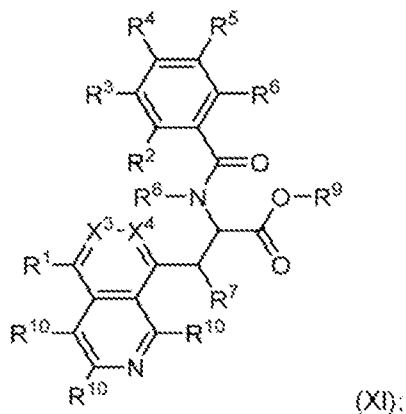
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0113] También se proporcionan compuestos de fórmula (X):



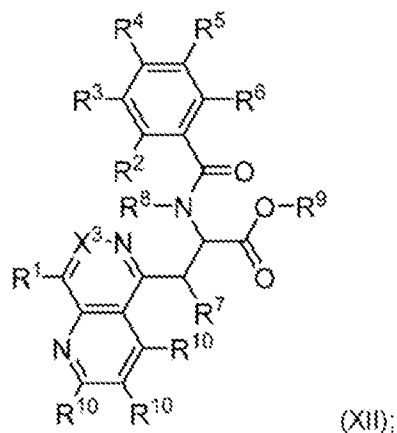
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0114] También se proporcionan compuestos de fórmula (XI):



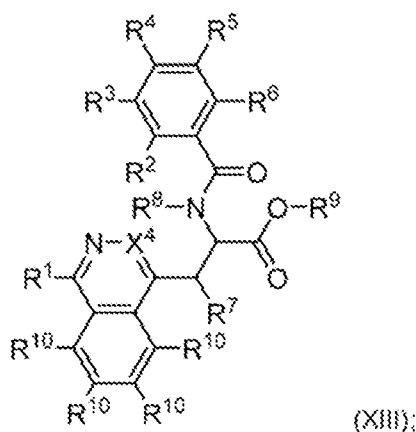
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0115] También se proporcionan compuestos de fórmula (XII):



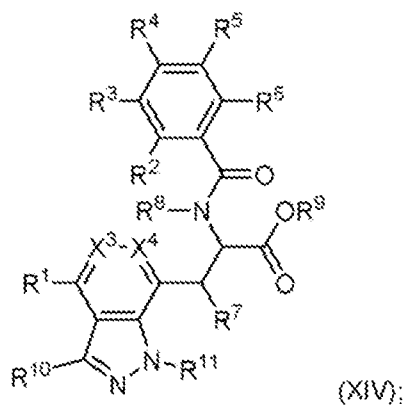
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 son como se definieron anteriormente.

[0116] También se proporcionan compuestos de fórmula (XIII):



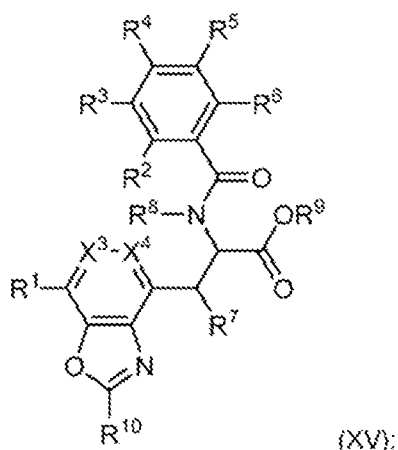
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^4 son como se definieron anteriormente.

[0117] También se proporcionan compuestos de fórmula (XIV):



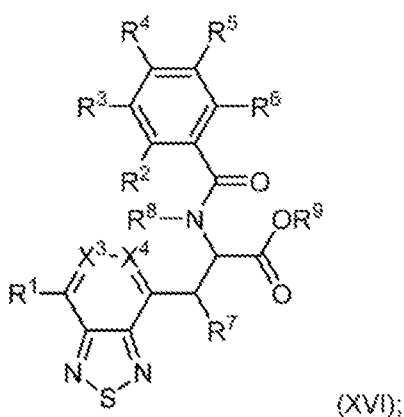
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0118] También se proporcionan compuestos de fórmula (XV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

[0119] También se proporcionan compuestos de fórmula (XVI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y el anillo bicíclico que contiene X^3 y X^4 son como se definieron anteriormente.

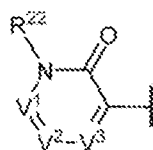
[0120] En algunas formas de realización, cada X^3 y X^4 es independientemente CR^{10} . En algunas formas de realización, X^3 es CR^{10} y X^4 es N. En algunas formas de realización, X^3 es N y X^4 es CR^{10} . En algunas formas de realización, cada X^3 y X^4 es independientemente CR^{10} y cada R^{10} se selecciona independientemente de H, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo C_{1-4} , en donde cada uno de los alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} . En algunas formas de realización, cada X^3 y X^4 es independientemente CR^{10} y cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, ciano, hidroxilo, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y $-OCF_3$.

[0121] En algunas formas de realización, cada X^3 y X^4 es CH.

[0122] En algunas formas de realización, L es un enlace y R^1 se selecciona entre $-L-A^1$, $-L-A^2$ y $-L-A^3$.

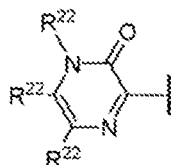
[0123] En algunas formas de realización, A^1 , A^2 o A^3 se selecciona de fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzotiazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, isoquinolinonilo, quinazolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, pirimidinadionilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, benzofuranilo, tetrahidrociclopenta[b]piridinonilo, naftiridinonilo, cromanilo, isocromanilo y cromenonilo, y en donde cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^a .

[0124] En algunas formas de realización, R^1 es



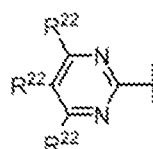
en donde cada V^1 , V^2 y V^3 se selecciona independientemente entre CR^{22} y N, siempre que al menos uno de V^1 , V^2 y V^3 sea CR^{22} ; y en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0125] En algunas formas de realización, R^1 es



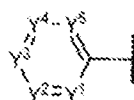
en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0126] En algunas formas de realización, R^1 es



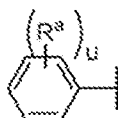
en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0127] En algunas formas de realización, R^1 es



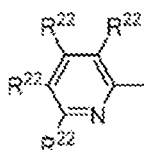
en donde cada Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 se selecciona independientemente entre CR^{22} y N, siempre que al menos uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 sea CR^{22} ; y en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0128] En algunas formas de realización, R^1 es 5.



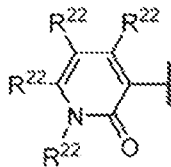
en donde u se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y

[0129] En algunas formas de realización, R^1 es



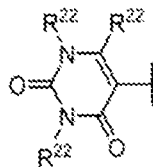
donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0130] En algunas formas de realización, R^1 es



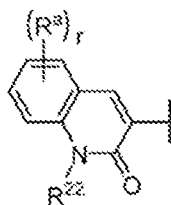
en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0131] En algunas formas de realización, R^1 es



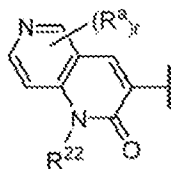
donde R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0132] En algunas formas de realización, R^1 es



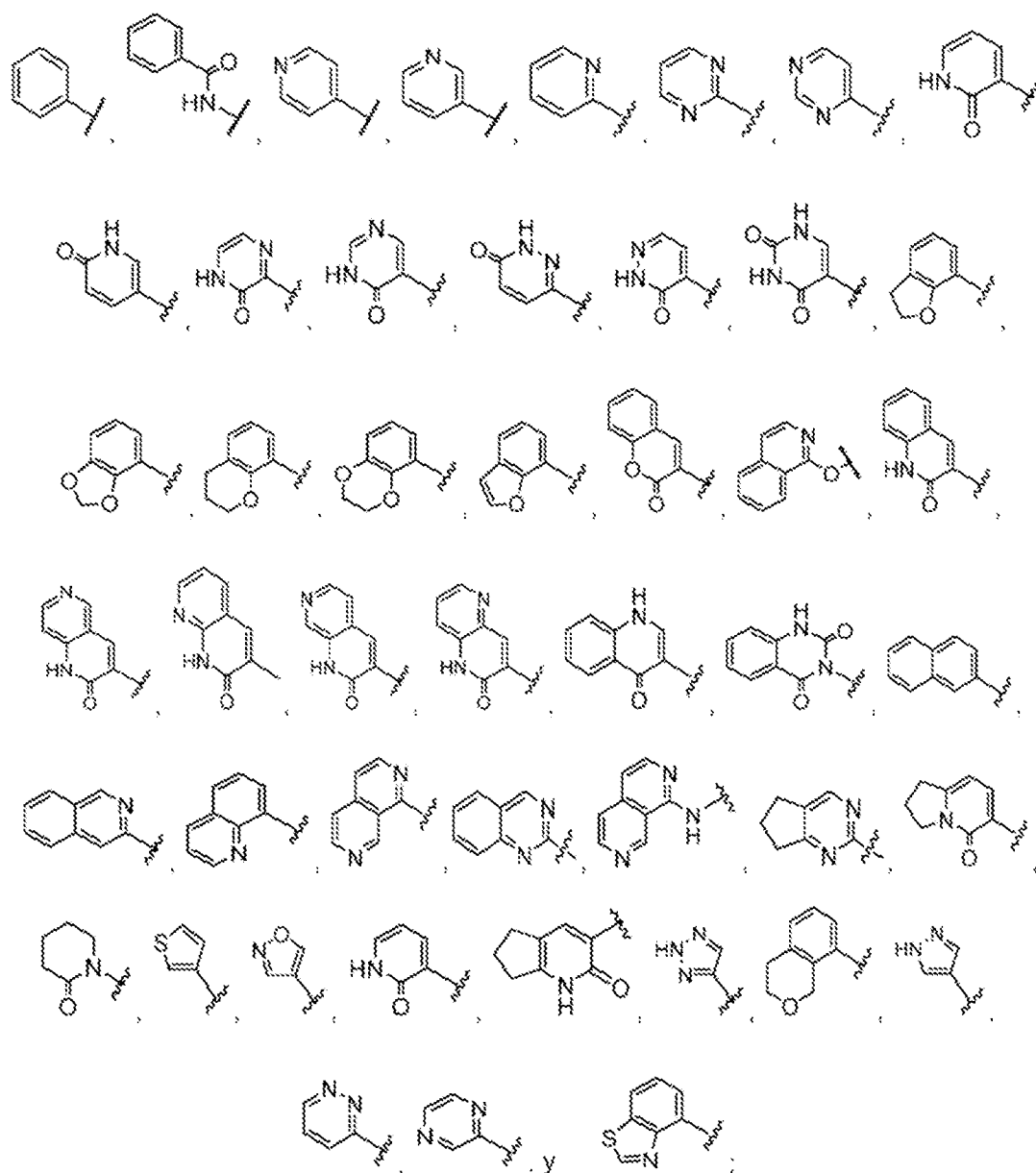
en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0133] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona entre



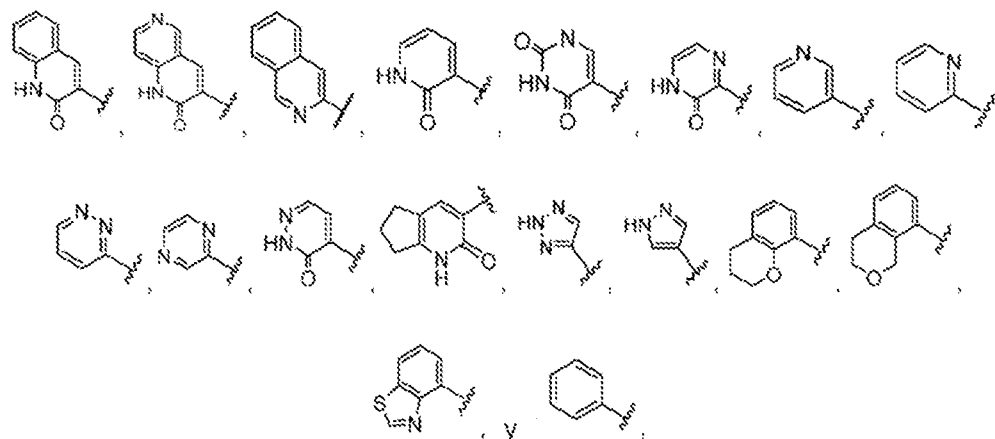
en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y R^{22} se selecciona entre H y R^a .

[0134] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona entre



en donde cada R^1 está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^a .

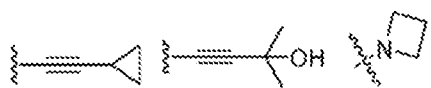
[0135] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de



donde cada R^1 está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^a .

[0136] En algunas formas de realización, R^1 está sustituido con uno a cuatro R^a , y cada R^a se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y -Ocicloalquilo C_{3-6} .

[0137] En algunas formas de realización, R^1 está sustituido con uno a tres R^a , y cada R^a se selecciona independientemente de F, Cl, Br, ciano, hidroxilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_3OCH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$,

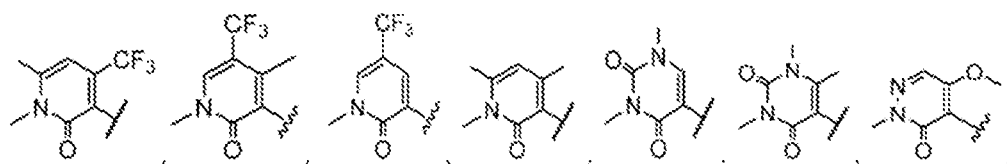


ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, -O-ciclopropilo, -O- CH_2 -ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O- CH_2 ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O- CH_2 ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O- CH_2 ciclohexilo y -O-fenilo.

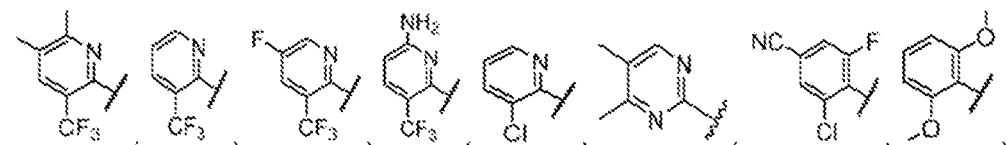
[0138] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de

5

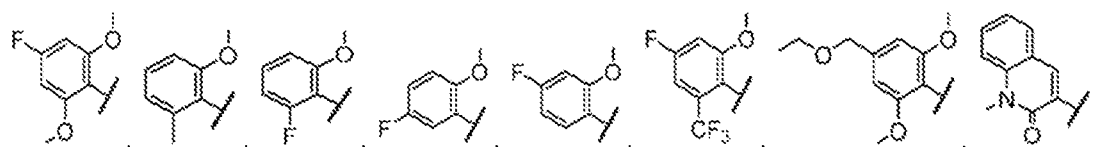
10



15

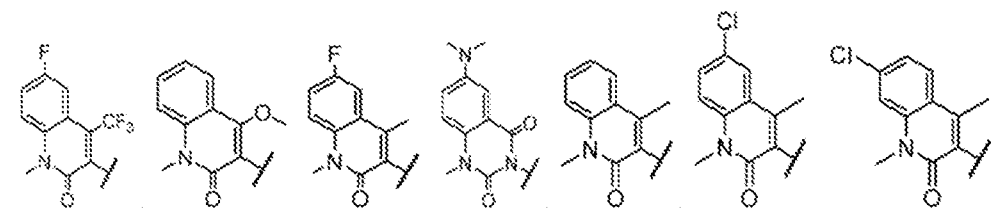


20



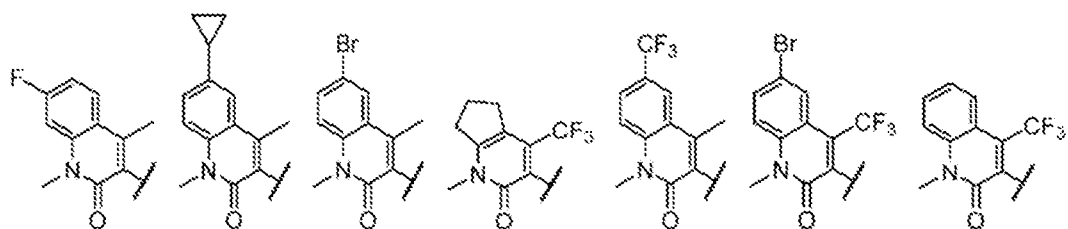
25

30



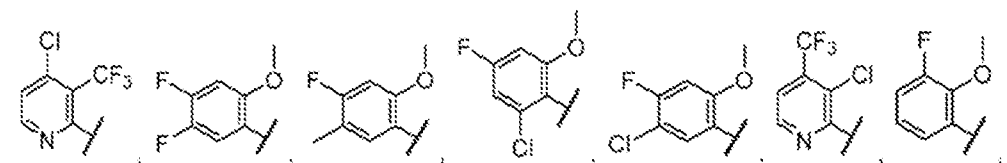
35

40

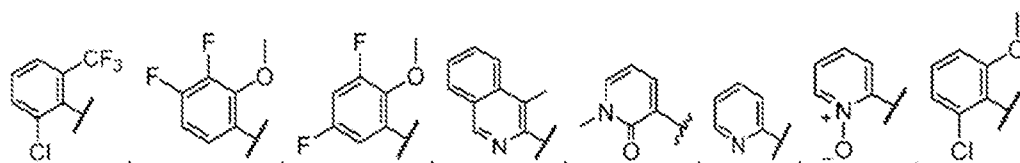


45

50

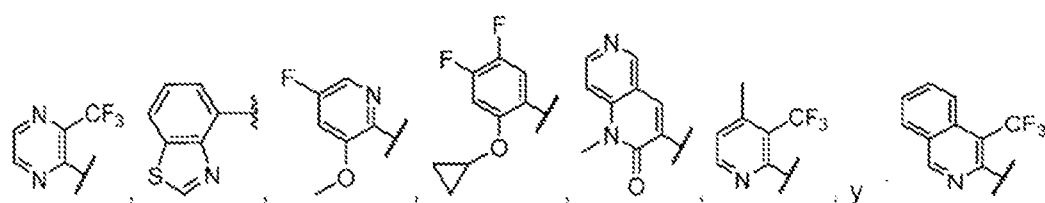
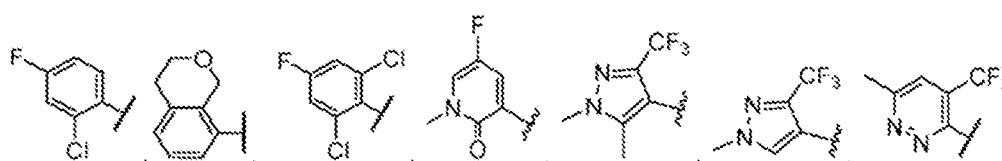
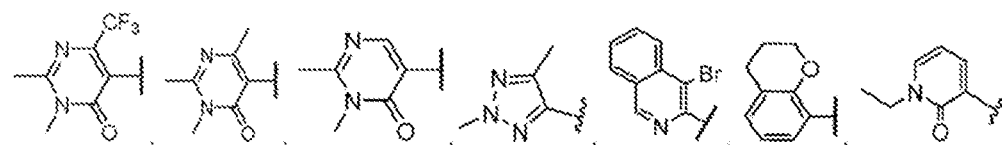
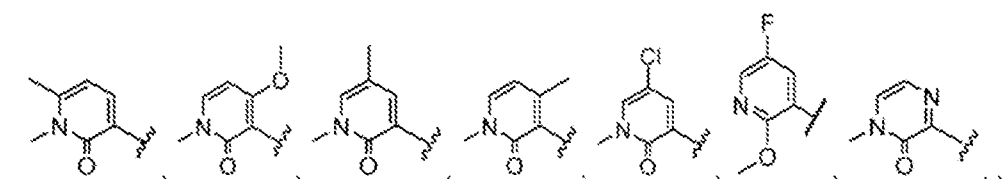


55

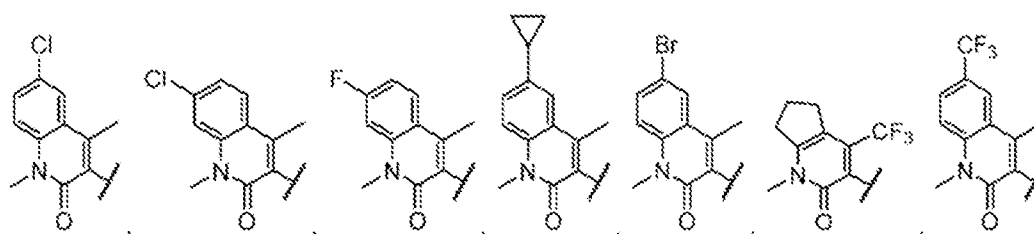
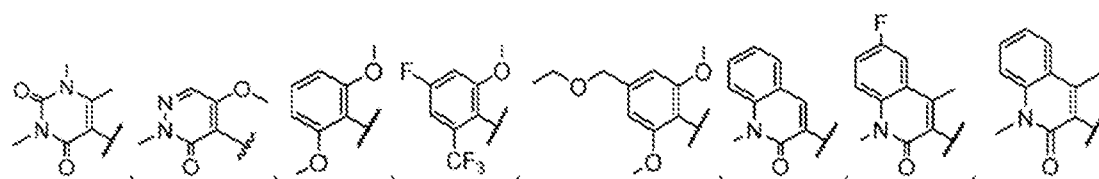
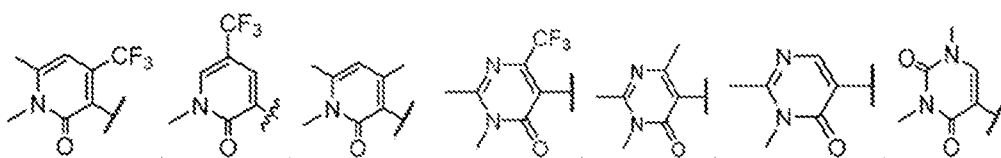


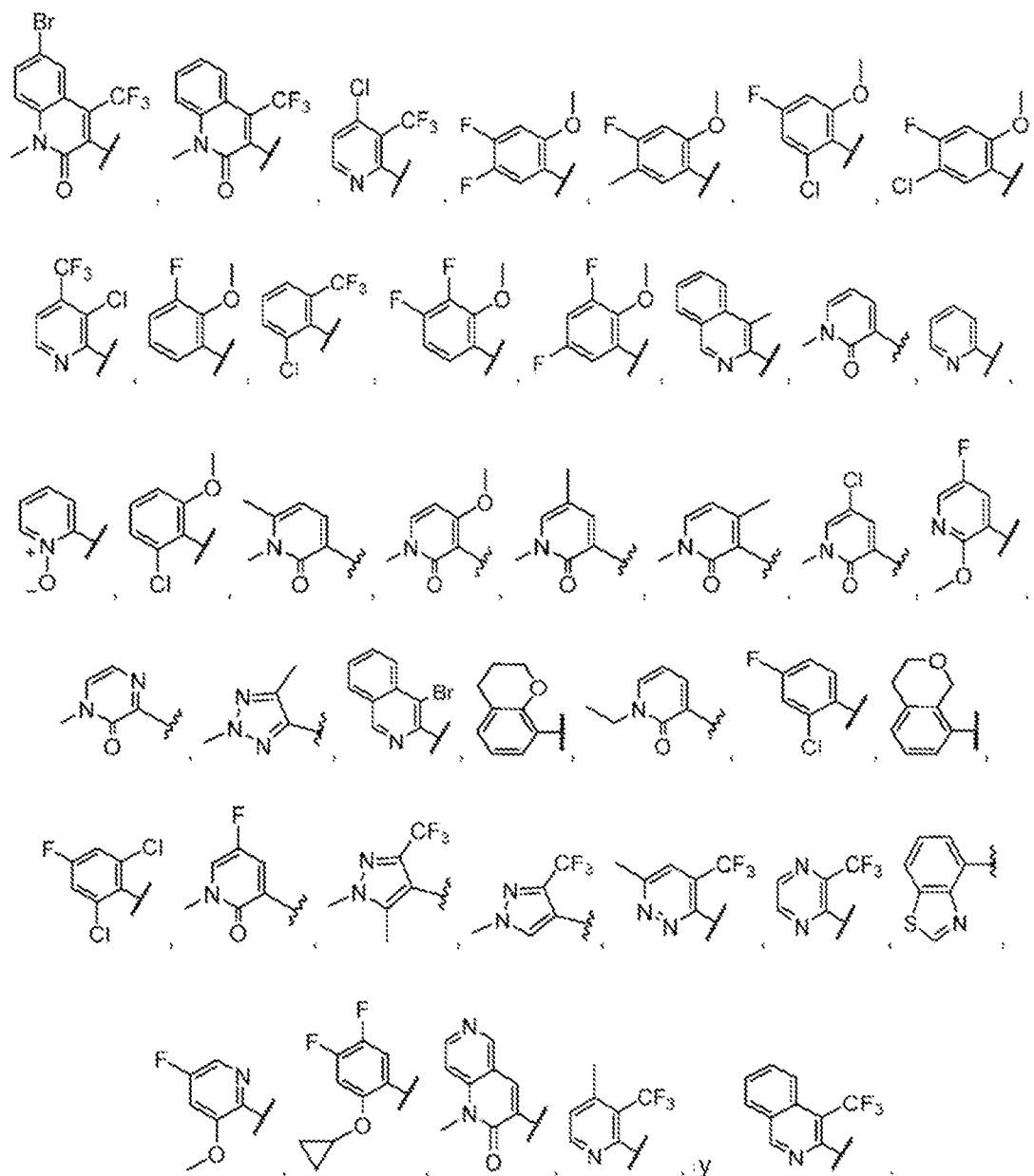
60

65

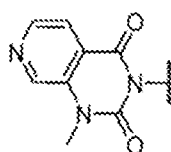


[0139] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de





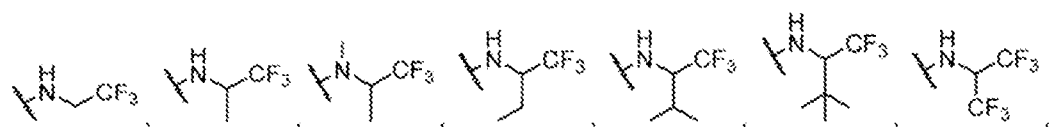
[0140] En algunas formas de realización, R¹ es



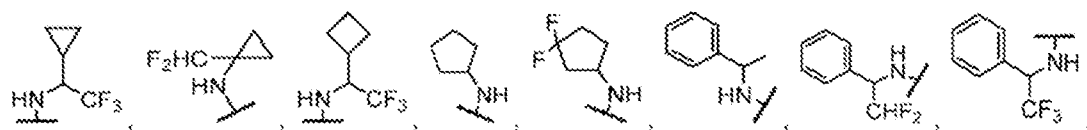
[0141] En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₃ y -O-cicloalquilo C₃₋₃. En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona independientemente de entre F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, ciclopropilo y -O-ciclopropilo.

- 5 **[0142]** En algunas formas de realización, cada R^2 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{b1}R^{b2}$, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo C_{1-4} . En algunas formas de realización, cada R^2 y R^6 se selecciona independientemente de F, Cl, ciano, hidroxilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y $-OCF_3$.
- 10 **[0143]** En algunas formas de realización, cada R^2 y R^6 es independientemente F o Cl. En algunas formas de realización, cada R^2 y R^6 es F.
- 15 **[0144]** En algunas formas de realización, cada R^3 y R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo C_{1-4} . En algunas formas de realización, cada R^3 y R^5 es H.
- 20 **[0145]** En algunas formas de realización, R^4 se selecciona entre H, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$ y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a dos heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S y $S(O)_2$.
- 25 **[0146]** En algunas formas de realización, R^4 es $-NR^{b1}R^{b2}$. En algunas formas de realización, R^4 es $-NHR^{b2}$, donde R^{b2} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4-6 miembros.
- 30 **[0147]** En algunas formas de realización, cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene uno a dos átomos seleccionados de N y O. En algunas formas de realización, R^{b1} se selecciona de H y alquilo C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^{b1} se selecciona de H y CH_3 . En algunas formas de realización, R^{b2} se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas formas de realización, R^{b1} es H y R^{b2} se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas formas de realización, R^{b1} es H y R^{b2} es haloalquilo C_{1-6} . En algunas formas de realización, R^{b2} es $-alquileo\ C_{1-5}-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{b2} se selecciona de entre $-metileno-CF_3$, $-etileno-CF_3$, $-propileno-CF_3$, $-butileno-CF_3$ y $-pentileno-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{b2} es $-alquileo\ C_{1-5}-CF_3$ sustituido con uno o dos R^{b5} . En algunas formas de realización, cada R^{b5} se selecciona independientemente de entre hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas formas de realización, cada R^{b5} se selecciona independientemente de entre cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-6 miembros y fenilo. Cada cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-6 miembros y fenilo de R^{b5} está opcionalmente sustituido independientemente con uno o tres grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{b1}R^{b2}$, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^{b5} se selecciona de fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiridina y tetrahidrofuranilo; y cada R^{b5} está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, Cl, CN, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{b5} es fenilo. En algunas formas de realización, R^{b5} es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de F, Cl, CN, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{b5} es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de F, Cl, CN y $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{b5} es fenilo no sustituido.
- 35 **[0148]** En algunas formas de realización, R^4 es H.
- 40 **[0149]** En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

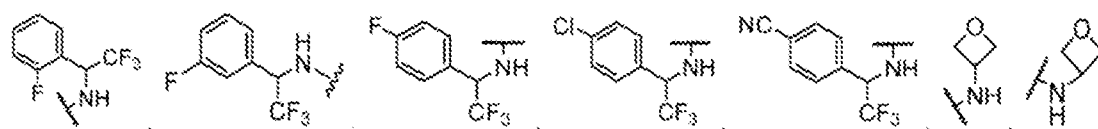
5



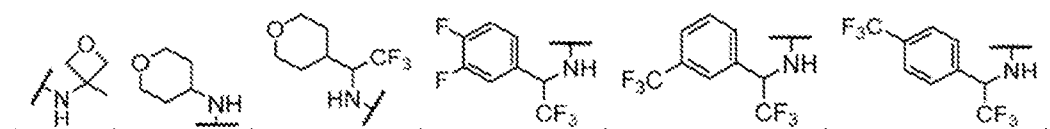
10



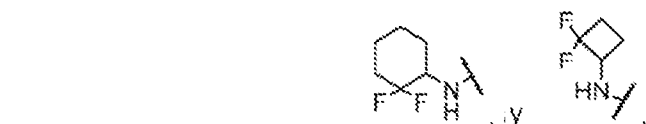
15



20



25



30

35

40

45

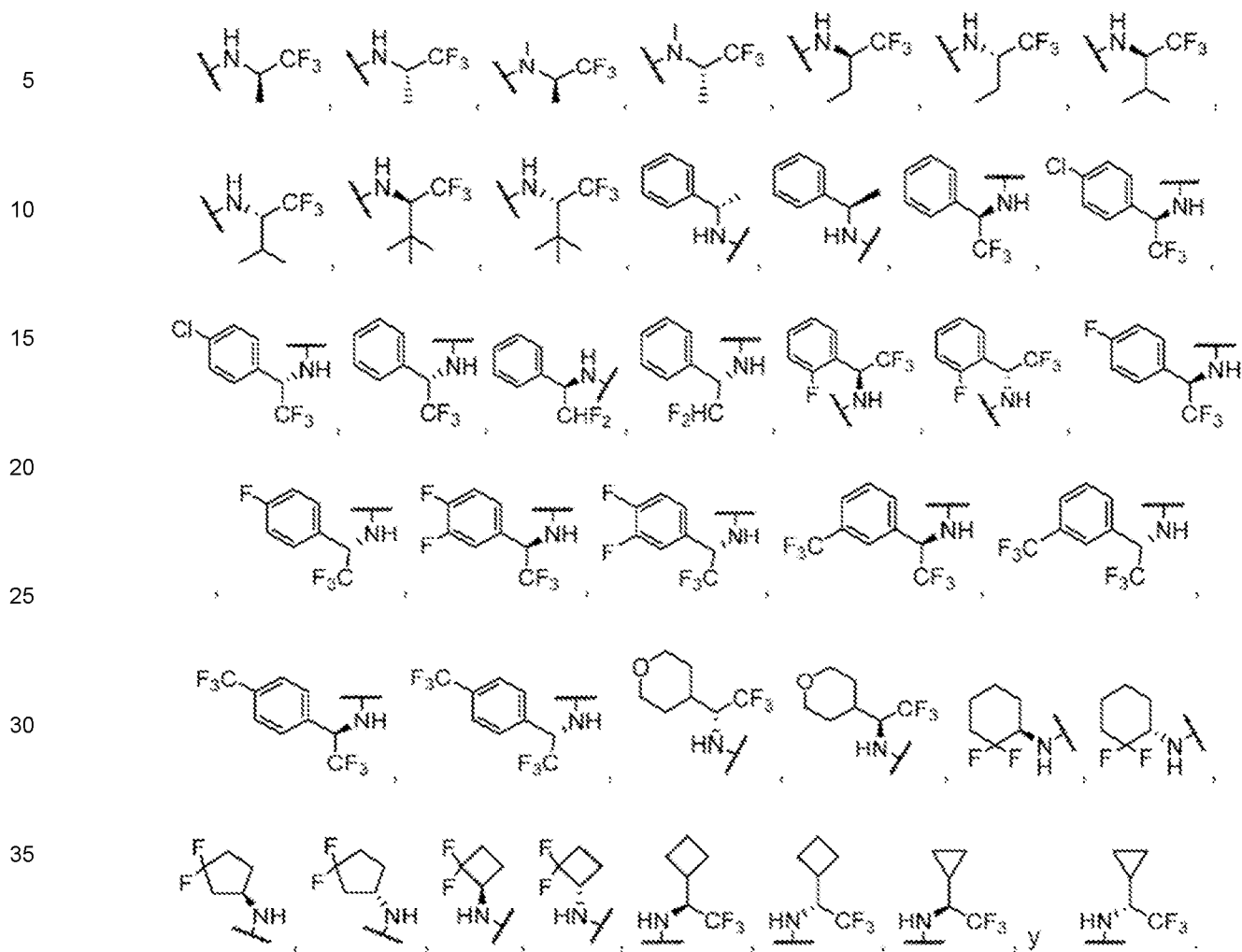
50

55

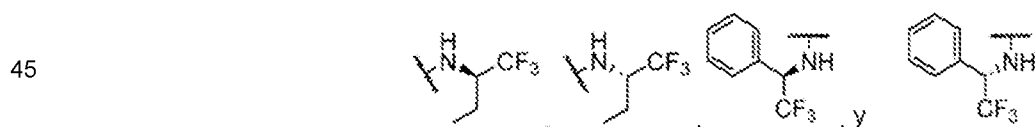
60

65

[0150] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de



En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de



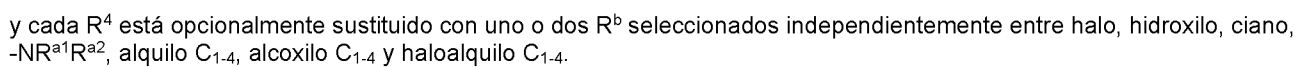
[0151] En algunas formas de realización, R^4 es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^b ; y cada R^b se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .

[0152] En algunas formas de realización, R^4 es heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a dos heteroátomos o grupos seleccionados independientemente de N, O, S y $S(O)_2$. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo saturado de 4 a 10 miembros.

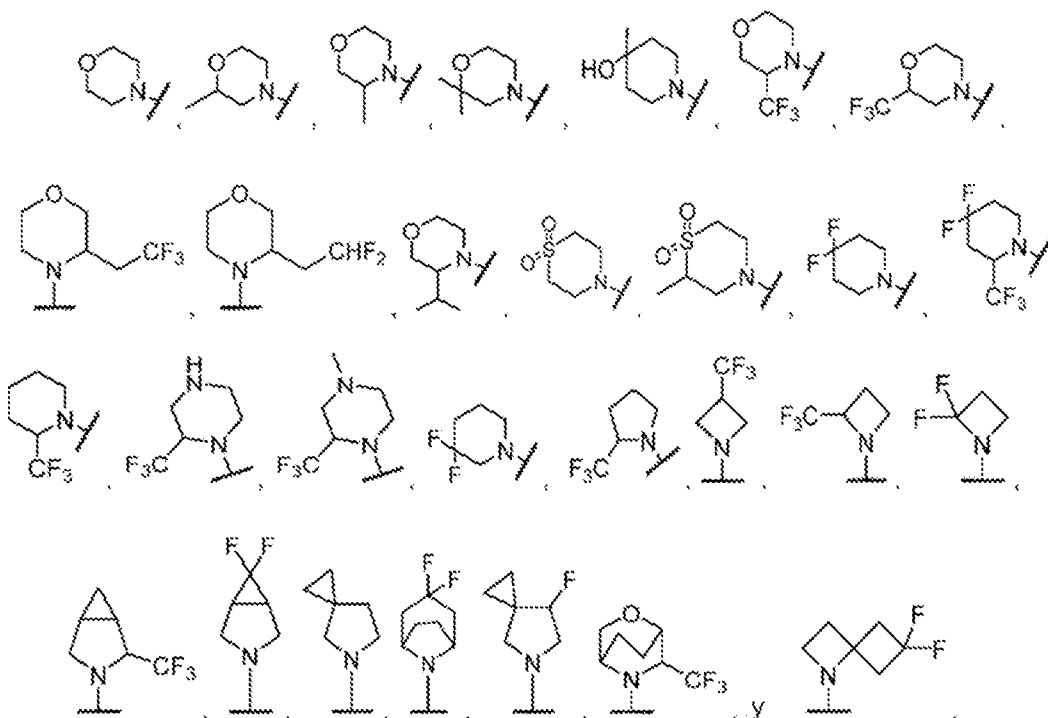


que contiene de cero a dos heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S y $S(O)_2$.

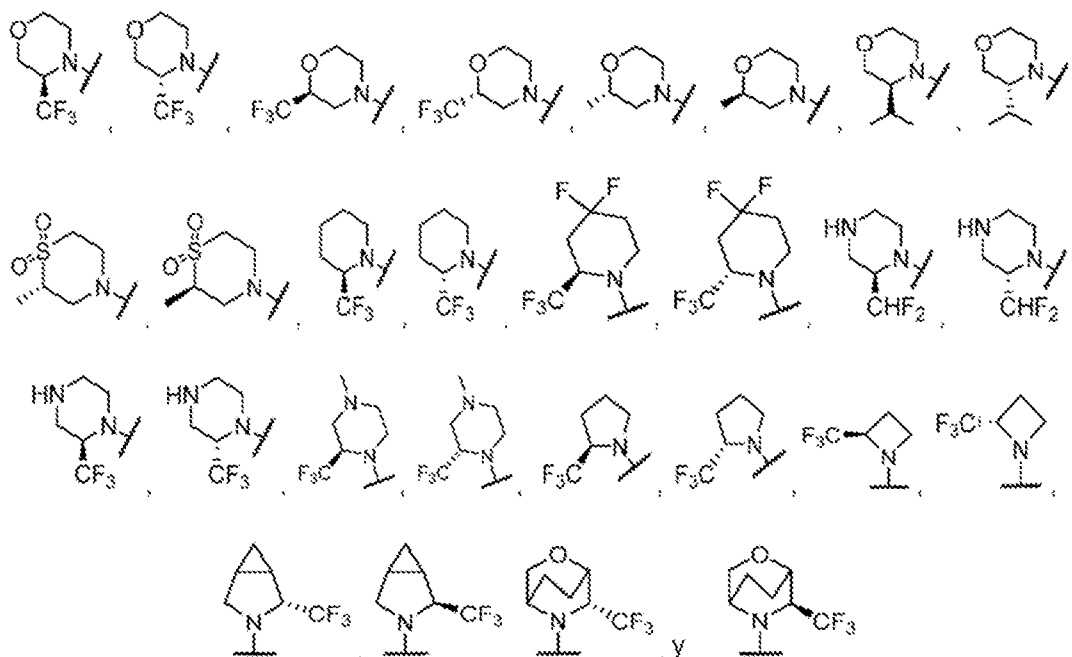
[0154] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de

[illegible]

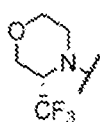
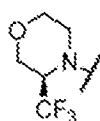
en donde cada R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, hidroxilo, ciano, -CH₃, -CH(CH₃)₂ y -CF₃. En algunas formas de realización, R⁴ se selecciona entre



[0156] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de

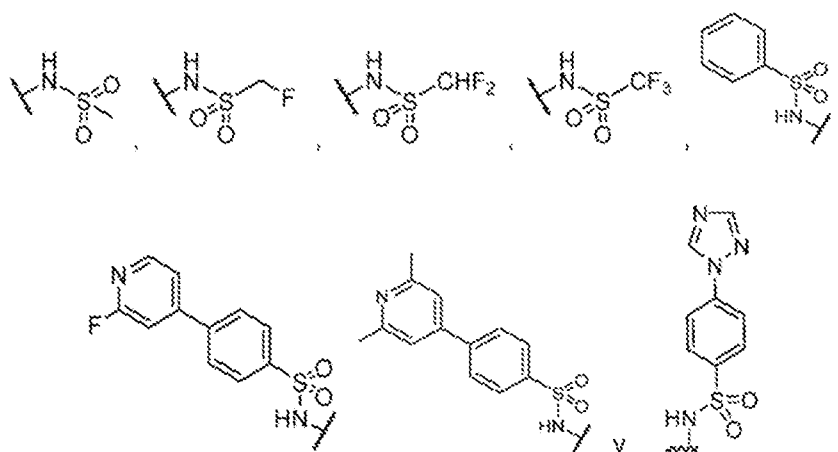


En algunas formas de realización, R^4 es

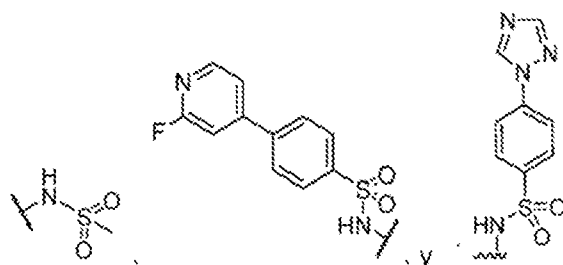


[0157] En algunas formas de realización, R^4 es $-NR^{b1}S(O)_nR^{b4}$. En algunas formas de realización, R^4 es $-NHS(O)_2R^{b4}$, y R^{b4} se selecciona de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo. En algunas formas de realización, R^{b4} se selecciona de $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y fenilo. El fenilo está opcionalmente sustituido con piridinilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo y alquilo C_{1-4} . En algunas formas de realización, el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de F y $-CH_3$. En algunas formas de realización, R^4 es $-NHS(O)_2R^{b4}$, R^{b4} se selecciona de $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y fenilo; y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con piridinilo o triazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo y alquilo C_{1-4} .

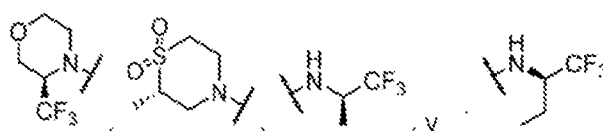
[0158] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de



En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de

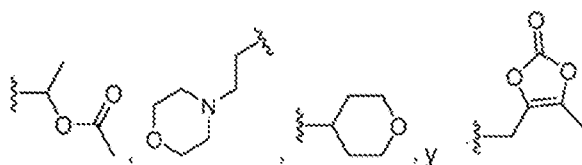


[0159] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de

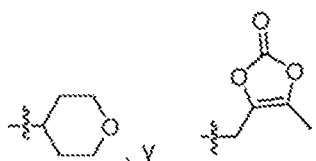


[0160] En algunas formas de realización, cada R^7 y R^8 es H. En algunas formas de realización, cada R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} es H.

[0161] En algunas formas de realización, R^9 se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, butilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,



En algunas formas de realización, R^9 se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



En algunas formas de realización, R⁹ es H.

[0162] En algunas formas de realización, R⁹ es metilo. En algunas formas de realización, R⁹ es etilo. En algunas formas de realización, R⁹ es propilo.

[0163] En algunas formas de realización, R⁹ es H. En algunas formas de realización, R⁹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 4-6 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, -NR^{a1}R^{a2}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-O-alquilo C₁₋₄, -OC(O)-alquilenilo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -Oalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N y O, y en donde el cicloalquilo C₃₋₈ y el heterociclilo de 4-6 miembros de R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, cuando se administra a un paciente, un éster R⁹ genera un compuesto en el que R⁹ es H, como resultado de una o más reacciones químicas, una o más reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o una o más reacciones químicas metabólicas. En algunas formas de realización, un compuesto en el que R⁹ no es H puede ser un profármaco.

[0164] En algunas formas de realización, R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5 miembros está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5 miembros está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de CH₃, CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ y fenilo. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5 miembros está sustituido con fenilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

[0165] En algunas formas de realización, cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃. En algunas formas de realización, cada R¹⁰ es H.

[0166] En algunas formas de realización, cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃. En algunas formas de realización, cada R¹¹ es independientemente H o -CH₃.

[0167] En algunas formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización, q es 2.

[0168] En algunas formas de realización, r se selecciona entre 1, 2 y 3. En algunas formas de realización, r es 3.

[0169] En algunas formas de realización, t es 0. En algunas formas de realización, t es 1.

[0170] En algunas formas de realización, u se selecciona entre 1, 2 y 3. En algunas formas de realización, u es 3.

[0171] En algunas formas de realización, v es 2.

[0172] En algunas formas de realización, cada V¹, V² y V³ es independientemente CR²² o N, donde R²² se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, cada V¹, V² y V³ es independientemente CR²² o N, donde cada R²² se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃. En algunas formas de realización, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²². En algunas formas de realización, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²², donde cada R²² se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas formas de realización, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²², donde cada R²² se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃ y -OCF₃.

[0173] En algunas formas de realización, W¹ es N y W² es O. En algunas formas de realización, W¹ es N y W² es CH₂. En algunas formas de realización, W¹ es N y W² es S(O)₂. En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona independientemente de F, OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃.

[0174] En algunas formas de realización, al menos uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es N. En algunas formas de realización, Y¹ es N; y cada Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas formas de realización, Y² es N; y cada Y¹, Y³, Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas formas de realización, Y³ es N; y cada Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas formas de realización, Y⁴ es N; y cada Y¹, Y², Y³ e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas formas de realización, Y¹ e Y⁵ son N; y cada Y¹, Y² e Y³ es independientemente CR²².

[0175] En algunas formas de realización, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de los ejemplos 1-176.

[0176] En algunas formas de realización, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de los ejemplos 177-180.

[0177] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0178] Una persona experta en la materia sabe que cada una de las formas de realización de un grupo (por ejemplo, R¹) descrito en este documento se pueden combinar con cualquier otra forma de realización de cada uno de los grupos restantes (por ejemplo, R⁴, R⁹, X³, etc.) para generar un compuesto completo de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cada una de las cuales se considera dentro del ámbito de la presente divulgación.

Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
%	Porcentaje
°C	Grado Celsius
Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
ACN/CH ₃ CN/MeCN	Acetonitrilo
ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Aq.	Acuoso
ASK	Quinasa reguladora de la señal de apoptosis
Bicarb	Bicarbonato
Bn	Benzilo
BOC / Boc	terc-butiloxycarbonilo
Bpin	Pinacolborano
br	Amplio
CAS	Servicio abstracto químico
cataCXium A	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina
SNC	Sistema nervioso central

(Continuación)

	Abreviatura	Significado
5	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	CREST	Calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia
	CVP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona
	d	Doblete
10	D/d	deuterio
	DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
	DABCO®	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
15	DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano/cloruro de metileno
20	dd	Doblete de dobletes
	DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMA	N,N-Dimetilacetamida
25	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
30	DMPK	Metabolismo y farmacocinética de fármacos
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
35	dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	CE ₅₀	La mitad de la concentración máxima efectiva
	equiv/eq	Equivalentes
	AE	Acetato de etilo
40	Et	Etilo
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOAc/AcOEt	Acetato de etilo
45	EtOH	Etanol
	F	Fahrenheit
	FBS	Suero bovino fetal
50	g	Gramos
	Gp	Glicoproteína
	h/hr	Horas
	HATU	(1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato)
55	hex	Hexanos
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertz
60	IL	Interleucina
	IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
	J	Constante de acoplamiento (MHz)
65	JAK	Janus quinasa

(Continuación)

	Abreviatura	Significado
5	Kg/kg	Kilogramo
	KOAc	Acetato de potasio
	L	Litro
	LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
10	LHMDS	Hexametildisilazida de litio
	LiMg-TMP	Complejo de cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio
	M	Molar
15	m	multiplete
	M+	Pico de masa
	M+H	Pico de masa más hidrógeno
20	m-CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
	Me	Metilo
	Me ₂ N	Dimetilamina
	Mel	Yoduro de metilo
25	MeOH	Metanol
	MeOT	Tosilato de metilo
	mg	Miligramo
30	MHz	Megahercio
	minim	Minuto
	ml/mL	Mililitro
35	mM	Milimolar
	mmol	Milimol
	Mol.	Mol
	MS	Espectroscopia de masas
40	EM	Esclerosis múltiple
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	MTBE	Metil terc-butil éter
45	M/Z	Masa/Carga
	N	Normal
	NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina en forma reducida
50	NaOH	Hidróxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	ng	Nanogramos
	NIS	N-iodosuccinimida
55	nM	Nanomolar
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	ON	Durante la noche
60	PEG	Polietilenglicol
	PET	Tomografía por emisión de positrones
	Ph	Fenilo
65	PhMe	Tolueno

(Continuación)

	Abreviatura	Significado
5	PhNO ₂	Nitrobenceno
	PhNTf ₂	Triflamida de N-fenilo
	pH	Expresión de la acidez o alcalinidad de una solución
	prep	Preparativo
10	RA	Artritis reumatoide
	Rf	Factor de retención
	RPM	Revoluciones por minuto
15	RT/r	Temperatura ambiente
	RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	s	Segundo
20	s	Singlete
	sat.	Saturado
	SFC	Cromatografía de fluidos supercrítica
	SLE	Lupus eritematoso sistémico
25	SPECT	Tomografía computarizada por emisión monofotónica
	SPhos Pd G3	Metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	SYK	Tirosina quinasa del bazo
30	t	Triplete
	TBACl	Cloruro de tetrabutilamonio
	TBS / TBDMS	Terc-butildimetilsililo
35	tBuOH	Terc-Butanol
	tBuBrettPhos	[(2-Di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	Pd G3	
	TCA	Ácido tricloroacético
40	TEA / NEt ₃	Trietilamina
	temp.	Temperatura
	TES	Trietilsilano
45	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
50	TLC	Cromatografía de capa fina
	TMP	Tetrametilpiperidina
	TMS	Trimetilsililo
	Tol	Tolueno
55	TPL2	Locus 2 quinasa de progresión tumoral
	Tritilo	Trifenilmetilo
	Vac	Vacío
60	w/v	Peso/volumen
	w/w	Peso/peso
	XPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
65		

(Continuación)

	Abreviatura	Significado
5	δ	Desplazamiento químico (ppm)
	μg	Microgramo
	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
10	μM	Micromolar
	μm	Micrómetro
	μmol	Micromol

15 Usos terapéuticos de los compuestos

[0179] Los métodos descritos en este documento se pueden aplicar a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o un ser humano. En este contexto, los métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras se pueden obtener mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos se pueden utilizar para una variedad de propósitos, incluidos propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar *ex vivo* para determinar el programa y/o la dosificación óptima de administración de un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ para una indicación, tipo de célula, individuo y otros parámetros determinados. La información obtenida de dicho uso se puede utilizar para fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. A continuación, se describen otros usos *ex vivo* para los que pueden ser adecuados los compuestos o que resultarán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis segura o tolerable en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos conocidos comúnmente por los expertos en la materia.

[0180] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (Ie), fórmula (If), fórmula (Ig), fórmula (Ih), fórmula (Ii), fórmula (Ik), fórmula (Im), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV) o fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden utilizar para tratar sujetos que tienen o se sospecha que tienen estados patológicos, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente "indicaciones") que responden o se cree que responden a la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar para inhibir la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en este documento pueden usarse para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de una célula, tal como una célula cancerosa, o inhibir la inmunosupresión.

45 Métodos

[0181] Los compuestos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria.

[0182] En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0183] En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento y al menos un agente terapéutico adicional y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0184] Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en terapia.

[0185] Además, se describe en este documento un compuesto descrito en este documento para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección proporcionada en este documento.

[0186] Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que es susceptible de tratamiento mediante la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$. Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos descritos en el presente documento incluyen un tumor sólido, diabetes, una enfermedad inflamatoria, enfermedad de injerto contra huésped, colangitis esclerosante primaria, VIH, una

enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hepatitis alcohólica, lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica.

[0187] Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento es útil para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición inflamatoria.

[0188] "Administrar" o "administración" se refiere a la administración de uno o más agentes terapéuticos a un paciente. En algunas formas de realización, la administración es una monoterapia en la que un compuesto descrito en el presente documento es el único ingrediente activo administrado al paciente que necesita terapia. En otra forma de realización, la administración es una coadministración de modo que dos o más agentes terapéuticos se administran juntos durante el curso del tratamiento. En algunas formas de realización, dos o más agentes terapéuticos pueden coformularse en una única forma de dosificación o "unidad de dosificación combinada", o formularse por separado y posteriormente combinarse en una unidad de dosificación combinada, como es típicamente para la administración intravenosa o la administración oral como una tableta o cápsula mono o bicapa.

[0189] En algunas formas de realización, el compuesto descrito en el presente documento se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz, tal como, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de dicho compuesto. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis. En otras formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 100 mg por dosis.

[0190] En algunas formas de realización, el compuesto descrito en el presente documento y al menos un agente terapéutico adicional se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz de cada agente, independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de un compuesto o formulación por dosis por compuesto. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en el presente documento y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por compuesto por dosis. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en el presente documento y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por compuesto por dosis. En otras formas de realización, la cantidad efectiva del tratamiento combinado de un compuesto descrito en este documento y un compuesto adicional es para cada componente, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 500 mg cada uno por dosis.

[0191] En algunas formas de realización, la dosis de un compuesto descrito en el presente documento y/o una combinación de la dosis del compuesto descrito en el presente documento y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otra forma de realización más, la dosis de un compuesto descrito en el presente documento y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra como una dosis de carga de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por compuesto el primer día y cada día o en días alternos o semanalmente durante hasta un mes seguido de un régimen regular de un compuesto descrito en el presente documento y/o uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. La dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o semanalmente, para cada componente de un régimen farmacológico de múltiples componentes. Un cuidador calificado o un médico tratante sabe qué régimen de dosis es mejor para un paciente en particular o condiciones particulares que presenta y tomará decisiones apropiadas sobre el régimen de tratamiento para ese paciente. Por lo tanto, en otra forma de realización, el cuidador calificado puede adaptar un régimen de dosis del compuesto descrito en este documento y/o un agente terapéutico adicional como se describe en este documento para que se ajuste a las necesidades particulares del paciente. Por lo tanto, se entenderá que la cantidad de la dosis de un compuesto descrito en este documento y la cantidad de la dosis de un agente terapéutico adicional realmente administrada generalmente serán determinadas por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluidas las afecciones que se van a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real (por ejemplo, sal o base libre) administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

[0192] La coadministración también puede incluir la administración de una dosis de fármacos componentes, por ejemplo, una dosis de uno o más compuestos descritos en el presente documento y una dosis de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto). Dicha combinación de una dosis de uno o más compuestos descritos en el presente documento y una dosis de uno o más agentes terapéuticos adicionales se puede administrar simultáneamente o en secuencia (uno después del otro) dentro de un período de tiempo razonable de cada administración (por ejemplo, aproximadamente 1 minuto a 24 horas) dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y/o

farmacodinámicas de cada agente o la combinación. La coadministración también puede implicar el tratamiento con una combinación fija en la que los agentes del régimen de tratamiento se pueden combinar en un medio de dosificación fija o de dosificación combinada, por ejemplo, sólido, líquido o aerosol. En algunas formas de realización, se puede utilizar un kit para preparar y/o administrar el fármaco o los componentes del fármaco.

[0193] Por lo tanto, también se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de formulaciones de uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, a través de un kit a un paciente que lo necesite. Se entenderá que un cuidador calificado administrará o dirigirá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o combinaciones de compuestos de la presente divulgación.

[0194] La "administración intravenosa" es la administración de sustancias directamente en una vena, o "por vía intravenosa". En comparación con otras vías de administración, la vía intravenosa (IV) es una forma más rápida de administrar líquidos y medicamentos por todo el cuerpo. Una bomba de infusión puede permitir un control preciso sobre el caudal y la cantidad total de medicamento administrado. Sin embargo, en los casos en los que un cambio en el caudal no tendría consecuencias graves, o si no se dispone de bombas, a menudo se deja que el goteo fluya simplemente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y utilizando la pinza para regular la velocidad. Alternativamente, se puede utilizar un infusor rápido si el paciente requiere un alto caudal y el dispositivo de acceso intravenoso tiene un diámetro lo suficientemente grande para acomodarlo. Se trata de un manguito inflable colocado alrededor de la bolsa de líquido para forzar la entrada del líquido en el paciente o un dispositivo eléctrico similar que también puede calentar el líquido que se está infundiendo. Cuando un paciente requiere medicamentos solo en ciertos momentos, se utiliza una infusión intermitente que no requiere líquido adicional. Puede utilizar las mismas técnicas que un goteo intravenoso (bomba o goteo por gravedad), pero después de que se haya administrado la dosis completa de medicamento, el tubo se desconecta del dispositivo de acceso intravenoso. Algunos medicamentos también se administran mediante inyección intravenosa o bolo, lo que significa que se conecta una jeringa al dispositivo de acceso intravenoso y se inyecta el medicamento directamente (lentamente, si puede irritar la vena o causar un efecto demasiado rápido). Una vez que se ha inyectado un medicamento en la corriente de líquido del tubo intravenoso, debe haber algún medio para garantizar que llegue desde el tubo hasta el paciente. Por lo general, esto se logra permitiendo que la corriente de líquido fluya normalmente y, de ese modo, lleve el medicamento al torrente sanguíneo; sin embargo, a veces se utiliza una segunda inyección de líquido, como "lavado", después de la inyección para impulsar el medicamento hacia el torrente sanguíneo más rápidamente. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el compuesto o la combinación de compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía intravenosa solos o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía oral o parenteral.

[0195] "Administración oral" es una vía de administración en la que una sustancia se toma a través de la boca, e incluye la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y la que se realiza a través del tracto respiratorio, a menos que se realice a través de, por ejemplo, tubos de modo que el medicamento no esté en contacto directo con ninguna de las mucosas orales. La forma típica para la administración oral de agentes terapéuticos incluye el uso de comprimidos o cápsulas. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el compuesto o la combinación de compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía oral solos o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía intravenosa o parenteral.

[0196] Los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$ incluyen, sin limitación, acné, lesión pulmonar inducida por ácido, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, enfermedad de Still del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), degeneración macular relacionada con la edad, envejecimiento, hepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, alergias, encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de aloinjerto, alopecia, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, angioedema, angiofibroma, displasia ectodérmica anhidrótica-II, enfermedad de la membrana basal antimembrana glomerular, enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, aftosa, estomatitis, apendicitis, artritis, ascitis, aspergilosis, asma, aterosclerosis, placas ateroscleróticas, dermatitis atópica, tiroiditis atrófica, enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune (pancitopenia inmunitaria, hemoglobinuria paroxística nocturna), poliendocrinopatías autoinmunes, trombocitopenia autoinmune (púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunomediada), hepatitis autoinmune, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, dolor de espalda, infección por *Bacillus anthracis*, enfermedad de Bechet, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Behçet, parálisis de Bell, beriliosis, síndrome de Blau, dolor óseo, bronquiolitis, asma por penfigoide ampolloso (PA), quemaduras, bursitis, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, enfermedad de Castleman, trastornos catabólicos, cataratas, Enfermedad celíaca, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pancreatitis crónica, prostatitis crónica, osteomielitis multifocal crónica recurrente, alopecia cicatricial, colitis, síndrome de dolor regional complejo, complicaciones del trasplante de órganos, conjuntivitis, enfermedad del tejido

conectivo, dermatitis de contacto, neovascularización del injerto corneal, úlcera corneal, enfermedad de Crohn, síndromes
periódicos asociados a criopirina, lupus eritematoso cutáneo (LEC), criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del
antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxémica, dermatomiositis, edema macular
diabético, diverticulitis, eczema, encefalitis, endometriosis, endotoxemia, eosinofilia, neumonías, epicondilitis,
5 epidermólisis ampollosa, eritema multiforme, eritroblastopenia, esofagitis, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria
familiar por frío, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, fibromialgia, enfermedad de Crohn fistulizante,
alergias alimentarias, arteritis de células gigantes, glaucoma, glioblastoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular,
glomerulonefritis, enteropatía sensible al gluten, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped (EICH),
10 hepatitis granulomatosa, enfermedad de Graves, lesiones de la placa de crecimiento, síndrome de Guillain-Barré,
enfermedades intestinales, pérdida de cabello, tiroiditis de Hashimoto, traumatismo craneoencefálico, dolor de cabeza,
pérdida de audición, enfermedad cardíaca, hemangioma, anemia hemolítica, articulaciones hemofílicas, púrpura de
Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, trastornos hereditarios del tejido conectivo, herpes
zóster y simplex, hidradenitis supurativa (HS), reemplazo de cadera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington,
15 enfermedad de la membrana hialina, respuesta inflamatoria hiperactiva, hiperamonemia, hipercalcemia,
hipercolesterolemia, síndrome hipereosinofílico (SHE), hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS),
neumonitis por hipersensibilidad, formación ósea hipertrófica, anemias hipoplásicas y otras, anemia hipoplásica, ictiosis,
polineuropatía desmielinizante idiopática, miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), fibrosis
pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías por inmunoglobulina, nefritis por complejos inmunes,
20 púrpura trombocitopénica inmune (PTI), incontinencia pigmentaria (IP, síndrome de Bloch-Siemens), mononucleosis
infecciosa, enfermedades infecciosas incluyendo enfermedades virales como SIDA (infección por VIH), hepatitis A, B, C,
D, y E, herpes; inflamación, inflamación del sistema nervioso central, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad
inflamatoria del tracto respiratorio inferior, incluyendo bronquitis o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas,
enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio superior, incluyendo nariz y senos nasales, como rinitis o sinusitis,
25 enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, evento isquémico inflamatorio, como accidente cerebrovascular o paro
cardíaco, enfermedad pulmonar inflamatoria, miopatía inflamatoria, como miocarditis, enfermedad hepática inflamatoria,
neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picaduras de insectos, cistitis intersticial, enfermedad
pulmonar intersticial, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperfusión, reemplazo articular, artritis juvenil,
artritis reumatoide juvenil, queratitis, lesión renal causada por infecciones parasitarias, rechazo de trasplante de riñón,
30 leptospirosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, liquen escleroso (LE), síndrome miasténico de Lambert-Eaton,
síndrome de Loeffler, lupus, nefritis lúpica, enfermedad de Lyme, Síndrome de Marfan (MFS), síndrome de activación de
mastocitos, mastocitosis, meningitis, meningioma, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de
Muckle-Wells (amiloidosis urticaria-sordera), mucositis, síndrome de lesión multiorgánica, esclerosis múltiple, atrofia
muscular, distrofia muscular, miastenia gravis (MG), síndrome mielodisplásico, miocarditis, miositis, sinusitis nasal,
35 enterocolitis necrosante, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), glaucoma neovascular,
síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducido por alérgenos, obesidad, alergia ocular,
neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndrome de Osier-Weber, osteoartritis, osteogénesis imperfecta,
osteonecrosis, osteoporosis, osteoartritis, otitis, paquioniquia congénita, enfermedad de Paget, enfermedad ósea de
Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pediátrica reumatología, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo, pénfigo
40 vulgar (PV), penfigoide ampollosa (PA), pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, anemia
perniciosa (enfermedad de Addison), tos ferina, PFAPA (fiebre periódica, faringitis aftosa y adenopatía cervical), faringitis
y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes de plantas, infección por pneumocystis, neumonía,
neumonitis, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite de urushiol, poliartritis nodosa, policondritis, enfermedad
renal poliquística, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, polimiositis, reservoritis, lesión por reperfusión y
45 rechazo de trasplante, cirrosis biliar primaria, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria (PSC),
proctitis, psoriasis, psoriasis vulgar, artritis psoriásica, epidermis psoriásica, estrés psicosocial enfermedades, enfermedad
pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenoso, fibroplasias retrolentales, granuloma piógeno,
artritis estéril piógena, síndrome de Raynaud, enfermedad de Reiter, artritis reactiva, enfermedad renal, rechazo de injerto
renal, lesión por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de la retina, fibroplasia retrolental, síndrome
50 de Reynaud, carditis reumática, enfermedades reumáticas, fiebre reumática, artritis reumatoide, rinitis, psoriasis rinitis,
rosácea, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerodermia, escoliosis, seborrea, sepsis, choque
séptico, dolor intenso, síndrome de Sézary, anemia de células falciformes, enfermedad inducida por sílice (silicosis),
síndrome de Sjögren, enfermedades de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, sensibilización de la piel (dermatitis
de contacto o dermatitis alérgica de contacto), apnea del sueño, lesión de médula espinal, estenosis espinal,
55 espondiloartropatías, lesiones deportivas, esguinces y distensiones, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), accidente
cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, quemaduras solares, inflamación sinovial, síndrome de respuesta
inflamatoria sistémica (SIRS), lupus eritematoso sistémico, mastocitosis sistémica (SMCD), vasculitis sistémica, artritis
idiopática juvenil de inicio sistémico, arteritis temporal, tendinitis, tenosinovitis, trombocitopenia, tiroiditis, tiroiditis,
trasplante de tejido, toxoplasmosis, tracoma, rechazo de trasplante, lesión cerebral traumática, tuberculosis, nefritis
60 tubulointersticial, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), diabetes tipo 1,
diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, fibromas uterinos, uveítis,
uveorretinitis, reestenosis vascular, vasculitis, vasculitis (NHLBI), vitiligo, granulomatosis de Wegener y enfermedad de
Whipple.

[0197] Los métodos descritos en el presente documento pueden ser para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno
65 mediado, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Los métodos pueden incluir la identificación de un mamífero que tiene

un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$, y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento eficaz para mejorar (es decir, disminuir la gravedad de) el síntoma.

5 **[0198]** En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es una enfermedad inflamatoria o un choque de endotoxinas inducido por LPS. En algunas formas de realización, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En formas de realización particulares, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, artritis reumatoide (AR), encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), espondilitis anquilosante, gota aguda y espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil o artritis psoriásica. En otras formas de realización, la enfermedad es inflamación. En otras formas de realización, la enfermedad consiste en reacciones inmunes excesivas o destructivas, como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lupus.

10 **[0199]** En algunas formas de realización, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El término "enfermedad inflamatoria intestinal" o "EII" como se usa en el presente documento es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Otras formas de EII que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente incluyen colitis por derivación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluida la colitis colagenosa y la colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behçet, EC gastroduodenal, yeyunoileítis, ileítis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras de estómago, diverticulitis, pouchitis, proctitis y diarrea crónica.

20 **[0200]** El tratamiento o la prevención de la EII también incluye mejorar o reducir uno o más síntomas de la EII. Como se utiliza en el presente documento, el término "síntomas de la EII" se refiere a síntomas detectados tales como dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito y otras complicaciones más graves, tales como deshidratación, anemia y desnutrición. Varios de estos síntomas están sujetos a análisis cuantitativos (por ejemplo, pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente a partir de un análisis de sangre (por ejemplo, anemia) o una prueba que detecta la presencia de sangre (por ejemplo, sangrado rectal). El término "en el que dichos síntomas se reducen" se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, incluyendo, entre otros, un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (por ejemplo, tasa de aumento de peso). El diagnóstico se determina típicamente mediante una observación endoscópica de la mucosa y un examen patológico de muestras de biopsia endoscópica.

30 **[0201]** El curso de la EII varía y a menudo se asocia con períodos intermitentes de remisión de la enfermedad y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito varios métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la EII, así como la respuesta al tratamiento en sujetos que padecen EII. El tratamiento según los métodos presentes es generalmente aplicable a un sujeto que padece EII de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

40 **[0202]** En algunos ejemplos, la enfermedad o afección que se va a tratar mediante la administración de un compuesto de la composición descrita en el presente documento incluye gota aguda y espondilitis anquilosante, trastornos alérgicos, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, aterosclerosis, infecciones bacterianas, dolor por cáncer de huesos y dolor debido a endometriosis, melanoma resistente a BRAF, glioma del tronco encefálico o adenomas pituitarios, quemaduras, bursitis, cáncer de la región anal, cáncer del sistema endocrino, cáncer de riñón o uréter (p. ej., carcinoma de células renales y carcinoma de la pelvis renal), cáncer de pene, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cánceres de la sangre tales como leucemia mieloide aguda, cánceres de lengua, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de la pelvis renal, carcinoma de carcinoma de vagina o de vulva, leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, dolor crónico, síndrome clásico de Bartter, conjuntivitis por resfriado común, cardiopatía coronaria, melanoma cutáneo o intraocular, dermatitis, dismenorrea, eczema, endometriosis, poliposis adenomatosa familiar, fibromialgia, infecciones fúngicas, gota, tumores ginecológicos, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, dolor de cabeza, artropatía hemofílica, enfermedad de Parkinson, SIDA, herpes zóster, enfermedad de Hodgkin, Huntington, síndrome de hiperprostaglandina E, gripe, iritis, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil, dolor lumbar y de cuello, linfomas linfocíticos, trastornos miofasciales, miositis, neuralgia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos neuroinflamatorios, dolor neuropático, carcinoma de vulva, enfermedad de Parkinson enfermedad, malignidad pediátrica, fibrosis pulmonar, cáncer rectal, rinitis, sarcoidosis, sarcomas de tejidos blandos, escleritis, cáncer de piel, tumores sólidos de la infancia, tumores del eje espinal, esguinces y distensiones, cáncer de estómago, accidente cerebrovascular, síndromes de dolor musculoesquelético subagudo y crónico tales como bursitis, procedimientos quirúrgicos o dentales, síntomas asociados con influenza u otras infecciones virales, sinovitis, dolor de muelas, úlceras, cáncer uterino, sarcomas uterinos, uveítis, vasculitis, infecciones virales, infecciones virales (por ejemplo, influenza) y cicatrización de heridas.

[0203] Los criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa se pueden encontrar en, por ejemplo, Truelove et al. (1955) Br Med J 2:1041-1048.) Usando estos criterios, la actividad de la enfermedad se puede caracterizar en un sujeto que tiene EII como actividad de la enfermedad leve o actividad de la enfermedad grave. Los sujetos que no cumplen todos los criterios de actividad grave de la enfermedad y que exceden los criterios de actividad leve de la enfermedad se clasifican como sujetos con actividad moderada de la enfermedad.

[0204] Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento también se pueden aplicar en cualquier punto del curso de la enfermedad. Por ejemplo, los métodos se aplican a un sujeto que padece EII durante un período de tiempo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). En dichas formas de realización, los presentes métodos proporcionan un beneficio al extender el período de tiempo de remisión (por ejemplo, extendiendo el período de enfermedad inactiva) o al prevenir, reducir o retrasar el inicio de la enfermedad activa. Alternativamente, los métodos se pueden aplicar a un sujeto que padece EII durante un período de enfermedad activa. Dichos métodos proporcionan un beneficio al reducir la duración del período de enfermedad activa, reducir o mejorar uno o más síntomas de EII o tratar la EII.

[0205] Se han descrito medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la EII en la práctica clínica e incluyen, por ejemplo, las siguientes: control de los síntomas; cierre de la fístula; extensión de la terapia con corticosteroides requerida; y mejora en la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se puede evaluar utilizando el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (CEII), que se utiliza ampliamente en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida en un sujeto con EII (Véase Guyatt et al. (1989) Gastroenterology 96:804-810). En algunos ejemplos, la enfermedad o afección es una lesión, enfermedad o afección hepática inmunomediada.

[0206] Por ejemplo, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede ser hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia e insuficiencia hepática que se desarrolla en sujetos con abuso crónico y activo de alcohol. (Véase Akriviadis E. et. al, Ann Gastroenterol. 2016 Abr-Jun; 29(2): 236-237). La hepatitis alcohólica puede causar cirrosis y fibrosis de las células hepáticas. Los glucocorticoides (p. ej., prednisolona) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., pentoxifilina) se pueden utilizar para tratar la hepatitis alcohólica. Los compuestos de la presente memoria se pueden utilizar como tratamientos independientes o en combinación con los tratamientos actuales para la hepatitis alcohólica.

[0207] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento.

[0208] En algunos ejemplos, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, trastornos autoinmunes relacionados con el lupus u otros o un síntoma de LES. Los síntomas del lupus eritematoso sistémico incluyen dolor en las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, artritis, fatiga, pérdida de cabello, llagas en la boca, ganglios linfáticos inflamados, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea, dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmos cardíacos anormales, tos con sangre y dificultad para respirar, coloración irregular de la piel y fenómeno de Raynaud.

Terapia combinada

[0209] También se describen en este documento métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en este documento se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos o terapias adicionales.

[0210] Por lo tanto, un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ y/o enfermedades o síntomas que se presentan simultáneamente o son exacerbados o desencadenados por las enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$, por ejemplo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, puede comprender administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento opcionalmente en combinación con un agente adicional (por ejemplo, un segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda incidental o que se presenta simultáneamente con enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. El tratamiento con el segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto descrito en este documento. Un compuesto descrito en este documento puede combinarse con otro agente activo en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos adecuados que pueden utilizarse en combinación con un compuesto descrito en este documento incluyen, entre otros, los agentes terapéuticos proporcionados en este documento o una combinación que comprende al menos un agente terapéutico proporcionado en este documento.

[0211] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria.

Los ejemplos de agentes para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que se pueden usar en combinación con compuestos descritos en el presente documento incluyen moduladores de alfa-fetoproteína; antagonista del receptor de adenosina A3; ligandos de adrenomedulina; inhibidores del gen AKT1; antibióticos; antifúngicos; inhibidores de ASK1; inhibidores de ATPasa; antagonistas de beta adrenoceptores; inhibidores de BTK; inhibidores de calcineurina; moduladores del metabolismo de carbohidratos; inhibidores de catepsina S; antagonistas de quimiocinas CCR9; moduladores de CD233; moduladores de CD29; antagonistas de CD3; inhibidores del ligando CD40; antagonistas del receptor del ligando CD40; inhibidores del ligando CXC de quimiocinas; inhibidores del gen CHST15; moduladores de colágeno; antagonistas de CSF-1; moduladores de quimiocinas CX3CR1; ecobióticos; inhibidores del ligando de eotaxina; agonistas del receptor de prostanoideos EP4; moduladores de la ATP sintasa F1F0; agonistas o moduladores del receptor farnesoide X (FXR y NR1H4); trasplante de microbiota fecal (FMT); inhibidores del ligando de fractalquina; antagonistas del receptor de ácidos grasos libres 2; inhibidores del factor de transcripción GATA 3; agonistas del péptido similar al glucagón 2; agonistas de glucocorticoides; moduladores del receptor de glucocorticoides; agonistas del receptor de guanilato ciclasa; inhibidores de la prolil hidroxilasa de HIF; inhibidores de la histona desacetilasa; moduladores del antígeno HLA de clase II; estimulador del factor inducible por hipoxia-1; inhibidores del gen ICAM1; moduladores del ligando beta de IL-1; antagonistas de IL-12; antagonistas de IL-13; antagonistas de IL-18; agonistas de IL-22; antagonistas de IL-23; inhibidores de IL-23A; antagonistas de IL-6; Antagonistas del receptor de IL-7; antagonistas del receptor de IL-8; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7; antagonistas de la integrina; inhibidores del ligando de interleucina; antagonistas del receptor de interleucina 17A; ligandos de interleucina-1 beta; inhibidores del receptor 2 similar a interleucina 1; moduladores del receptor de IL-6; inhibidores de la tirosina quinasa JAK; inhibidores de la tirosina quinasa Jak1; inhibidores de la tirosina quinasa Jak3; estimuladores de la lactoferrina; moduladores de la proteína 2 similar a LanC; inhibidores del elastato leucocitario; inhibidores de la proteinasa-3 leucocitaria; inhibidores de MAdCAM; antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH-1); agonistas de la melanocortina; inhibidores de la metaloproteasa-9; terapias dirigidas al microbioma; agonistas del receptor C del péptido natriurético; ligandos de neuregulina-4; Inhibidores de NLPR3; antagonistas del receptor NK activador de NKG2 D; inhibidores del factor nuclear kappa B; antagonistas del receptor opioide; inhibidores del ligando OX40; inhibidores de la oxidorreductasa; moduladores del purinoceptor P2X7; inhibidores de la PDE 4; inhibidores del homólogo 1 de Pellino; agonistas de PPAR alfa/delta; agonistas de PPAR gamma; inhibidores de la proteína fimH; inhibidores del ligando 1 de la glucoproteína P-selectina; inhibidores del receptor de tirosina quinasa Ret; inhibidores de la quinasa RIP-1; inhibidores de la quinasa RIP-2; inhibidores de la ARN polimerasa; estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1; agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; agonistas del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato; antagonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; moduladores del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; Inhibidores del antígeno 1 de células madre; moduladores de superóxido dismutasa; inhibidores de SYK; inhibidor de la transglutaminasa tisular; antagonistas de TLR-3; antagonistas de TLR-4; inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8); agonistas de TLR-9; inhibidores del ligando TNF alfa; inhibidores del ligando TNF; moduladores del ligando TNF alfa; antagonistas de TNF; inhibidores de TPL-2; moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14; inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral 15; inhibidores de la tirosina quinasa Tyk2; antagonistas del receptor IL-1 tipo I; agonistas vanilloides VR1; e inhibidores de zonulina, y combinaciones de los mismos.

[0212] Los antagonistas del receptor de adenosina A3 incluyen PBF-677.

[0213] Los ligandos de adrenomedulina incluyen adrenomedulina.

[0214] Los antibióticos incluyen ciprofloxacino, claritromicina, metronidazol, vancomicina, rifamicina, rifaximina y tosufloxacino.

[0215] ASK1 incluyen GS-4997.

[0216] Los moduladores de alfa-fetoproteína incluyen ACT-101.

[0217] Los inhibidores anti-CD28 incluyen JNJ-3133 y abatacept.

[0218] Los receptores beta adrenérgicos incluyen NM-001.

[0219] Los inhibidores de BTK incluyen GS-4059.

[0220] Los inhibidores de calcineurina: incluyen tacrolimus y ciclosporina.

[0221] Los moduladores del metabolismo de carbohidratos incluyen ASD-003.

[0222] Los inhibidores de catepsina S incluyen VBY-129.

[0223] Los antagonistas de quimiocinas CCR9 incluyen CCX-507.

[0224] Los moduladores de CD233 incluyen GSK-2831781.

- [0225] Los moduladores de CD29 incluyen PF-06687234.
- [0226] Los antagonistas de CD3 incluyen NI-0401.
- 5 [0227] Los antagonistas de CD4 incluyen IT-1208.
- [0228] Los inhibidores de ligandos de CD40 incluyen SAR-441344 y letolizumab.
- [0229] Los inhibidores de genes de CD40 incluyen NJA-730.
- 10 [0230] Los antagonistas de receptores de ligandos de CD40 incluyen FFP-104, BI-655064.
- [0231] La proteína de inmunoglobulina de unión a chaperonina incluye IRL-201805.
- 15 [0232] Los inhibidores de ligandos de quimiocina CXC incluyen LY-3041658.
- [0233] Los inhibidores de genes de CHST15 incluyen STNM-01.
- [0234] Los moduladores de colágeno incluyen ECCS-50 (DCCT-10).
- 20 [0235] Los inhibidores de quinasa proteína COT incluyen GS-4875.
- [0236] Los antagonistas de CSF-1 incluyen JNJ-40346527 (PRV-6527) y SNDX-6352.
- 25 [0237] Los moduladores de quimioquina CX3CR1 incluyen E-6130.
- [0238] Los ecobióticos incluyen SER-287.
- [0239] Los inhibidores de ligando de eotaxina incluyen bertilimumab.
- 30 [0240] Los agonistas de receptores de prostanoïdes EP4 incluyen KAG-308.
- [0241] Los modulares de sintasa de F1F0 ATP incluyen LYC-30937 EC.
- 35 [0242] Los inhibidores del ligando fractalcina incluyen quetmolimab (E-6011).
- [0243] Los antagonistas del receptor de ácidos grasos libres 2 incluyen GLPG-0974.
- [0244] Los inhibidores del factor de transcripción GATA 3 incluyen SB-012.
- 40 [0245] Los agonistas de péptido 2 de tipo glucagón incluyen teduglutida y apraglutida.
- [0246] Los agonistas de receptor de glucocorticoides incluyen budesonida, dipropionato de beclometasona y fosfato sódico de dexametasona.
- 45 [0247] Los modulares de receptor de glucocorticoides /inhibidores del ligando TNF incluyen ABBV-3373.
- [0248] Los agonistas de receptor de ciclase de guanilato ciclase incluyen dolcanatida.
- 50 [0249] Los inhibidores de hidroxilasa de prolilo de HIF incluyen DS-1093 y AKB-4924.
- [0250] Los inhibidores de la prolil hidroxilasa-2 de HIF/estimulantes del factor inducible por hipoxia-1 incluyen GB-004.
- [0251] Los inhibidores de desacetilasa de histona incluyen givinostat.
- 55 [0252] Los inhibidores de desacetilasa-6 de histona incluyen CKD-506.
- [0253] Los moduladores de antígeno de HLA de clase II incluyen moduladores de proteína HLA de clase II.
- 60 [0254] Los inhibidores de gen de ICAM1 incluyen alicaforsen.
- [0255] Los antagonistas de IL-12 incluyen ustekinumab (IL12/IL23).
- [0256] Los antagonistas de IL-13 incluyen tralokinumab.
- 65

- [0257] Los antagonistas de IL-18 incluyen GSK-1070806.
- [0258] Los agonistas de IL-22 incluyen RG-7880.
- 5 [0259] Los antagonistas de IL-23 incluyen tildrakizumab, risankizumab (BI-655066), mirikizumab (LY-3074828), brazikumab (AMG-139) y PTG-200.
- [0260] Los inhibidores de IL-23A incluyen guselkumab.
- 10 [0261] Los antagonistas de IL-6 incluyen olokizumab.
- [0262] Los antagonistas del receptor IL-7 incluyen OSE-127.
- [0263] Los antagonistas del receptor de IL-8 incluyen clotrimazol.
- 15 [0264] Los antagonistas de integrina alfa-4/beta-1 incluyen natalizumab.
- [0265] Los antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen etrolizumab (a4b7/aEb7), vedolizumab, carotegast metil, TRK-170 (a4b7/a4b1), PN-10943 y PTG-100.
- 20 [0266] Los antagonistas de integrina incluyen E-6007.
- [0267] Los inhibidores de ligando de interleucina incluyen bimekizumab (IL-17A/IL-17F).
- 25 [0268] Los antagonistas de receptor 17^a de interleucina incluyen brodalumab.
- [0269] Los ligandos de interleucina-1 beta incluyen K(D)PT.
- [0270] Los inhibidores de receptor 2 de tipo interleucina 1 incluyen BI-655130.
- 30 [0271] Los moduladores del receptor IL-6 incluyen olamkicept.
- [0272] Los inhibidores de la tirosina quinasa JAK incluyen tofacitinib (1/3), peficitinib (1/3), TD-3504, un TD-1473. Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak1 incluyen un compuesto divulgado en el documento WO₂008/109943. Ejemplos de otros inhibidores de JAK incluyen, entre otros, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY²784544), INCB039110, lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), XL019, upadacitinib (ABT-494), filgotinib, GLPG-0555, SHR-0302 y brepocitinib (PF-06700841) (JAK1/Tyk2).
- 35 [0273] Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak3 incluyen PF-06651600.
- [0274] Los estimuladores de lactoferrina incluyen lactoferrina humana recombinante (VEN-100).
- [0275] Los moduladores de proteína 2 de tipo LanC incluyen BT-11.
- 45 [0276] Los inhibidores de la elastasa leucocitaria/inhibidores de la proteinasa-3 leucocitaria incluyen tiprelestat.
- [0277] Los inhibidores de MAdCAM incluyen SHP-647 (PF-547659).
- 50 [0278] Los antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH-1) incluyen CSTI-100.
- [0279] Los antagonistas de receptor de melanocortina MC1 incluyen ASP-3291 y PL-8177.
- [0280] Los inhibidores de metaloproteasa-9 incluyen GS-5745.
- 55 [0281] El modulador de microbioma incluye ABI-M201.
- [0282] Los agonistas de receptor C de péptido natriurético incluyen plecanatida.
- 60 [0283] Los ligandos de neuregulina-4 incluyen NRG-4.
- [0284] Los antagonistas de receptor NK activadores de NKG2 D incluyen JNJ-4500.
- [0285] Los inhibidores de NLPR3 incluyen dapansutrilo, BMS-986299, SB-414, MCC-950, IFM-514, JT-194, PELA-167 y NBC-6.
- 65

- 5 **[0286]** Los agonistas o moduladores de receptor de Famesoide X (FXR y NR1H4) incluyen AGN-242266, cilofexor trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obeticólico, TERN-101 y tropifexor.
- [0287]** Los inhibidores del factor nuclear kappa B incluyen Thetanix.
- [0288]** Los antagonistas de los receptores opioides incluyen naltrexona e IRT-103.
- 10 **[0289]** Los inhibidores de ligandos de OX40 incluyen KHK-4083.
- [0290]** Los inhibidores de oxidorreductasa incluyen olsalazina.
- [0291]** Los inhibidores de homólogo 1 Pellino incluyen BBT-401.
- 15 **[0292]** Los moduladores de purinoceptor de P2X7 incluyen SGM-1019.
- [0293]** Los inhibidores de PDE 4 incluyen apremilast.
- 20 **[0294]** Los agonistas de PPAR alfa/delta incluyen elafibranor (GFT-1007).
- [0295]** Los agonistas de PPAR gamma incluyen GED-0507-34-Levo.
- [0296]** Los inhibidores de la proteína fimH incluyen sibofimloc (EB-8018).
- 25 **[0297]** Los inhibidores de ligando-1 de glicoproteína de P-selectina incluyen SEL-K2, AbGn-168H y neihulizumab.
- [0298]** Los inhidores de receptor de tirosina quinasa Ret incluyen GSK-3179106.
- 30 **[0299]** Los inhidores de quinasa RIP-1 incluyen GSK-2982772.
- [0300]** Los inhidores de quinasa RIP-2 incluyen GSK-2983559.
- [0301]** Los estimuladores de fosfatasa 1 de esfingosina 1 fosfato incluyen etrasimod.
- 35 **[0302]** Los agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen ozanimod, mocravimod (KRP-203) y BMS-986166.
- [0303]** Los agonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato/agonistas del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato incluyen ozanimod.
- 40 **[0304]** Los antagonistas del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen amiselimod (MT-1303).
- [0305]** Los moduladores del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato incluyen OPL-002.
- 45 **[0306]** Los inhibidores del antígeno 1 de células madre incluyen Ampion (DMI-9523).
- [0307]** Los moduladores de superóxido dismutasa incluyen midismasa.
- [0308]** Los inhibidores de Syk incluyen GS-9876.
- 50 **[0309]** El inhibidor de la transglutaminasa tisular incluye zampilimab.
- [0310]** Los antagonistas de TLR-3 incluyen PRV-300.
- 55 **[0311]** Los antagonistas de TLR-4 incluyen JKB-122.
- [0312]** Los inhibidores de receptor 8 de tipo Toll (TLR8) incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763.
- 60 **[0313]** Los agonistas de TLR-9 incluyen cobitolimod, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601 y PUL-042.
- [0314]** Los inhibidores del ligando alfa de TNF incluyen adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, golimumab, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, Hemay-007 y V-565.
- 65 **[0315]** Los antagonistas del TNF incluyen AVX-470, tulinercept y etanercept.

[0316] Los inhibidores de TPL-2 incluyen GS-4875.

[0317] Los moduladores de ligando de factor 14 de necrosis tumoral incluyen AEVI-002.

[0318] Los inhibidores de ligando de factor 15 de necrosis tumoral incluyen PF-06480605.

[0319] Los inhibidores de tirosina quinasa Tyk2 incluyen PF-06826647 y BMS-986165.

[0320] El antagonista de receptor TrkA incluye SNA-125.

[0321] Los antagonistas de receptor de IL-I de tipo I incluyen anakinra.

[0322] Los inhibidores de zonulina incluyen acetato de larazótida.

[0323] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

[0324] Los ejemplos de AINE incluyen, entre otros, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con una Cl_{50} que es al menos 50 veces menor que la Cl_{50} para COX-1) como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[0325] En una forma de realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, entre otros, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

[0326] El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

[0327] En algunas formas de realización, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro, como tiomalato sódico de oro o auranofina.

[0328] En algunas formas de realización, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

[0329] En algunas formas de realización, el compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

[0330] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un inmunosupresor. En algunas formas de realización, el inmunosupresor es metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

[0331] Se describen aquí métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito aquí se administra en combinación con una clase de agente para el tratamiento de la EII. Los ejemplos de clases de agentes para el tratamiento de la EII que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en este documento incluyen inhibidores de ASK1, antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, inhibidores de BTK, inhibidores de la beta-glucuronidasa, moduladores del receptor de bradicinina, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del canal de calcio, inhibidores de la catepsina S, antagonistas de la quimiocina CCR3, antagonistas del receptor del ligando CD40, inhibidores del ligando de quimiocina CXC, inhibidores del gen CHST15, moduladores de colágeno, antagonistas del CSF-1, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores del citocromo P450 3A4, inhibidores del ligando de eotaxina, agonistas del receptor de prostanoïdes EP4, agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores del ligando de fractalquina, antagonistas del receptor de ácidos grasos libres 2, inhibidores del factor de transcripción GATA 3, agonistas del péptido similar al glucagón 2, agonistas de glucocorticoides, antagonistas del receptor de guanilato ciclasa agonistas, inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores del antígeno HLA de clase II, antagonistas de IL-12, antagonistas de IL-13, antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-6, moduladores del receptor de IL-6, moduladores del receptor de interleucina-7, antagonistas de IL-7, antagonistas de IL-8, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7, antagonistas de la integrina alfa-E, antagonistas de la integrina, antagonistas de la integrina beta-7, inhibidores del ligando de interleucina, ligando de interleucina-2, antagonistas del receptor de interleucina 17A, ligandos de interleucina-1 beta, moduladores del ligando de interleucina-1 beta, inhibidores de IRAK4, inhibidores de la tirosina quinasa JAK, inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, moduladores de la proteína 2 similar a LanC,

moduladores de la lipoxigenasa, inhibidores de MADCAM, matriz inhibidores de la metaloproteasa, agonistas de la melanocortina, inhibidores de la metaloproteasa-9, agonistas del receptor C del péptido natriurético, ligandos de la neuregulina-4, antagonistas del receptor NK activador de NKG2 D, antagonistas del receptor opioide, antagonistas del receptor delta opioide, inhibidores de la oxidoreductasa, agonistas del purinoceptor P2X7, inhibidores de la PDE 4, moduladores del péptido estimulante de la fagocitosis, inhibidores del canal de potasio, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR delta, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de la proteína fimH, inhibidores del ligando-1 de la glucoproteína P-selectina, inhibidores de la ARN polimerasa, estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1, moduladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa, agonistas del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, antagonistas del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor 5 de esfingosina-1-fosfato, inhibidores del gen STAT3, inhibidores del antígeno 1 de células madre, moduladores de la superóxido dismutasa, estimuladores de la superóxido dismutasa, inhibidores de SYK, inhibidores del ligando TGF beta 1, agonistas de timulina, antagonistas de TLR, agonistas de TLR, inhibidores del ligando TNF alfa, antagonistas de TNF, moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14, moduladores del receptor TNF tipo II, inhibidores de Tpl 2 e inhibidores de zonulina.

[0332] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la EII. Ejemplos de agentes para el tratamiento de la EII que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en este documento, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen los proporcionados en este documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y ABX-464, adalimumab; alicaforsen, ALLO-ASC-CD, AMG-966, anakinra, apremilast; Alequel; AMG-139; amiselimod, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, balsalazida; dipropionato de beclometasona; BI-655130, BMS-986184; budesonida; CEQ-508; certolizumab; ChAdOx2-HAV, fosfato sódico de dexametasona, DNVX-078, etanercept; cibinetida; Clostridium butyricum; ETX-201, golimumab; GS-4997, GS-9876, GS-4875, GS-4059, infliximab; mesalazina, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, JNJ-4447, naltrexona; natalizumab; neihulizumab, olsalazina; PH-46-A, propionil-L-carnitina; PTG-100; remestemcel-L; tacrolimus; teduglutida; tofacitinib; ASP-1002; ustekinumab; vedolizumab; AVX-470; POSADA-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; ARRIBA-1288; VBY-129; 99mTc-anexina V-128; bertilimumab; DLX-105; dolcanatida; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostato; GLPG-0974; iberogas; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK -4083; KRP-203; acetato de larazotida; LY-3074828, midismo; olokizumab; OvaGuardar; P-28-GST; PF-547659; prednisolona; QBECO; RBX-2660, RG-7835; JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; zucapsaicina; ABT-494; Ampión; BI-655066; carotegast metilo; cobitolimod; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02, ozanimod; peficitinib; quetmolimab (E-6011); RHB-104; rifaximina; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; vidofludimus; y AZD-058.

[0333] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped que se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento incluyen los proporcionados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y [18F]F-AraG, AM-01, estimulador de antitripsina alfa 1: AAT-IV y CSL-964; Alloctra, efavaleucina alfa (AMG-592), trióxido de arsénico, ATIR-101, belatacept, belimumab, modulador de beta lactamasa: ribaxamasa, bortezomib, brentuximab vedotin, brimonidina, tartrato de brimonidina, cannabidiol, ciclosporina, CYP-001, um, dilanubicel, dornasa alfa, DSM-9843, eculizumab, EDP-1066, everolimus, Furestem, GL-101, ibrutinib, IMSUT-CORD, IRX-4204, itolizumab, KD-025, MaaT-013, milatuzumab, mizoribina, micofenolato de mofetilo, MSCCT-0010, nalotimagene carmaleucel, MET-2, nilotinib, narsoplimab (OMS-721), pacritinib, PF-05285401, ProTmune, QPI-1002, remestemcel-L, RGI-2001, saratin, SCM-CGH, sirolimus, T-allo10, telmisartán, TOP-1288, TZ-101, voclosporina; antagonista de la quimiocina CCR⁵: leronlimab (PRO-140); antagonista del receptor del ligando CD40: iscalimab; inhibidor del subcomponente C1s del complemento: CE-1145, sutimlimab, Cinryze, BIVV-009; inhibidor del antígeno de linfocitos B CD20: obinutuzumab, rituximab; estimulador del gen CASP9: rivogenlecleucel; antagonista de CD3 o inhibidor de CD7: T-Guard; inhibidor del factor C5a del complemento: olendalizumab; Inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV: begelomab; Inhibidor de la tirosina quinasa JAK1/2: ruxolitinib; Inhibidor de la tirosina quinasa Jak1: itacitinib; Ligando de interleucina-2: aldesleucina; Ligando de interleucina 22: F-652; Inhibidor de la subunidad alfa del receptor de IL-2: basiliximab e inolimomab; Agonista del receptor de IL-6: PLX-1; Antagonista del receptor de IL-6: clazakizumab; Inhibidor del ligando de OX40: KY-1005; Un ejemplo de dicho inhibidor de OX40 es un compuesto divulgado en US 8.450.460; Modulador de CD24 del transductor de señal: CD24-IgFc; Agonista del receptor de somatostatina: Timoglobulina; y agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato-1: ponesimod.

[0334] En el presente documento se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en el presente documento se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria que se pueden usar en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluyen los proporcionados en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y BTT-1023, CM-101, Doconexent, GRI-0124, HTD-1801, HTD-2802, himecromona, IDN-7314, NGM-282, ácido norursodesoxicólico, ORBCEL-C, antagonista de la integrina alfa-V/beta-1 y beta-6: PLN-74809; agonista de PPAR delta: seladelpar lisina; SCT-5-27, inhibidor del gen PTGS2 y del gen TGF beta 1: SCT-5-27 y STP-705; Agonistas o moduladores del receptor farnesoide X (FXR, NR1H4): AGN-242266, cilofexor

trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obeticólico, TERN-101, tropifexor; antagonista del receptor X del hígado: DUR-928; y antagonista de quimiocinas CCR5/CCR2: cenicriviroc.

[0335] En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, inhibidores del gen vif antagonistas de la dimerización, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 que capta ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ligasa de ubiquitina, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X inhibidores, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasas, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

[0336] En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

[0337] En algunas formas de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente inmunomodulador, por ejemplo, un inmunoestimulante o un inmunosupresor. En ciertas otras formas de realización, un agente inmunomodulador es un agente capaz de alterar la función de los puntos de control inmunitarios, incluyendo las vías CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y/o PD-1. En otras formas de realización, el agente inmunomodulador es un agente modulador de puntos de control inmunitarios. Los agentes moduladores de puntos de control inmunitario ejemplares incluyen anticuerpo anti-CTLA-4 (p. ej., ipilimumab), anticuerpo anti-LAG-3, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-B7-H4, anticuerpo anti-Tim3, anticuerpo anti-BTLA, anticuerpo anti-KIR, anticuerpo anti-A2aR, anticuerpo anti-CD200, anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-PD-L1, anticuerpo anti-CD28, anticuerpo anti-CD80 o -CD86, anticuerpo anti-B7RP1, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-HVEM, anticuerpo anti-CD137 o -CD137L, anticuerpo anti-OX40 o -OX40L, anticuerpo anti-CD40 o -CD40L, anticuerpo anti-GAL9, anticuerpo anti-IL-10 y fármaco A2aR. Para ciertos productos génicos de la vía inmunitaria, se contempla el uso de antagonistas o agonistas de dichos productos génicos, así como moduladores de moléculas pequeñas de dichos productos génicos. En algunas formas de realización, los agentes inmunomoduladores incluyen aquellos agentes capaces de alterar la función de los mediadores en las vías de señalización mediadas por citocinas.

[0338] En algunas formas de realización, un compuesto como se describe en el presente documento se puede combinar con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

[0339] Un compuesto descrito en este documento se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

[0340] En algunas formas de realización, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o un compuesto descrito en el presente documento y al menos un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se puede utilizar en los kits, lo mismo que si todas y cada una de las

composiciones se enumeraran específica e individualmente para su uso en un kit. En algunas formas de realización, el kit comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria. En algunas formas de realización, las instrucciones en el kit están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la EII.

5 Artículos de fabricación

10 [0341] Artículos de fabricación que comprenden un recipiente en el que se encuentran contenidos un compuesto descrito en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede ser un frasco, un vial, una ampolla, un aplicador desechable de un solo uso o similar, que contiene la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación. El recipiente puede estar formado por una variedad de materiales, como vidrio o plástico y, en un aspecto, también contiene una etiqueta en el recipiente o asociada con él que indica instrucciones de uso en el tratamiento del cáncer o de afecciones inflamatorias.

15 [0342] Debe entenderse que el ingrediente activo puede envasarse en cualquier material capaz de proporcionar una estabilidad química y física razonable, tal como una bolsa de papel de aluminio.

[0343] Las formas de dosis unitarias de la composición farmacéutica que comprenden un compuesto descrito en este documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 [0344] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede usarse en los artículos de fabricación, lo mismo que si cada composición estuviera listada específica e individualmente para su uso en un artículo de fabricación.

25 [0345] También se proporciona un kit que incluye un compuesto descrito en este documento; una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina $\alpha\beta\gamma$.

30 [0346] También se proporciona un artículo de fabricación que incluye un compuesto descrito en el presente documento; y un recipiente. En algunas formas de realización, el recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

35 [0347] Las formulaciones de los compuestos de la presente divulgación, es decir, un compuesto descrito en este documento o la combinación de un compuesto descrito en este documento y un agente adicional, se pueden lograr mezclando dichos compuestos o sales. de los mismos con uno o más vehículos, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, denominados colectivamente en el presente documento como excipientes o materiales portadores. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis terapéuticamente eficaz. Los compuestos o la combinación de compuestos de la divulgación pueden administrarse por vía oral, mucosal, parenteral, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intranasal en formulaciones de dosificación que contienen excipientes farmacéuticos convencionales.

45 [0348] En algunas formas de realización, la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un agente terapéutico adicional se puede formular en una formulación de dosis fija o dosis combinada en un comprimido, cápsula o solución intravenosa premezclada. En otra forma de realización, la combinación de dosis fija comprende preferiblemente un compuesto descrito en el presente documento y un agente antiinflamatorio adicional. Otras formulaciones de dosis fija pueden incluir líquidos premezclados, suspensiones, elixires, aerosoles o presentaciones de parches. Tal como se utiliza en el presente documento, las formulaciones de dosis fija o dosis combinada son sinónimos de la coadministración simultánea de los ingredientes activos del compuesto descrito en el presente documento y al menos un agente terapéutico adicional.

50 [0349] También se describen en el presente documento métodos para tratar a un sujeto que se somete a una o más terapias estándar para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que comprenden administrar o coadministrar un compuesto descrito en el presente documento a dicho sujeto. En consecuencia, uno o más compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar antes, durante o después de la administración de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o una combinación de las mismas.

60 [0350] En algunas formas de realización, el sujeto puede ser un ser humano que (i) es sustancialmente refractario a al menos un tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o (ii) está en recaída después del tratamiento con un tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o tanto (i) como (ii). En algunas formas de realización, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro tratamientos de una enfermedad o afección inflamatoria (incluidos los tratamientos estándar o experimentales de una enfermedad o afección inflamatoria).

65 [0351] Los agentes terapéuticos anteriores cuando se emplean en combinación con un compuesto o compuestos descritos en este documento, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en los manuales a los que se hace referencia, por ejemplo, Physicians' Desk Reference o en cantidades generalmente conocidas por un cuidador calificado,

es decir, un experto en la materia. En los métodos descritos en este documento, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del compuesto descrito en este documento. Ciertos otros agentes terapéuticos pueden combinarse en una única formulación o kit cuando sea posible. Por ejemplo, las formulaciones en comprimidos, cápsulas o líquidos pueden combinarse con otras formulaciones en comprimidos, cápsulas o líquidos en una formulación o régimen de dosis fija o combinada. Otras combinaciones pueden administrarse por separado, de manera contemporánea o de otro modo.

[0352] Los métodos de la presente divulgación proporcionan específicamente mejoras en cualquiera de los criterios de respuesta anteriores.

Síntesis

[0353] Los compuestos de la divulgación se pueden preparar utilizando los métodos divulgados en el presente documento y las modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden utilizar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en el presente documento. La síntesis de compuestos típicos de fórmula (I), por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la fórmula (I), u otras fórmulas o compuestos divulgados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado de los mismos, se puede lograr como se describe en los siguientes ejemplos.

Síntesis generales

[0354] Las formas de realización típicas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse utilizando los esquemas de reacción generales y/o ejemplos descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan utilizando métodos publicados para sintetizar compuestos que son formas de realización de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto que se sintetizará proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento. Las etiquetas de grupo (por ejemplo, R¹, R^a) utilizadas en los esquemas de reacción aquí presentados son sólo para fines ilustrativos y, a menos que se especifique lo contrario, no necesariamente coinciden por nombre o función con las etiquetas utilizadas en otros lugares para describir compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita aquí, o aspectos o fragmentos de las mismas.

Parámetros de la reacción sintética

[0355] Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

[0356] Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en TW Greene y GM Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, y las referencias citadas en el mismo.

[0357] Además, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos ("quirales"). Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

[0358] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin,

EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-15 (John Wiley y Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley y Sons, 5.^a edición, 2001) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[0359] Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe en conjunción con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente divulgación son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

[0360] El término "q.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función establecida, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

[0361] Los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales que se proporcionan a continuación. En los esquemas que se proporcionan a continuación, debe apreciarse que cada uno de los compuestos que se muestran en los mismos puede tener grupos protectores según sea necesario en cualquier etapa. Los grupos protectores estándar están dentro del alcance de un experto en la materia.

[0362] El Esquema 1 muestra una ruta sintética ejemplar para la síntesis de compuestos proporcionados en este documento (p. ej., compuestos de Fórmula I). Los compuestos de Fórmula I, u otras fórmulas o compuestos divulgados en este documento, se preparan típicamente proporcionando primero el núcleo molecular **503** y luego uniendo los sustituyentes R¹ deseados utilizando condiciones de acoplamiento adecuadas (p. ej., acoplamiento de Suzuki) y los sustituyentes de fenilamida deseados (sustituidos en el fenilo por R²-R⁶) utilizando condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. En el Esquema 1, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son como se definen en este documento, R⁵¹ es un grupo saliente (p. ej., halo); R⁵² es alquilo C₁₋₆; R⁵³ es hidroxilo o un grupo saliente (p. ej., halo); R⁵⁴ es una fracción adecuada para sufrir una reacción de acoplamiento (por ejemplo, un ácido borónico o halo); R⁵⁵ es O (es decir, oxo) o N, donde si R⁵⁵ es N entonces R⁵⁵ es un constituyente del anillo opcional de E¹; E¹ es un N-auxiliar de doble enlace que está opcionalmente ciclizado en R⁵⁵, o E¹ puede ser un grupo protector de N de enlace simple y R⁸; y R⁵⁶ es una fracción adecuada para sufrir una reacción de acoplamiento catalizada por un metal (por ejemplo, halo, o un ácido borónico o un éster del mismo).

[0363] En el Esquema 1, el compuesto **501** se hace reaccionar con el compuesto **502** en condiciones de desplazamiento nucleofílico estándar (por ejemplo, utilizando una base) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **503**. En general, el compuesto **502** se desprotona utilizando una base fuerte, como hidróxido de potasio o butilitio, y luego se pone en contacto con el compuesto **501**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente -78 a 0 °C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora, o a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **503** se aísla por medios convencionales.

[0364] El compuesto **508** se hace reaccionar en condiciones ácidas suficientes para eliminar E¹. Por ejemplo, el compuesto **508** se puede poner en contacto con un ácido en presencia de agua o un alcohol, si E¹ está doblemente enlazado a N, como cuando E¹ es una difenilmetina. Por ejemplo, el compuesto **508** se puede poner en contacto con HCl en un disolvente adecuado, como metanol/dioxano. Alternativamente, el compuesto **508** se puede poner en contacto con un ácido (por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético) en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano o diclorometano), si E¹ está unido por un enlace simple a N, como cuando E¹ es un terc-butoxicarbonilo. Después de la eliminación de E¹, el derivado NH del compuesto **508** se hace reaccionar con el compuesto **505** en condiciones de acoplamiento de amida estándar en un disolvente adecuado (p. ej., THF, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **510**.

The reaction scheme illustrates the synthesis of compounds 508 and 511 from starting materials 501 and 502.

Starting Materials:

- 501:** A substituted benzene ring with substituents R^{50} , R^{51} , and R^7 . The ring is part of a larger system with atoms $X^3, X^4, X^1, X^2, X^5, X^6, X^7$ and a central atom Z . A group $(X^6)_b$ is also present.
- 502:** A substituted benzene ring with substituents R^{55} and OR^{52} . The ring is part of a larger system with atoms $X^3, X^4, X^1, X^2, X^5, X^6, X^7$ and a central atom Z . A group $(X^6)_b$ is also present.

Reaction Pathways:

- Pathway 1 (Top):**
 - 502 reacts with 501 to form intermediate 503.
 - 503 reacts with R^1-R^{54} (507) to form 508.
 - 508 is in equilibrium with 509, which is a substituted benzene ring with substituents $R^4, R^5, R^3, R^6, R^2, R^{53}$.
- Pathway 2 (Bottom):**
 - 503 reacts with R^1-R^{54} (507) to form 506.
 - 506 is in equilibrium with 510, which is a substituted benzene ring with substituents $R^4, R^5, R^3, R^6, R^2, R^{53}$.
 - 510 reacts with R^1-R^{54} (507) to form 511.

Structural Details:

- The benzene rings in 501, 502, 503, 506, 508, 509, 510, and 511 are substituted with $R^{50}, R^{51}, R^7, R^{55}, OR^{52}, R^4, R^5, R^3, R^6, R^2, R^{53}$.
- The benzene rings in 509 and 510 are substituted with $R^4, R^5, R^3, R^6, R^2, R^{53}$.
- The benzene rings in 506 and 511 are substituted with $R^4, R^5, R^3, R^6, R^2, R^{53}$.
- The benzene rings in 501, 502, 503, 506, 508, 509, 510, and 511 are part of a larger system with atoms $X^3, X^4, X^1, X^2, X^5, X^6, X^7$ and a central atom Z . A group $(X^6)_b$ is also present.

62

[0366] Como alternativa, en el Esquema 1, el compuesto **503** se hace reaccionar en condiciones ácidas suficientes para eliminar E¹. Por ejemplo, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con un ácido en presencia de agua o un alcohol, si E¹ está unido por un doble enlace a N, como cuando E¹ es una difenilmetina. Por ejemplo, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con HCl en un disolvente adecuado, como metanol/dioxano. Como alternativa, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con un ácido (por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético) en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano o diclorometano), si E¹ está unido por un solo enlace a N, como cuando E¹ es un terc-butoxicarbonilo. Después de la eliminación de E¹, el derivado NH del compuesto **503** se hace reaccionar con el compuesto **505** en condiciones de acoplamiento de amida estándar en un disolvente adecuado (p. ej., THF, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **506**. En el compuesto **505**, R⁵³ puede ser un grupo saliente (p. ej., halo) o -OH. Cuando R⁵³ es -OH, el compuesto **505** se activa utilizando un agente adecuado, como HATU, y se pone en contacto con el compuesto **503** en presencia de una base (p. ej., una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, DMF o THF. Cuando R⁵³ es un grupo saliente, el compuesto **505** se pone en contacto con el compuesto **503** en presencia de una base (p. ej., una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina) en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30 °C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **506** se aísla por medios convencionales.

[0367] El compuesto **506** se acopla con el compuesto **507** en condiciones de acoplamiento catalizadas por metal estándar (por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **510**. El compuesto **507** es un derivado apropiado de fórmula R¹-R⁵⁴. Si R⁵⁴ es un ácido borónico -B(OH)₂, o un éster del mismo, el compuesto **507** se acopla al compuesto **506** donde R⁵⁶ es un halógeno (por ejemplo, Br). Si R⁵⁴ es un halógeno, el compuesto **506** puede primero acoplarse con una fuente adecuada de boro, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, para proporcionar un ácido borónico, o un éster del mismo, en R⁵⁶. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro-1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150°C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **510** se aísla por medios convencionales.

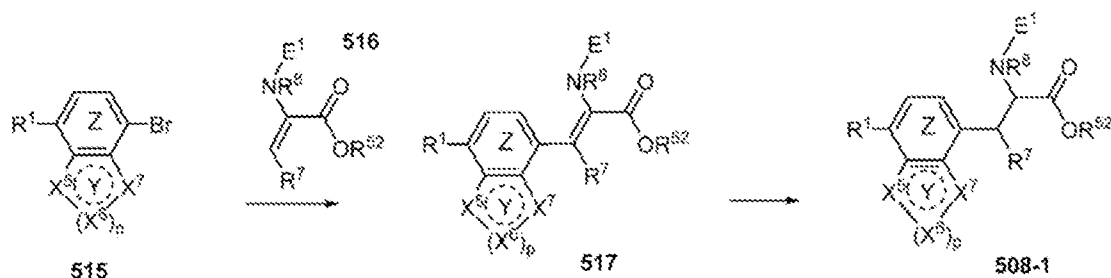
[0368] En general, el compuesto **510** se hidroliza en R⁵² en condiciones estándar de hidrólisis acuosa (por ejemplo, utilizando una base o ácido) en un medio acuoso adecuado (por ejemplo, THF y agua, etanol y agua, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **511**. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más alta, es decir, 30 a 100 °C durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

[0369] Se apreciará que el sustituyente R¹ se puede añadir ya sea antes (como se muestra en el Esquema 1) o después de la eliminación de la fracción E¹. Por lo tanto, la fracción R¹ se puede acoplar al compuesto de núcleo E¹ **503** en condiciones de reacción de acoplamiento con un reactivo apropiado de fórmula R¹-R⁵⁴ como se muestra en el Esquema 1. Alternativamente, la fracción R¹ se puede acoplar al compuesto de núcleo **506** con un reactivo apropiado de fórmula R¹-R⁵⁴, después de la reacción con el compuesto **505** como se muestra en el Esquema 1.

Síntesis opcional

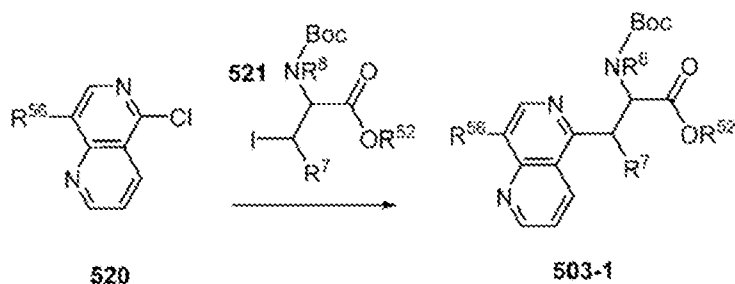
[0370] En algunas formas de realización, el compuesto **508** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 2. Por ejemplo, una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **508-1** se muestra en el Esquema 2, en donde el anillo Y-Z forma un indazolilo o un isoquinolinilo. En la forma de realización del esquema 2, R⁵⁵ es O, E¹ es un grupo protector (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo) y el anillo opcional entre E¹ y R⁵⁵ está ausente. R⁵² es como se definió anteriormente. El compuesto **516** es un derivado de acrilato apropiado. El compuesto **515** se acopla con el compuesto **516** en condiciones de acoplamiento catalizadas por metal de Heck (por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **517**. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo, trietilamina, fosfato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, acetato de paladio (II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. El compuesto **517** se reduce en condiciones adecuadas que incluyen un agente reductor (por ejemplo, borohidruro de sodio o hidrógeno) y un catalizador metálico, opcionalmente en un disolvente inerte. Por ejemplo, el compuesto **517** se pone en contacto con el agente reductor borohidruro de sodio y cloruro de níquel (II) en metanol. Como alternativa, el compuesto **517** se pone en contacto con gas hidrógeno presurizado (por ejemplo, 20 a 5000 psi) y paladio sobre carbono (por ejemplo, 10 % Pd/C) en un disolvente inerte (p. ej., etanol). Cuando la reacción está prácticamente completa, el compuesto producto **508-1** se aísla por medios convencionales.

Esquema 2



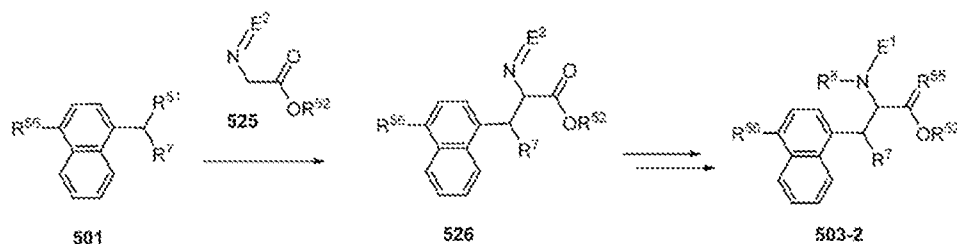
[0371] En algunas formas de realización, el compuesto **503** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 3. Por ejemplo, una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **503-1** se muestra en el Esquema 3, en donde el anillo Y-Z forma una 1,6-naftiridina. En la forma de realización del esquema 3, R^{55} es O, E^1 es terc-butoxicarbonilo y el anillo opcional entre E^1 y R^{55} está ausente. La reacción del compuesto **520** con el compuesto **521** se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento catalizadas por metal de Negishi (por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **503-1**. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en el que el compuesto **520** se pone en contacto con polvo de cinc, por ejemplo, en presencia de un activador catalítico (por ejemplo, I_2). La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 20 a 100°C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **503-1** se aísla por medios convencionales.

Esquema 3



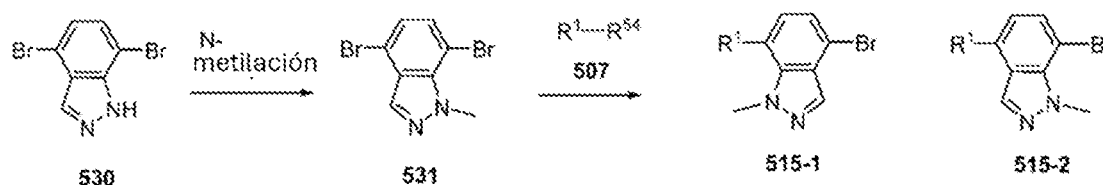
[0372] En algunas formas de realización, el compuesto **503** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 4. Por ejemplo, una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **503-2** se muestra en el Esquema 4, en donde el anillo Y-Z forma un naftilo. En el Esquema 4, E^2 es un N-auxiliar con doble enlace tal como difenilmetina. R^{51} , R^{52} y R^{56} son como se describieron anteriormente. La reacción del compuesto **501** con el compuesto **525** se lleva a cabo en condiciones de desplazamiento nucleofílico estándar (por ejemplo, utilizando una base) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **526**. El compuesto **525** se desprotona utilizando una base fuerte, tal como hidróxido de potasio o butillitio, y luego se pone en contacto con el compuesto **501**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente -78 a 0 °C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora, o a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **526** se aísla por medios convencionales. El compuesto **526** se convierte en el compuesto **503-2** mediante etapas de desprotección y protección estándar, donde E^1 es tritilo o terc-butoxicarbonilo, R^{55} es O y el anillo opcional entre E^1 y R^{55} está ausente. El compuesto producto **503-2** se aísla por medios convencionales.

Esquema 4



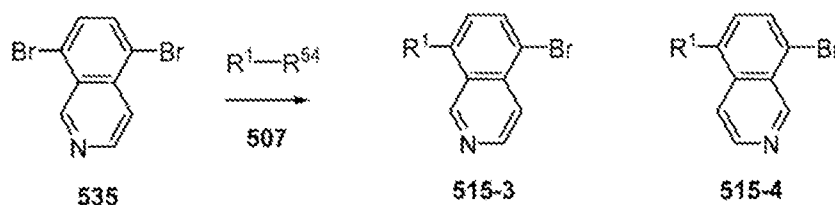
[0373] En algunas formas de realización, el compuesto **515** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 5. Por ejemplo, una ruta alternativa para la síntesis de los compuestos **515-1** y **515-2** se muestra en el Esquema 5, en donde el anillo Y-Z forma un indazolilo. En el Esquema 5, R^1 y R^{54} son como se describieron anteriormente. La reacción del compuesto **530** para formar el compuesto **531** se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto **530** con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF) y luego añadiendo una fuente electrofílica de un agente alquilante (por ejemplo, yoduro de metilo). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto producto **531** se aísla por medios convencionales. El compuesto **531** se acopla entonces con el compuesto **507** en condiciones de acoplamiento catalizadas por metal estándar (por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar una mezcla del compuesto **515-1** y el compuesto **515-2**. El compuesto **507** es un derivado apropiado de fórmula R^1 - R^{54} en la que R^{54} es un ácido borónico $-B(OH)_2$, o un éster del mismo. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo, carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, los compuestos de producto **515-1** y **515-2** se aíslan por medios convencionales. Los compuestos **515-1** y **515-2** se pueden separar por medios convencionales, por ejemplo, por cromatografía.

Esquema 5



[0374] En algunas formas de realización, una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **515** se ilustra en el Esquema 6, en donde el anillo Y-Z forma una isoquinolina. En el Esquema 6, R^1 y R^{54} son como se describieron anteriormente. La reacción del compuesto **535** para formar el compuesto **515-3** y el compuesto **515-4** se lleva a cabo mediante el acoplamiento con el compuesto **507** en condiciones de acoplamiento catalizadas por metal estándar (por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente en una atmósfera inerte, para proporcionar una mezcla del compuesto **515-3** y el compuesto **515-4**. El compuesto **507** es un derivado apropiado de fórmula R^1 - R^{54} en la que R^{54} es un ácido borónico $-B(OH)_2$, o un éster del mismo. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, dioxano acuoso, en presencia de una base suave, por ejemplo, carbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150°C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, los compuestos de producto **515-3** y **515-4** se aíslan por medios convencionales. Los compuestos **515-3** y **515-4** se pueden separar por medios convencionales, por ejemplo, por cromatografía.

Esquema 6



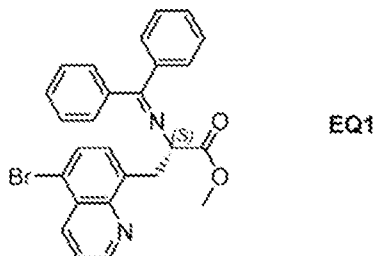
[0375] Los compuestos sustituidos adecuadamente para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento se pueden comprar de fuentes comerciales o sintetizar mediante métodos conocidos. La resolución de los isómeros del compuesto **511** se puede realizar según sea necesario utilizando condiciones de separación/resolución quirales estándar (por ejemplo, cromatografía, cristalización, etc.).

Ejemplos

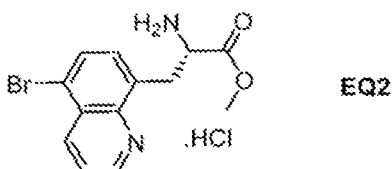
[0376] Los métodos para la preparación de compuestos nuevos descritos en este documento serán evidentes para los expertos en la materia y los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación.

Intermedios sintéticos

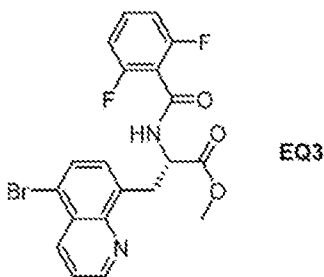
[0377]



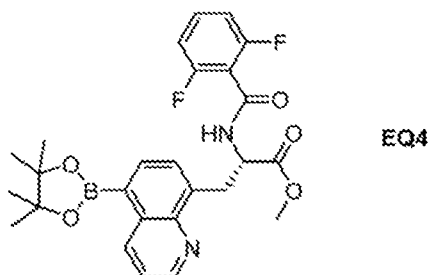
[0378] (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-((difenilmetilen)amino)propanoato de metilo (EQ1): A una solución agitada de 2-((difenilmetilen)amino)acetato de metilo (98,0 g, 386,89 mmol) en diclorometano (2,94 L) se añadió (-)-cinconidina (11,38 g, 38,68 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron una solución de KOH al 50 % (0,784 L) y 5-bromo-8-(bromometil)quinolina (139,82 g, 464,27 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 15 minutos, se extrajo con DCM y los orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título.



[0379] Clorhidrato de (S)-2-amino-3-(5-bromoquinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ2): (i). Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,26 L) a una solución agitada de (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de metilo (EQ1) (180 g, 380,26 mmol) en metanol (0,90 L) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se basificó (pH~8) utilizando NaHCO₃ saturado y se extrajo con metanol al 10 %/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de 100-200 mesh) al 2%. MeOH/DCM para obtener (S)-2-amino-3-(5-bromoquinolin-8-il)propanoato de metilo como una mezcla de dos isómeros. **(ii).** La mezcla se suspendió en MTBE (400 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente (25 - 30 °C), la mezcla se filtró, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El proceso anterior se repitió dos veces para proporcionar 19,5 g de (S)-2-amino-3-(5-bromoquinolin-8-il)propanoato de metilo. El material se disolvió en DCM y se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (60 mL) y la mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

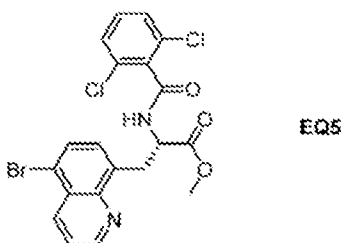


[0380] (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (EQ3): A una solución agitada de EQ2 (230 mg, 0,74 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-6-metilbenzoilo (0,18 mL, 1,48 mmol) y TEA (0,31 mL, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El material se recogió en MeOH y se filtró con agua. El material se recogió por filtración y se secó al vacío alto para proporcionar el compuesto del título.



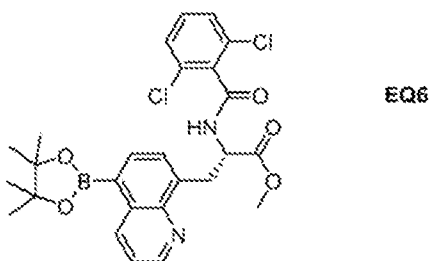
EQ4

[0381] (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ4): A una solución de EQ3 (750 mg, 1,55 mmol) en tolueno (12 mL) en agitación se le añadió bis(pinacolato)diborano (435 mg, 1,71 mmol), seguido de acetato de potasio (458 mg, 4,66 mmol) y dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (II) diclorometano (64 mg, 0,08 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La reacción se concentró y se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos (5-100%) para obtener el compuesto deseado.



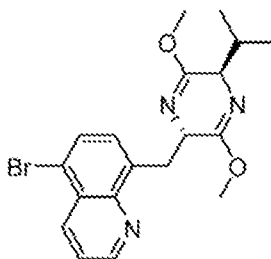
EQ5

[0382] (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (EQ5): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto EQ3, comenzando con EQ2 y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo.



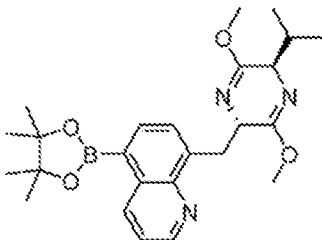
EQ6

[0383] (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ6): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto EQ4 comenzando con EQ5.

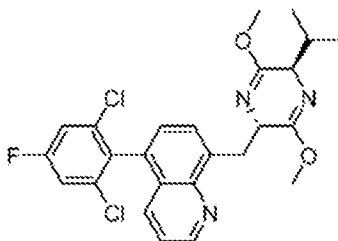


[0384] 5-Bromo-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinolona: A una solución en agitación de (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina en THF (26 mL) a -78 °C se añadió BuLi (4,37 mL, 7,2 mmol, 1,6 M) gota a gota durante 5 min. Después de 20 min a -78 °C, se añadió 5-bromo-8-(bromometil)quinolina (1,55 g, 5,15 mmol) en THF (21 mL) gota a gota durante 15 min. Después de 15 min a -78 °C se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se dejó calentar a TA, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El

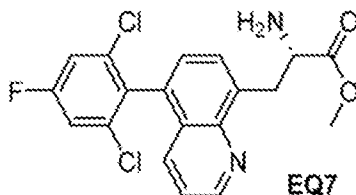
residuo se purificó utilizando cromatografía ISCO eluyendo con acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título.



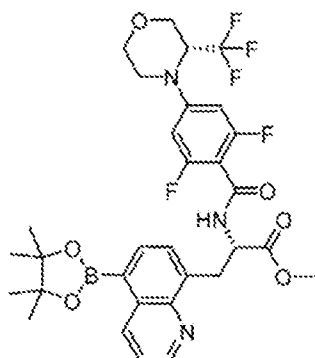
[0385] 8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolona: A una suspensión de 5-bromo-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinolina (600 mg, 1,48 mmol), bis(pinacolato)diboro (754 mg, 2,97 mmol) y acetato de potasio (437 mg, 4,45 mmol) en DMA (10 mL) se añadió cataCXium A Pd-G3 (54 mg, 0,074 mmol) y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante 90 min. Se enfrió a TA, se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.



[0386] 5-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinolona: A una solución de 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno (225 mg, 0,93 mmol), 8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (278 mg, 0,616 mmol) en DME (4 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,043 mmol) y fosfato de potasio (2,1 mL, 2,1 mmol, 1 N), y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 85 °C durante 4 h. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

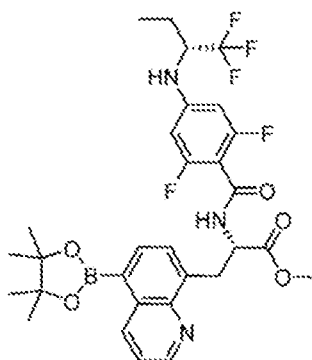


[0387] (S)-2-amino-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ7): Se disolvió 5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimethoxy-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinolina (436 mg, 0,893 mmol) en THF (3,6 mL) y se añadió HCl acuoso (2,7 mL, 5,4 mmol, 2 N). La mezcla se agitó durante 4,5 h y se diluyó con NaHCO₃ sat., después se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y metanol para proporcionar el compuesto del título.



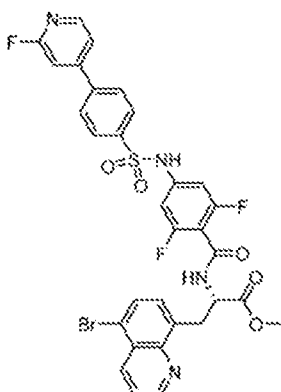
EQ8

[0388] (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ8): A una suspensión de (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (550 mg, 0,958 mmol), se añadió bis(pinacolato)diboro (292 mg, 1,15 mmol) y acetato de potasio (282 mg, 2,87 mmol) en tolueno (10 mL). [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (39 mg, 0,048 mmol) y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 100 °C durante 90 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.



EQ9

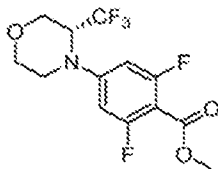
[0389] (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ9): A una suspensión de (S)-3-(5-bromoquinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (550 mg, 0,958 mmol), se añadió bis(pinacolato)diboro (292 mg, 1,15 mmol) y acetato de potasio (282 mg, 2,87 mmol) en tolueno (10 mL). [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (39 mg, 0,048 mmol) y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 100 °C durante 90 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.



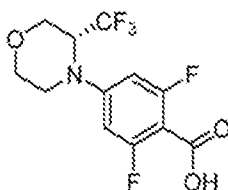
EQ10

[0390]

(S)-3-(8-bromoquinolin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (EQ10): A una solución agitada de EQ2 (670 mg, 2 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (840 mg, 2 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió HATU (0,83 g, 2 mmol) ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico (0,88 g, 2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con agua, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

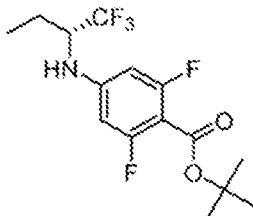


[0391] (R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoato de metilo: A 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (120 g, 478 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)morfolina (109 g, 573 mmol), carbonato de cesio (779 g, 2,39 mol), RuPhos (8,92 g, 19,1 mmol) y tBuBrettPhos-Pd-G3 (8,17 g, 9,56 mmol) se le añadieron 840 ml de tolueno. La mezcla se desgasificó burbujeando N₂ durante 10 min y después se calentó a 120 °C durante 16 h. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con acetato de etilo (2 x 200 mL) y los orgánicos se lavaron con salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo, acetato de etilo y metanol. El residuo se agitó con 600 ml de una mezcla 15/1 de éter de petróleo y acetato de etilo durante 12 min y se filtró para proporcionar 78 g del compuesto del título racémico que se resolvió posteriormente mediante cromatografía SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm*30 mm, 10 um); fase móvil: [Neu-ETOH]; B%: 14 %-14 %, 4,5 min) para proporcionar el compuesto del título.

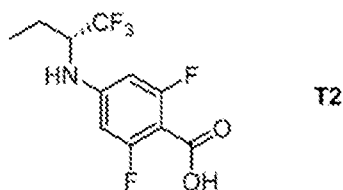


T1

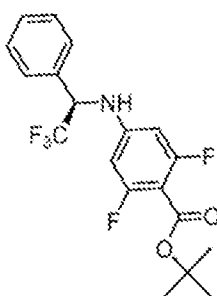
[0392] Se añadió **(R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoato (T1)** (R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoato de metilo (35 g, 107,5 mmol, 1,00 eq) a un matraz de fondo redondo cargado con THF (100,0 mL) y MeOH (100,0 mL) y H₂O (120,0 mL). Se añadió hidróxido de litio (12,9 g, 537 mmol, 5 eq) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio, se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se trituraron con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1, 50 mL x 3) durante 30 min para proporcionar el compuesto del título.



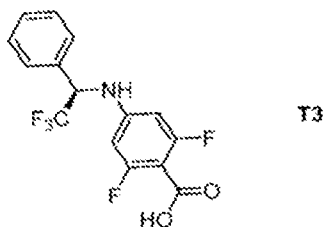
[0393] (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de terc-butilo: A una suspensión agitada de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (250 mg, 0,55 mmol), (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (85 mg, 0,67 mmol), carbonato de cesio (904 mg, 2,8 mmol) y tolueno (5 mL) se le añadió XPhos Pd G3 (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y luego se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Ecuación (m/z): 284,1 [M+H-C₄H₈]⁺.



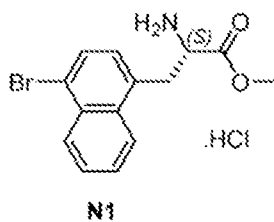
[0394] Ácido (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoico (T2): A una solución agitada de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de terc-butilo (188 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el material crudo. Este material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 338,1 [M+H]⁺.



[0395] (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-fenilet)amino)benzoato de *terc*-butilo: A un recipiente a presión de 500 mL se le añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (3 g, 6,65 mmol), (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (1,39 g, 7,98 mmol), carbonato de cesio (10,84 g, 33,26 mmol), XPhos Pd G3 (0,5 g, 0,67 mmol), tolueno (37 mL) y la mezcla se roció con N₂ durante 15 min, se selló y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celite, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

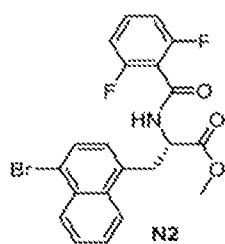


[0396] Ácido (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-fenilet)amino)benzoico (T3): (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-fenilet)amino)benzoato de terc-butilo (3,88 g, 10 mmol), se disolvió en DCM (30 mL), luego se agregó TFA (30 mL). La solución se agitó y se dejó reposar durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, luego se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.



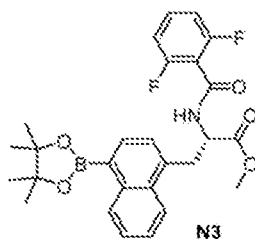
(S)-2-amino-3-(4-bromonaftalen-1-il)propanoato de metilo · HCl (N1):

[0397]

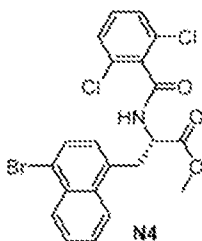


[0401] Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-bromonaftalen-1-il)propanoato de metilo HCl (N1): A una solución agitada de N1C (5,5 g, 16,2 mmol) en diclorometano (55,0 mL) se añadió HCl en 1,4-dioxano (16,5 mL, 4 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener N1.

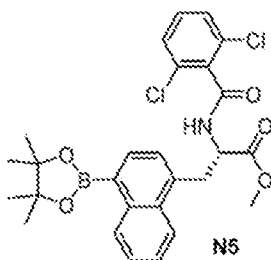
[0402] (S)-3-(4-bromonaftalen-1-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (N2): A una solución agitada de N1 (172 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de 2-fluoro-6-metilbenzoilo (0,07 mL, 0,55 mmol) y TEA (0,35 mL, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se concentró. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-80 %) para dar el compuesto del título.



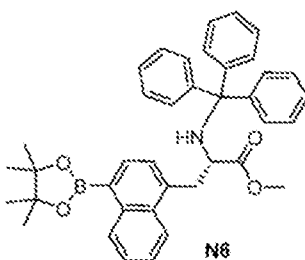
[0403] (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (N3): A una solución agitada de N2 (152 mg, 0,34 mmol) en dioxano (3,5 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (172 mg, 0,68 mmol), seguido de acetato de potasio (100 mg, 1,0 mmol) y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (22,15 mg, 0,03 mmol). El recipiente de reacción se lavó con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc, luego se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.



[0404] (S)-3-(4-bromonaftalen-1-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (N4): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de N1 y cloruro de 2,6-diclorobenzilo.

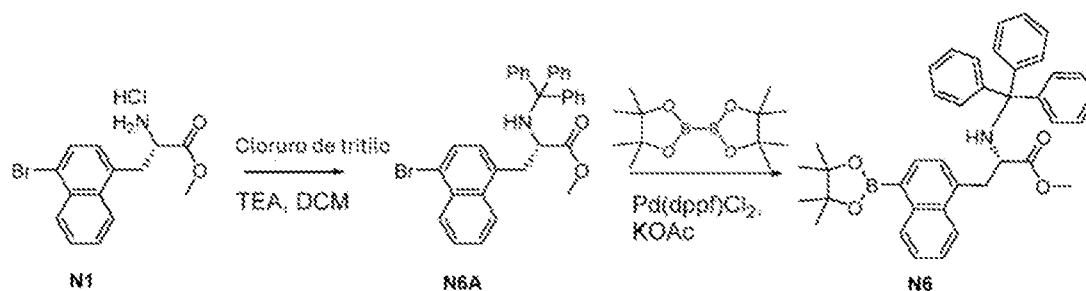


[0405] (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (N5): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N3 a partir de N4.



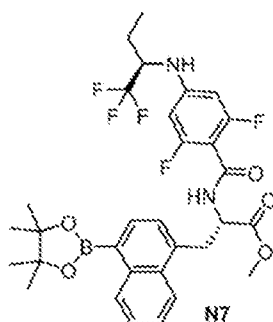
(S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (N6):

[0406]



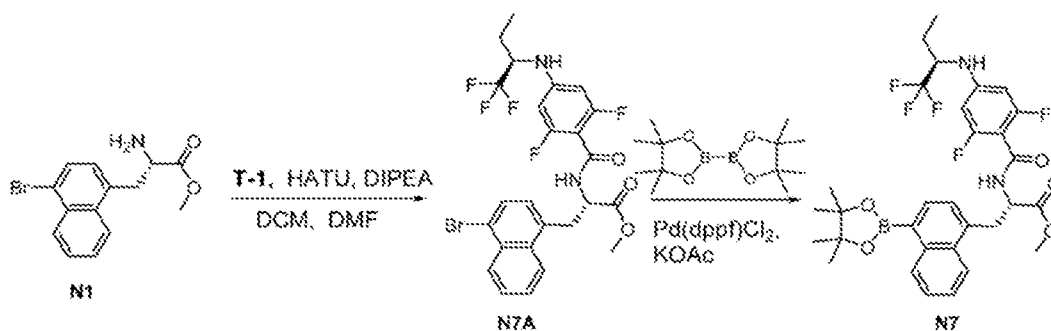
[0407] Síntesis de (S)-3-(4-bromonaftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (N6A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de N1 y cloruro de tritilo.

[0408] **Síntesis de (S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (N6):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N-3 a partir de N6A.



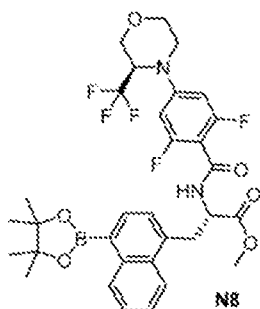
(S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (N7):

[0409]



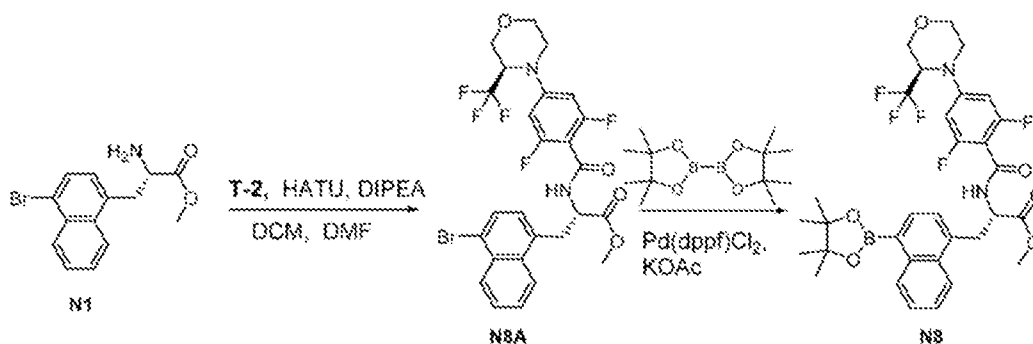
[0410] Síntesis de (S)-3-(4-bromonaftalen-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (N7A): A una solución agitada de N1 (100 mg, 0,29 mmol) en DCM (1 mL) y DMF (1 mL) se añadió T1 (90 mg, 0,32 mmol), HATU (121 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h y se concentró. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-50 %) para dar el compuesto del título.

[0411] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (N7): A una solución agitada de N7A (149 mg, 0,26 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (131 mg, 0,52 mmol), seguido de acetato de potasio (76 mg, 0,78 mmol) y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (17 mg, 0,02 mmol). El recipiente de reacción se lavó con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-60%) para dar el compuesto del título.



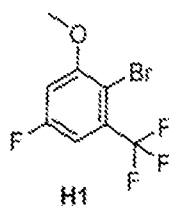
(S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (N8):

[0412]

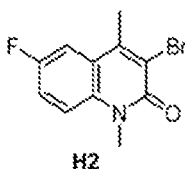


[0413] Síntesis de (S)-3-(4-bromonaftalen-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (N8A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N7A comenzando con N1 y T2.

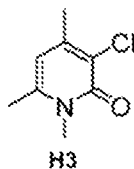
[0414] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)propanoato (N8): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N3 a partir de N8A.



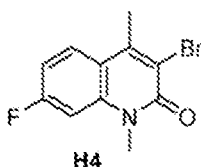
[0415] 2-Bromo-5-fluoro-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (H1): A una solución agitada de 2-bromo-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (0,21 g, 0,64 mmol) en DMF se añadió K_2CO_3 (133 mg, 0,96 mmol) y yodometano (0,105 g, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos/EtOAc como gradiente.



[0416] 3-Bromo-6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H2): A una solución de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (210 mg, 1,1 mmol) en CH₃CN (11 mL, 0,1 M) se añadió NBS (489 mg, 2,75 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h en un reactor MW y luego se filtró. El material se utilizó directamente en el siguiente paso.



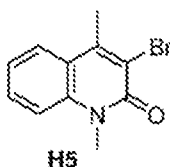
[0417] 3-Cloro-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona (H3): 3-cloro-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,950 g, 6 mmol), yoduro de metilo (0,375 mL, 6 mmol), carbonato de potasio (0,83 g, 6 mmol) y DME se combinaron y calentaron a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron y los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EA en hexanos al 0-100% para proporcionar el compuesto del título.



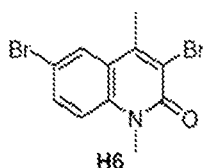
[0418] 3-Bromo-7-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H4):

a) **7-Fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de 7-fluoro-4-metilquinolin-2-ol (1,0 g, 5,644 mmol) en DMF (56 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,293 g, 7,337 mmol) y yoduro de metilo (0,422 mL, 6,773 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se extinguió con NaOH (2 mL, 1 M) y luego se añadió agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante trituración a partir de DCM para proporcionar el compuesto del título.

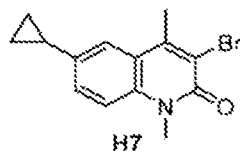
b) **3-Bromo-7-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de 7-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (414 mg, 2,165 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (424 mg, 2,382 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo irradiación de microondas a 110 °C durante 30 min. La mezcla se filtró a proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional.



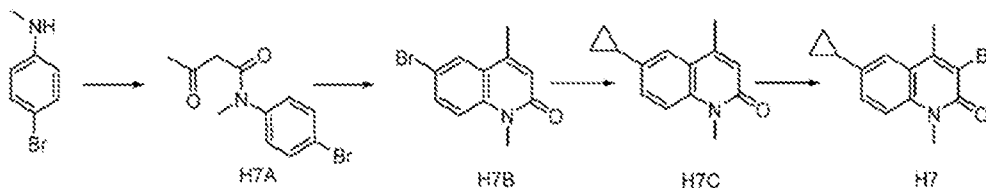
[0419] 3-Bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H5): Preparado como se describe en Journal of Organic Chemistry. (1961), 26, 4949-5.



[0420] **6-Bromo-3-yodo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H6)**: A una solución de **(H5)** (160 mg, 0,635 mmol) en DMF (6,00 mL, 0,1 M) se le añadió NBS (124 mg, 0,698 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título.



[0421] **3-Bromo-6-ciclopropil-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H7)**:

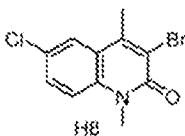


a) **N-(4-Bromofenil)-N-metil-3-oxobutanamida (H7A)**: A una solución agitada de 4-bromo-N-metilanilina (1,0 g, 5,375 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,79 mL, 5,91 mmol) y se dejó agitar abierto a la atmósfera a 100 °C durante 2 h. Una vez finalizado (controlado con LCMS y TLC 50:50 EtOAc:hexanos), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc 0-100% para obtener el compuesto del título.

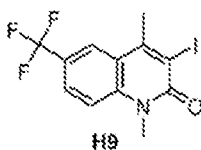
b) **6-Bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H7B)**: Una solución agitada de **H7A** (1,78 g, 6,59 mmol) en ácido sulfúrico concentrado. El ácido (7,0 mL) se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se filtró para proporcionar el compuesto del título. compuesto sin purificación adicional.

c) **3-Bromo-6-ciclopropil-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H7C)**: A una solución de **H7B** (0,13 g, 0,52 mmol) en tolueno desgasificado:agua (4:1, 50 mL) se añadió K_3PO_4 (657 mg, 3,1 mmol), ácido ciclopropilborónico (133 mg, 1,55 mmol), y Tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (60 mg, 0,052 mmol) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 108 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. El material se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc en hexanos 12-100%) para proporcionar el compuesto del título.

d) **3-Bromo-6-ciclopropil-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H7)**: A una solución agitada de **H7C** (453 mg, 2,124 mmol) en DMF (21 mL) se añadió N-bromosuccinimida (416 mg, 2,336 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 12-100% para proporcionar el compuesto del título.

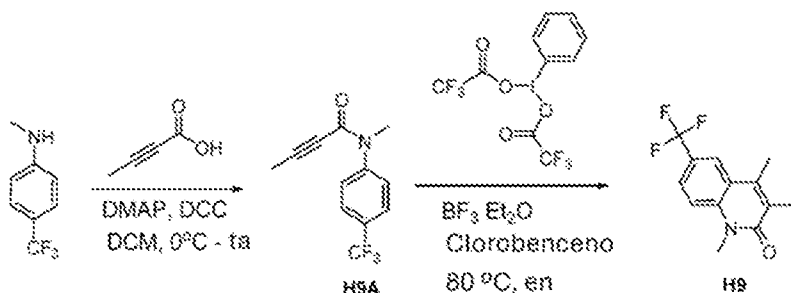


[0422] **6-Cloro-3-bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H8)**: Preparado de manera análoga al método para producir **H6** empleando 6-cloro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona en lugar de 3-bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona.



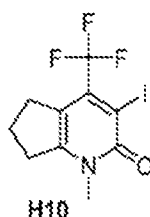
[0423] 3-Yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (H9):

a) **Síntesis de N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-inamida (H9A):** A una solución de *N*-metilanilina (1,5 g, 8,56 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 M) se añadió ácido tetrálico (0,79 g, 9,42 mmol) y DMAP (0,105 g, 0,856 mmol) a 0 °C, seguido de una solución de DCC (2,65 g, 12,85 mmol) en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se evaporó para proporcionar el intermedio crudo, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice 10-100% EtOAc en hexanos a permitirse el producto.



b) **Síntesis de 3-yodo-1,4-dimetil-6-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (H9):** A una solución de **H9A** (0,234 g, 0,97 mmol) en clorobenceno (0,1 M) se añadió una solución premezclada de PIFA (0,918 g, 2,134 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,296 g, 0,97 mmol) en clorobenceno (0,1 M) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . A continuación, la reacción se calentó a 80 °C durante la noche.

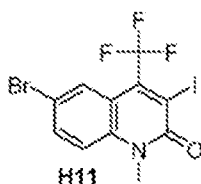
Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice al 10-100 % de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título.

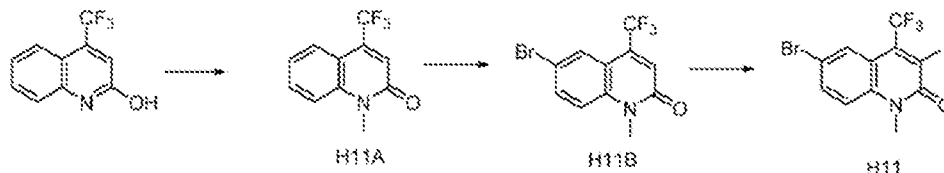


[0424] 3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]piridin-2-ona (H10):

a) A una solución agitada de 4-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]piridin-2-ona (2,5 g, 12,31 mmol) y carbonato de potasio (1,87 g, 0,01 mol) en DMF (20 mL) se añadió yoduro de metilo (1,92 g, 14 mmol). Se agitó durante la noche, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró la capa orgánica y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-metil-4-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]piridin-2-ona. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,54 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (q, J = 7,7 Hz, 2H).

b) A una suspensión agitada de 1-metil-4-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]piridin-2-ona (158 mg, 0,73 mmol) en THF (7 mL) a -78 °C se añadió gota a gota 1 M de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio, cloruro de litio en THF (1,1 mL, 1 N, 1,1 mmol). Después de 30 min se añadió yodo sólido y la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo seco y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y cromatografiado eluyendo con acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título.

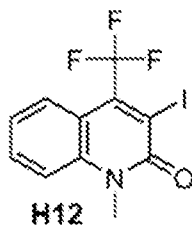


6-Bromo-3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (H11):**[0425]**

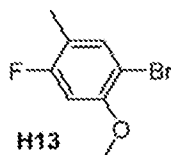
a) **1-Metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de 4-(trifluorometil)quinolin-2-ol (3,15 g, 0,015 mol) en DMF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,711 g, 0,018 mol) y se dejó reposar la mezcla de reacción. Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió yodometano (1,383 mL, 0,022 mol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 14 h. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc 0-100% para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de N-metilo y O-metilo.

b) **6-Bromo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de 1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (0,60 g, 0,003 mol) en acetonitrilo se añadió N-bromosuccinimida (1,175 g, 0,007 mol) y la reacción se dejó agitar a 125 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

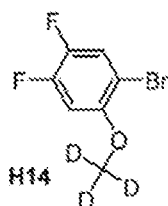
c) **6-Bromo-3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (641 mg, 2,094 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C se le añadió cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio en THF (1 M, 2,51 mL, 2,513 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min, luego se añadió gota a gota yodo (1,329 g, 0,005 mol) en THF (5 mL) y la reacción se dejó agitar a -78 °C durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se purificó mediante carga directa sobre gel de sílice y posterior cromatografía en fase normal eluyendo con hexanos/EtOAc 0-60% para proporcionar el título compuesto.



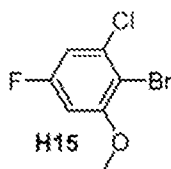
[0426] 3-Yodo-1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (H12): A una solución agitada de 1-metil-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (243 mg, 1,07 mmol) en THF (10 mL) se añadió LiMg-TMP (1,74 mL, 1,74 mmol, 1 M) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min, y se añadió una solución de yodo (488 mg, 2 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.



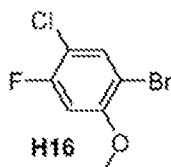
[0427] 1-Bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-metilbenceno (H13): A una solución agitada de 5-fluoro-2-bromo-4-metilfenol (300 mg, 0,952 mmol) y K₂CO₃ (197 mg, 1,428 mmol) en DMF (2 mL) se añadió yodometano (0,068 mL, 1,095 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título.



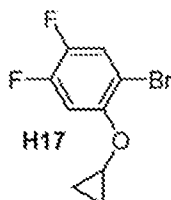
[0428] 1-Bromo-4,5-difluoro-2-(metoxi-d3)bencono (H14): A una solución agitada de 2-bromo-4,5-difluorofenol (200 mg, 0,766 mmol) y K_2CO_3 (159 mg, 1,148 mmol) en DMF (1 mL) se añadió yodometano-D3 (128 mg, 0,880 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título.



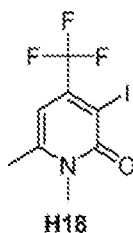
[0429] 2-Bromo-1-cloro-5-fluoro-3-metoxibenceno (H15): A una solución agitada de 2-bromo-3-cloro-5-fluorofenol (250 mg, 0,887 mmol) y K_2CO_3 (184 mg, 1,331 mmol) en DMF (1,5 mL), se le añadió yodometano (0,064 mL, 1,020 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 0-50 % para obtener el compuesto del título.



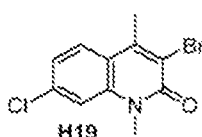
[0430] 1-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxibenceno (H16): A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-5-fluorofenol (200 mg, 0,710 mmol) y K_2CO_3 (147 mg, 1,06 mmol) en DMF (1 mL) se añadió yodometano (0,051 mL, 0,816 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título.



[0431] 1-Bromo-2-ciclopropoxi-4,5-difluorobenceno (H17): A una solución agitada de 2-bromo-4,5-difluorofenol (500 mg, 2,4 mmol) en DMF se añadió KI (397 mg, 2,4 mmol), Cs_2CO_3 (445 mg, 7 mmol) y bromociclopropano (0,575 mL, 7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C durante 2 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se ajustó a pH 2 con NaOH 2 M, se extrajo con EtOAc (2x) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc 0-10% para proporcionar el compuesto del título.



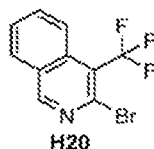
[0432] 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (H18): Preparado de acuerdo con el procedimiento para H10 empleando 6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como material de partida.



[0433] 3-Bromo-7-cloro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H19):

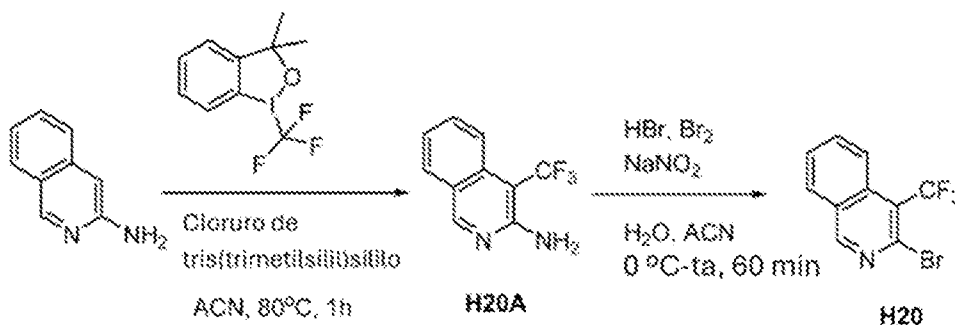
a) **7-Cloro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona:** A una solución agitada de N-(3-clorofenil)-N-metil-3-oxobutanamida se añadió H₂SO₄ (5 mL) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h, se vertió sobre hielo, se filtró y se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

b) **3-Bromo-7-cloro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona:** A una solución de 7-cloro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (0,54 g, 2,6 mmol) en DMF (26 mL) se añadió NBS (0,51 g, 2,86 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se añadió a gel de sílice y se cromatógrafió eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar 0,54 g del compuesto del título.



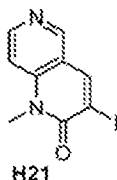
3-Bromo-4-(trifluorometil)isoquinolina (H20):

[0434]



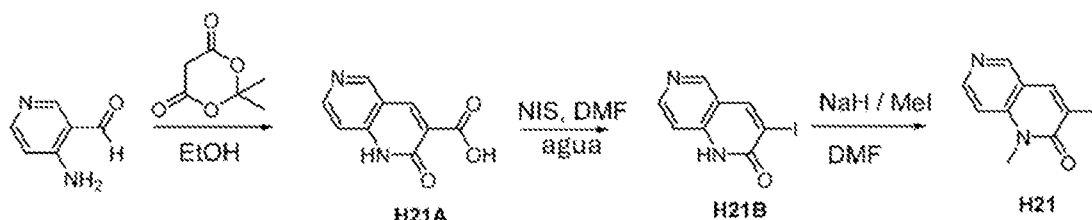
a) **Síntesis de 4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (H20A):** En un tubo sellado, cloruro de tris(trimetilsilil)sililo (0,35 ml, 1,25 mmol), 3-aminoisoquinolina (150 mg, 1,04 mmol) y reactivo de Togni (412 mg, 1,25 mmol) fueron disueltos en ACN y se calentaron a 80 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos 0-100%.

b) **Síntesis de 3-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolina (H20):** Se añadió **H20A** (221 mg, 1,04 mmol) a la solución HBr (16,8 mL, 148 mmol) a 0 °C (baño de hielo), luego se añadió Br₂ (0,32 mL, 6,25 mmol) se añadió lentamente a 0 °C, se agitó durante 10 min y NaNO₂ (360 mg, 5,21 mmol) en agua gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se dejó calentar a TA durante 60 min. Se enfrió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron utilizando gel de sílice eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexanos.



3-yodo-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (H21):

[0435]

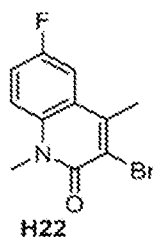


a) **Síntesis del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (H21A):** A una solución agitada de 4-aminonicotinaldehído (0,15 g, 1,2 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió ácido de Meldrum (0,17 g, 1,2 mmol), piperidina (10 mL, 0,13 mmol) y ácido acético (20 mL, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para obtener los compuestos del título sin purificación adicional.

b) **Síntesis de 3-yodo-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (H21B):** En un vial de microondas (10 mL) que contenía una solución del compuesto **H21A** (80 mg, 0,42 mmol) en una mezcla de DMF/agua (9:1, 5 mL) se añadió NIS (331 mg, 1,47 mmol) y LiOAc (42 mg, 0,63 mmol). El vial se selló y luego se calentó con calentamiento por microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que fue utilizado sin purificación adicional.

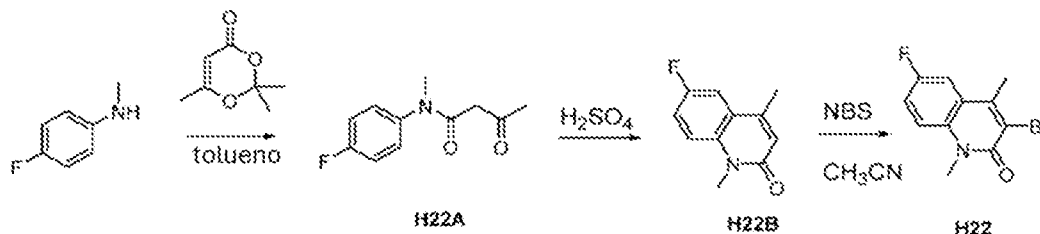
c) **Síntesis de 3-yodo-1-metil-1,6-naftiridin-2-ona (H21):** A una solución agitada del compuesto **H21B** (114 mg, 0,42 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60%, 20 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, seguido de la adición de MeI (31 mL, 0,5 mmol). Se retiró el baño de hielo y se dejó la reacción agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ácido acético y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó.

con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título.



3-Bromo-6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H22):

[0436]



15

20

a) **Síntesis de *N*-(4-fluorofenil)-*N*-metil-3-oxobutanamida (H22A):** A una solución de *N*-metilalanina (0,500 g, 4,00 mmol) en tolueno (4,0 mL) a 110 °C en un vial abierto (para evaporar el subproducto de acetona) se añadió 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (0,568 g, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. Al finalizar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía flash utilizando EA en hexanos para obtener el producto (mezcla de forma ceto y enol).

25

b) **Síntesis de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H22B):** Una mezcla de **H22A** (0,250 g, 1,20 mmol) y se calentó H₂SO₄ concentrado (5,53 g, 56,4 mmol) a 95 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró para obtener el producto que se utilizó sin purificación adicional.

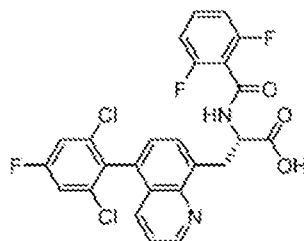
c) **Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (H22):** A un vial de microondas se añadió **H22B** (0,210 g, 1,10 mmol), NBS (0,489 g, 2,75 mmol) y CH₃CN (11 mL), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El precipitado se filtró para obtener el compuesto del título y se utilizó sin purificación adicional.

30 Compuestos y síntesis

Ejemplo 1

35

[0437]



45

50

[0438] (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo: A una solución agitada de (S)-2-amino-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)propanoato de metilo (EQ7) (75 mg, 0,191 mmol) en DCM (2 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,066 mL) y luego se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzilo (0,03 mL, 0,229 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se cargó directamente sobre gel de sílice y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

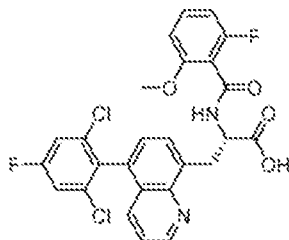
55

[0439] **Ejemplo 1: Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico:** Se disolvió (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (100 mg, 0,188 mmol) en THF (2 mL), se añadió NaOH 2 N (0,75 mL, 2 mmol) y se agitó durante 90 min. La mezcla se acidificó con TFA, se diluyó con DMSO y se cromatógrafió en C18 eluyendo con acetonitrilo y agua que contenía 0,4 % de TFA para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 519,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,47 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 5,01 (ddd, J = 10,5, 8,1, 4,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 13,6, 10,5 Hz, 1H).

Ejemplo 2

65

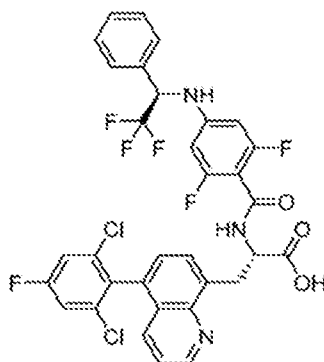
[0440]



Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2-fluoro-6-metoxibenzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 1** reemplazando cloruro de 2-fluoro-6-metoxibenzoilo por cloruro de 2,6-difluorobenzoilo. EM (m/z) 531,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 9,1, 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,91 (ddd, J = 10,4, 7,8, 4,6 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 13,9, 4,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 14,0, 10,4 Hz, 1H).

Ejemplo 3

[0442]

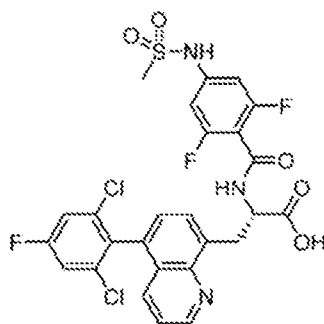


[0443] (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)amino)benzamido)propanoato de metilo: A una solución agitada de (S)-2-amino-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)propanoato de metilo (**EQ7**) (30 mg, 0,076 mmol) en DCM (1 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,04 mL), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (44 mg, 0,11 mmol) y, a continuación, se añadió ácido (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)amino)benzoico (**T3**) (30 mg, 0,09 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se cargó directamente en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (0-100 %) para obtener el compuesto del título.

[0444] Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)amino)benzamido)propanoico: Se disolvió (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)amino)benzamido)propanoato de metilo (39 mg, 0,069 mmol) en THF (2 mL), se añadió NaOH 2 N (0,75 mL, 2 mmol) y se agitó durante 90 min. La mezcla se acidificó con TFA, se diluyó con DMSO y se cromatografió en C18 eluyendo con acetonitrilo y agua que contenía 0,4 % de TFA para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 692,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 - 8,95 (m, 1H), 8,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 6,52 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,70 (p, J = 8,4, 7,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 12,9, 10,2, 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 4

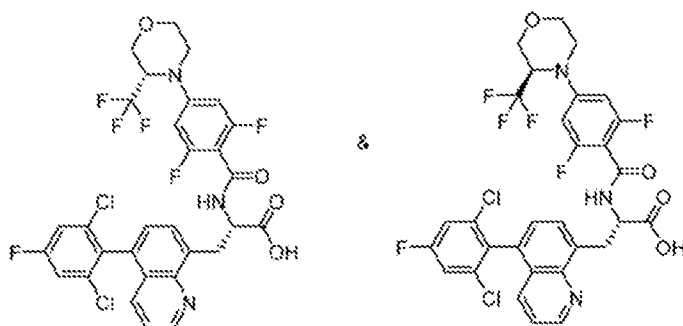
[0445]



[0446] Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 3** reemplazando **T3** con ácido 2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzoico. EM (m/z) 612,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 10,5, 8,1, 4,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 13,5, 10,4 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H).

Ejemplos 5 y 6

[0447]



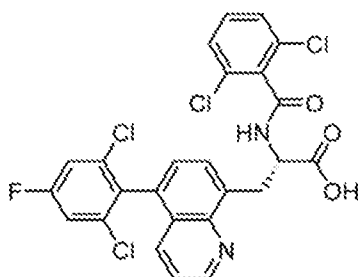
[0448] Ácido (2S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 3** reemplazando **T3** con ácido 2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoico. Los enantiómeros se asignaron arbitrariamente después de la separación por cromatografía de fluidos supercríticos eluyendo con codisolvente MeOH/DEA al 20 % en una columna IC SFC.

[0449] Ejemplo 5: Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-((S)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoico: EM (m/z) 672,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,53 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 12,0 Hz, 1H).

[0450] Ejemplo 6: Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoico: EM (m/z) 672,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,3, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,89 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 4,13 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,71 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 7

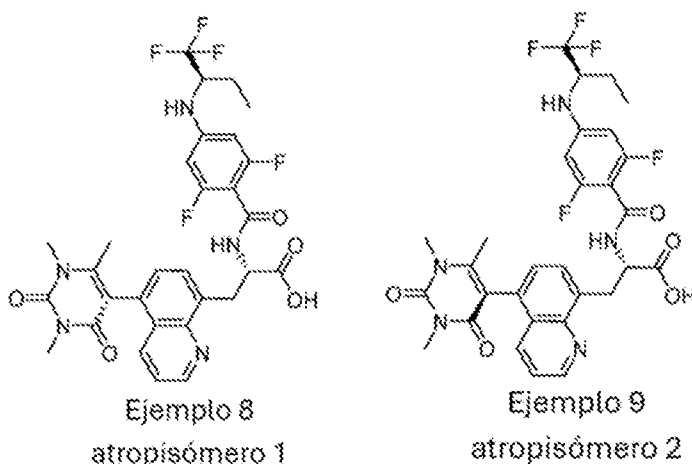
[0451]



[0452] Ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 1** reemplazando cloruro de 2,6-difluorobenzilo por cloruro de 2,6-diclorobenzilo. EM (m/z) 550,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 5,08 (ddd, J = 11,2, 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,35 (metro, 1H).

Ejemplos 8 y 9

[0453] (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo: A una solución agitada de 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (51 mg, 0,22 mmol), (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (**EQ9**) (125 mg, 0,20 mmol) en DME (2 mL), se añadió XPhos Pd G3 (9 mg, 0,012 mmol) y fosfato de potasio (0,7 mL, 0,7 mmol, 1 N), y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.



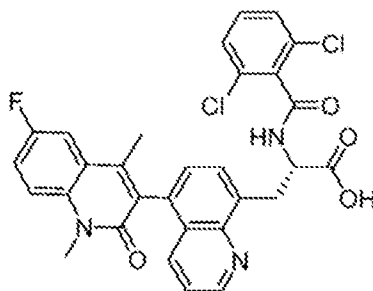
[0454] Ejemplo 8: Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoico (Atropisómero 1): A una solución agitada de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (83 mg, 0,128 mmol) en THF (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió hidróxido de litio (0,6 mL, 1,2 mmol, 2 mL) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se acidificó con TFA, se diluyó con DMSO y los componentes más volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice modificado C-18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,4 % TFA) para proporcionar el ejemplo 8 y el ejemplo 9. El ejemplo 8 fue el primer isómero que eluyó. EM (m/z) 634,72 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,87 (ddd, J = 10,7, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,6, 7,3, 3,3 Hz, 1H), 1,50 (ddd, J = 13,5, 10,4, 7,1 Hz, 1H), 0,95-0,85 (m, 3H).

[0455] Ejemplo 9: Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoico (atropisómero 2): Preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 8, el ejemplo 9 fue el segundo pico de elución de la cromatografía de fase inversa. EM (m/z)

634,72 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (ddd, J = 4,2, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (ddd, J = 8,5, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,76 (ddd, J = 9,8, 7,5, 5,3 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 13,6, 9,7 Hz, 1H), 3,43 (q, J = 0,8 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,92 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,7, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,8, 10,4, 7,1 Hz, 1H), 0,95 - 0,86 (m, 3H).

Ejemplo 10

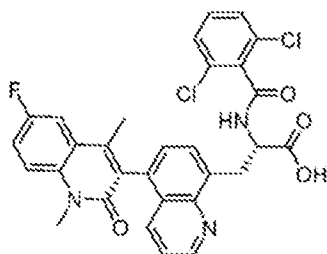
[0456]



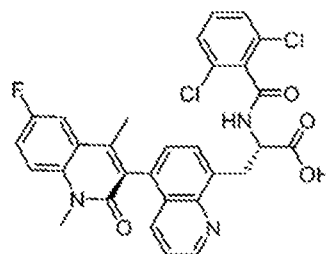
[0457] **Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** A un vial de microondas se le añadieron (EQ6) (266 mg, 0,5 mmol), 3-bromo-6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona H₂ (136 mg, 0,504 mmol), fosfato de potasio (321 mg, 1,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (29 mg, 0,025 mmol), dioxano (4 mL) y agua (1 mL). El vial se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. Se añadió hidróxido de sodio (2 ml, 2 N, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min más. La mezcla se acidificó con TFA y los componentes volátiles se eliminaron mediante un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMSO y se cromatografió en gel de sílice modificado C-18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,4 % TFA) para obtener el compuesto del título. EM (m/z) 578,10 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 9,4, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 31,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 11,5, 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,5, 4,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 3,24 (dd, J = 13,5, 11,1 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplos 11 y 12

Ejemplo 11: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico (atropisómero 1): Ejemplo 10 El ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico se cromatografió en una columna SFC-ADH eluyendo con metanol al 30% para proporcionar el ejemplo 11 como el primer isómero eluyente. EM (m/z) 578,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 9,4, 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J = 12,0, 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 13,1, 11,3 Hz, 1H), 2,12 (s, 2H).



Ejemplo 11
atropisómero 1



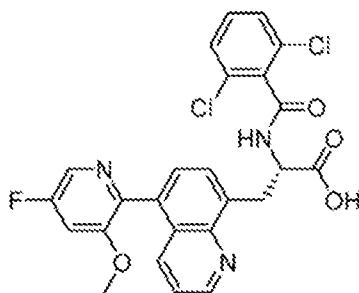
Ejemplo 12
atropisómero 2

[0459] **Ejemplo 12: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Ejemplo 10 El ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico se cromatografió en una columna SFC-ADH eluyendo con metanol al 30% para proporcionar el ejemplo 12 como el segundo isómero eluyente. EM (m/z) 578,10 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 9,4, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 31,7 Hz, 1H), 7,66 (dd,

$J = 9,4, 4,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), $7,58 \text{ (dd, } J = 11,5, 8,7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7,47 - 7,42 \text{ (m, } 1\text{H})$, $7,42 - 7,35 \text{ (m, } 2\text{H})$, $7,31 \text{ (t, } J = 7,3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $5,05 \text{ (m, } 1\text{H})$, $4,08 \text{ (dd, } J = 13,6, 4,0 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3,88 \text{ (dd, } J = 13,5, 4,6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $3,66 \text{ (d, } J = 3,8 \text{ Hz, } 3\text{H})$, $3,24 \text{ (dd, } J = 13,5, 11,1 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $2,09 \text{ (d, } J = 7,5 \text{ Hz, } 3\text{H})$.

5 Ejemplo 13

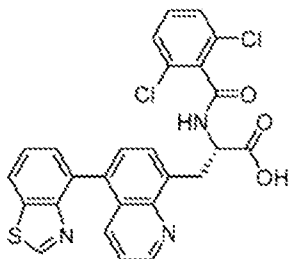
[0460]



[0461] **Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-fluoro-3-metoxipiridin-2-il)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-cloro-5-fluoro-3-metoxipiridina en lugar de **H2**. EM (m/z) 513,967 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,95 (dd, $J = 4,1, 1,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,32 (dd, $J = 2,4, 0,4 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,91 (dd, $J = 8,5, 1,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,75 (d, $J = 7,4 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,70 (dd, $J = 11,1, 2,4 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 5,08 (ddd, $J = 10,7, 8,4, 4,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,98 (dd, $J = 13,5, 4,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,74 (s, 3H), 3,36 (dd, $J = 13,6, 10,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$).

Ejemplo 14

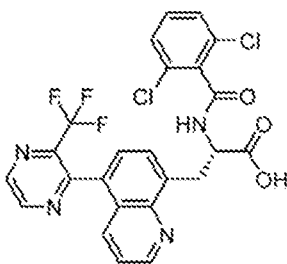
[0462]



[0463] **Ácido (S)-3-(5-(benzo[d]tiazol-4-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 4-bromobenzo[d]tiazol en lugar de **H2**. EM (m/z) 521,936 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 8,4 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,95 (dd, $J = 4,2, 1,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,30 (dd, $J = 8,1, 1,2 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,86 - 7,72 (m, 3H), 7,65 (t, $J = 7,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,53 (d, $J = 7,3 \text{ Hz, } 3\text{H}$), 7,47 - 7,24 (m, 6H), 5,11 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,39 (s, 1H).

Ejemplo 15

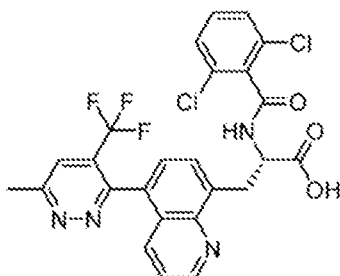
[0464]



[0465] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-cloro-3-(trifluorometil)pirazina en lugar de **H2**. EM (m/z) 535,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,97 (dt, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (dt, J = 15,5, 8,3 Hz, 3H), 5,09 (s, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 1H), 3,50 - 3,29 (m, 1H).

Ejemplo 16

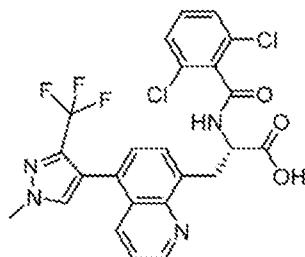
[0466]



[0467] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(6-metil-4-(trifluorometil)piridazin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-6-metil-4-(trifluorometil)piridazina en lugar de **H2**. EM (m/z) 549,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (qd, J = 0,8, 0,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 5,10 (s, 1H), 4,01 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 17

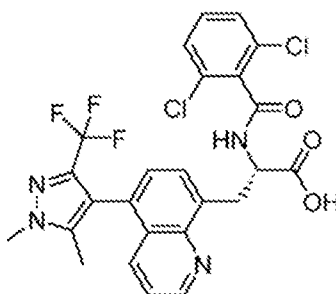
[0468]



[0469] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 4-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol en lugar de **H2**. EM (m/z) 536,957 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,18 - 7,97 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 3,97 (dd, J = 4,4 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 13,7, 10,9 Hz, 1H).

Ejemplo 18

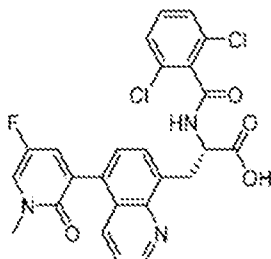
[0470]



[0471] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 4-bromo-1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol en lugar de **H2**. EM (m/z) 536,957 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,18 - 7,97 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 3,97 (dd, J = 4,4 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 13,7, 10,9 Hz, 1H).

Ejemplo 19

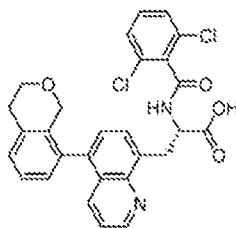
[0472]



[0473] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 513,934 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 4,7, 3,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 5,03 (ddd, J = 10,2, 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 13,7, 10,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,31 (t, J = 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 20

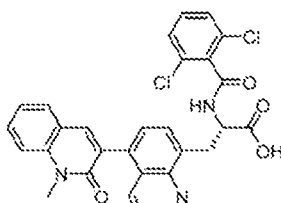
[0474]



[0475] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(isocroman-8-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 8-bromoisocromano en lugar de **H2**. EM (m/z) 521,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (dd, J = 15,5, 8,5 Hz, 1H), 8,97 (ddd, J = 5,9, 4,1, 1,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 8,5, 4,1, 1,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 6H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 5,11 (ddt, J = 11,0, 8,9, 4,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 4,06 - 3,77 (m, 4H), 3,34 (ddd, J = 28,9, 13,5, 11,1 Hz, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 2H).

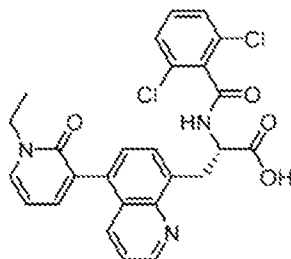
Ejemplo 21

[0476]

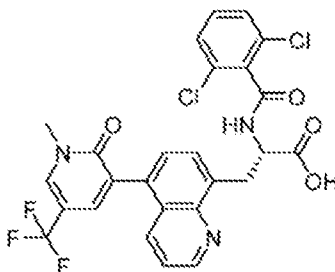


[0477] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:

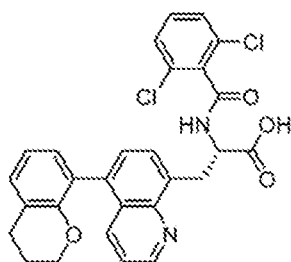
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 545,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 3H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 4H), 5,13 - 5,00 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (t, J = 12,2 Hz, 1H).

Ejemplo 22**[0478]****[0479] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:**

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-1-etilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 510,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 6,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 23**[0480]****[0481] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:**

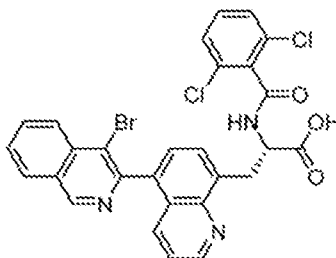
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 564,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 5,10 - 4,99 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 13,6, 10,5 Hz, 1H).

Ejemplo 24**[0482]**

[0483] Ácido (S)-3-(5-(croman-8-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 8-bromocromano en lugar de **H2**. EM (m/z) 521,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 - 9,02 (m, 1H), 8,92 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,08 (dtd, J = 11,4, 7,5, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 7,1, 5,4 Hz, 4H), 3,32 (q, J = 12,2 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 3H).

Ejemplo 25

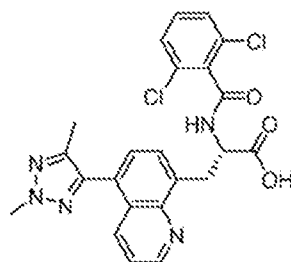
[0484]



[0485] Ácido (S)-3-(5-(4-bromoisoquinolin-3-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3,4-dibromoisoquinolina en lugar de **H2**. EM (m/z) 594,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,17 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 5,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 14,3, 13,1 Hz, 1H).

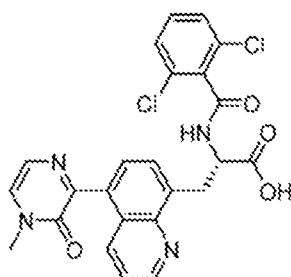
Ejemplo 26

[0486] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 4-bromo-2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol en lugar de **H2**. EM (m/z) 483,880 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d2, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 10,9, 8,6, 4,5 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 13,5, 4,5 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 13,6, 10,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 1H).



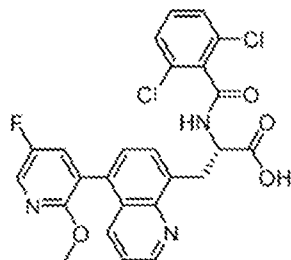
Ejemplo 27

[0487]

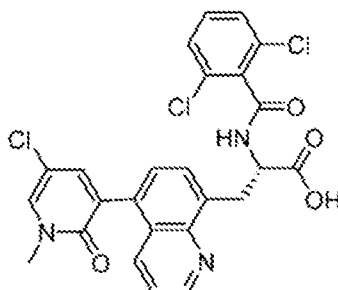


[0488] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)quinolin-8-il)propanoico:

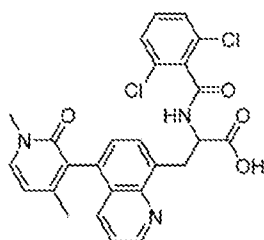
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 496,898 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 5,05 (ddd, J = 10,4, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,52 - 3,25 (m, 1H).

Ejemplo 28**[0489]**

[0490] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina en lugar de **H2**. EM (m/z) 513,883 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 24,6, 7,3 Hz, 4H), 5,08 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 51,4, 12,2 Hz, 1H).

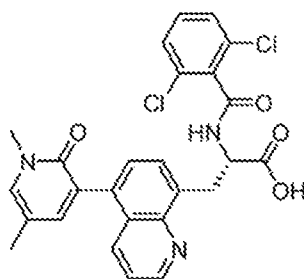
Ejemplo 29**[0491]**

[0492] Ácido (S)-3-(5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 529,865 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 3H), 5,04 (td, J = 9,7, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 13,7, 10,5 Hz, 1H).

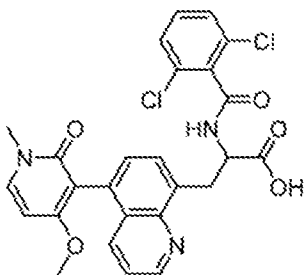
Ejemplo 30**[0493]**

[0494] Ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 510,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 8,93 (ddd, J = 10,2, 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 8,5, 4,2, 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 5,03 (dddd, J = 23,3, 10,6, 8,3, 4,3 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 74,2, 13,7, 4,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 13,9, 10,6 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 3,25 (dd, J = 13,5, 11,0 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,9 Hz, 3H).

Ejemplo 31**[0495]****[0496] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:**

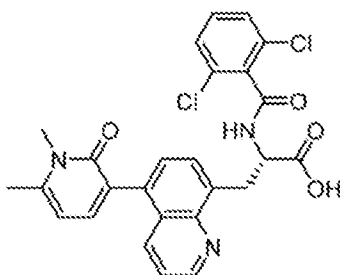
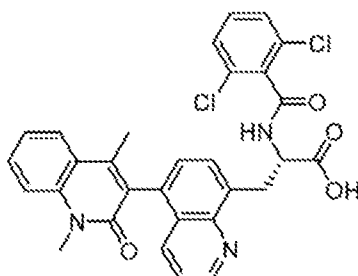
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-1,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 510,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,92 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 5H), 5,03 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,38 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 3H).

Ejemplo 32**[0497]****[0498] Ácido 2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:**

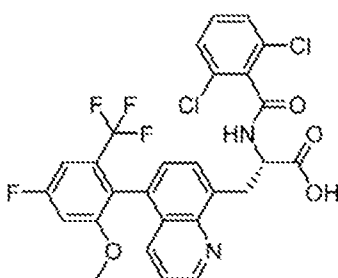
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-4-metoxi-1-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 526,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,91 (ddd, J = 6,1, 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,71 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,5, 4,2, 2,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,03 (dddd, J = 23,9, 10,6, 8,4, 4,5 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 53,0, 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 3,44 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,26 (dd, J = 13,6, 10,9 Hz, 1H).

Ejemplo 33**[0499] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:**

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 510,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 6,31 (dd, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (td, J = 9,5, 8,5, 4,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,43 - 3,30 (m, 1H), 2,44 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

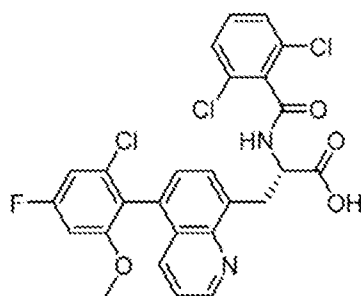
**Ejemplo 34****[0500]**

[0501] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H5** en lugar de **H2**. EM (m/z) 560,042 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 8,7, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,35 - 4,91 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,8, 4,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,52 (dd, J = 13,8, 10,6 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,5, 11,1 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 35**[0502]**

[0503] Ácido (2S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-il)propanoico:
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H1** en lugar de **H2**. EM (m/z) 581,549 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,3, 5,3 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,5, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,5, 4,1, 1,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,16 - 4,94 (m, 1H), 3,97 (ddd, J = 14,0, 10,3, 3,9 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,35 (dt, J = 14,0, 10,3 Hz, 1H).

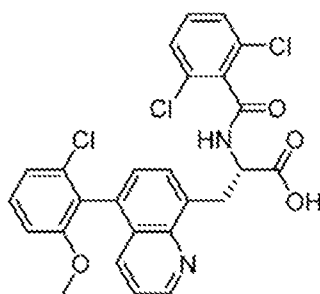
Ejemplo 36**[0504]**



[0505] Ácido (2S)-3-(5-(2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H15** en lugar de **H2**. EM (m/z) 547,061 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,94 (dt, J = 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,5, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (dddd, J = 21,1, 11,2, 4,1, 2,4 Hz, 2H), 5,16 - 4,96 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,62 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 3,40 - 3,21 (m, 1H).

Ejemplo 37

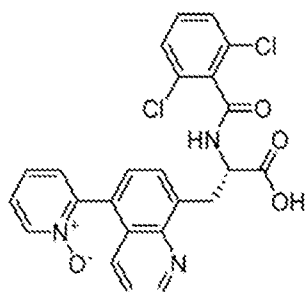
[0506]



Ácido (2S)-3-(5-(2-cloro-6-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando ácido (2-cloro-6-metoxifenil)borónico en lugar de **EQ6** y **EQ5** en lugar de **H2**. EM (m/z) 530,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,94 (ddd, J = 4,2, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 6H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 7,22 (ddd, J = 8,1, 4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 8,6, 4,1, 0,9 Hz, 1H), 5,16 - 4,98 (m, 1H), 4,01 (ddd, J = 13,6, 6,4, 4,1 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 3,32 (ddd, J = 13,5, 11,2, 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 38

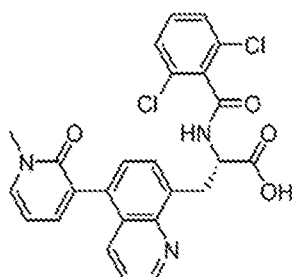
[0508]



[0509] (S)-2-(8-(2-carboxy-2-(2,6-diclorobenzamido)etil)quinolin-5-il)piridina 1-óxido: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-bromopiridina 1-óxido en lugar de **H2**. EM (m/z) 482,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,05 - 8,91 (m, 1H), 8,47 - 8,35 (m, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 2H), 7,65 - 7,46 (m, 4H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 5,21 - 4,98 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 23,5, 13,6, 4,7 Hz, 1H), 3,49 - 3,23 (m, 1H).

Ejemplo 39

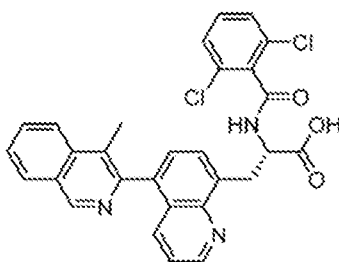
[0510]



[0511] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 496,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 6,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,13 - 4,99 (m, 1H), 3,94 (m, J = 13,7 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,34 (m, J = 13,3 Hz, 1H).

Ejemplo 40

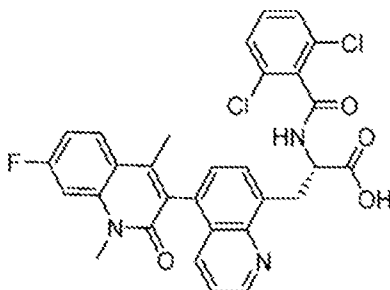
[0512]



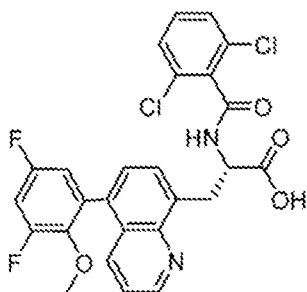
[0513] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4-metilisquinolin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 3-cloro-4-metilisquinolina en lugar de **H2**. EM (m/z) 530,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,88 (dt, J = 15,4, 7,3 Hz, 3H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,14 - 3,91 (m, 1H), 3,61 - 3,27 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 41

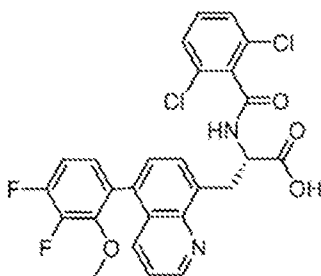
[0514]



[0515] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(7-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H4** en lugar de **H2**. EM (m/z) 578 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 - 9,13 (m, 2H), 8,98 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 7,2, 4,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,31 (m, 12H), 7,36 (d, J = 36,1 Hz, 7H), 7,23 (td, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 5,13-5,02 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 13,9, 4,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 13,5 (4,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 3,8 Hz, 5H), 3,52 (dd, J = 13,7, 10,5 Hz, 2H), 3,27 (dd, J = 14,0, 11,7 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 7,2 Hz, 5H).

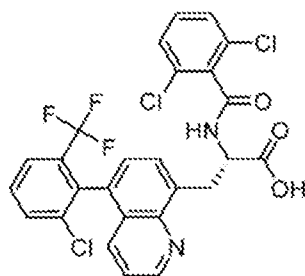
Ejemplo 42**[0516]**

[0517] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 1-bromo-3,5-difluoro-2-metoxibenceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 560,042 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 8,7, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,35 - 4,91 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,8, 4,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,52 (dd, J = 13,8, 10,6 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,5, 11,1 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 43**[0518]**

[0519] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 1-bromo-3,4-difluoro-2-metoxibenceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 530,940 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 8,97 (dt, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,3, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 5H), 7,05 (dddd, J = 16,8, 8,4, 6,0, 2,1 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,24 - 4,99 (m, 1H), 4,12 - 3,88 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 12,3, 1,8 Hz, 3H), 3,52 - 3,23 (m, 1H).

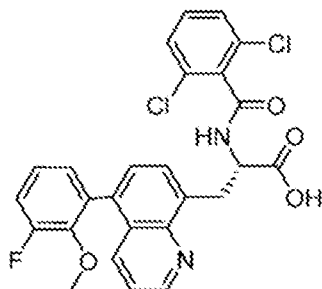
Ejemplo 44**[0520]**



[0521] Ácido (2S)-3-(5-(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-bromo-1-cloro-3-(trifluorometil)benceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 536,957 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 8,97 (ddd, J = 4,1, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 8,11 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 4H), 5,04 (dtd, J = 11,5, 8,1, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 18,3, 13,8, 3,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,23 (m, 1H).

Ejemplo 45

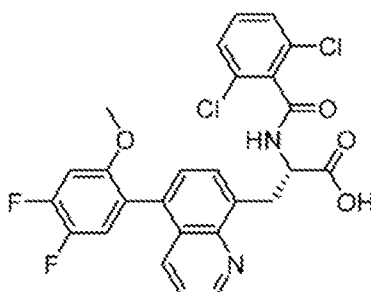
[0522]



[0523] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(3-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 1-bromo-3-fluoro-2-metoxibenceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 512,892 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,11 (dd, J = 13,6, 8,5 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 5H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,17 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,7, 1,5 Hz, 3H), 3,37 (dd, J = 13,6, 11,0 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 3H).

Ejemplo 46

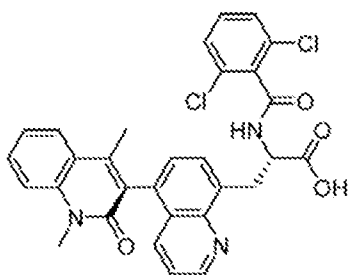
[0524]



[0525] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 1-bromo-4,5-difluoro-2-metoxibenceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 533,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 9,08 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,95 (td, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 6H), 5,10 (qd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 22,8, 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 3,39 (dd, J = 13,7, 10,7 Hz, 1H).

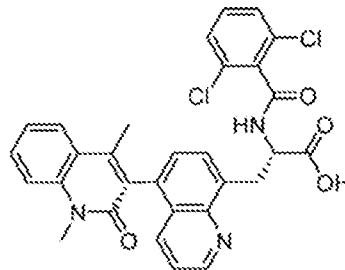
Ejemplos 47 y 48

[0526] **Ejemplo 47: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando H5 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución de la separación quiral. EM (m/z) 561,22 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 5H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H).



Ejemplo 47

Atropisómero 1



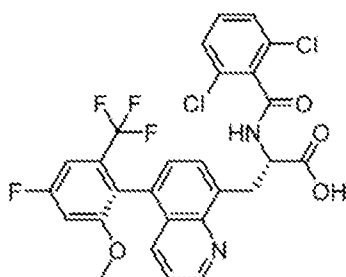
Ejemplo 48

Atropisómero 2

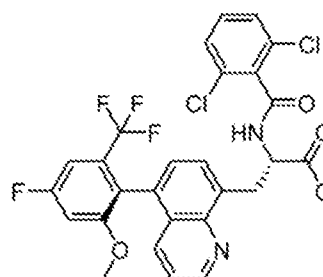
[0527] **Ejemplo 48: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando H5 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución de la separación quiral. EM (m/z) 561,23 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,21 (m, 7H), 5,18 - 4,97 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,37 - 3,13 (m, 1H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplos 49 y 50

[0528]



Ejemplo 49



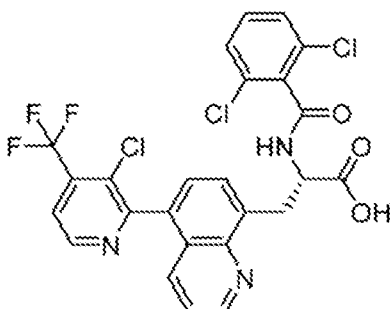
Ejemplo 50

[0529] **Ejemplo 49: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-((R)-4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando H1 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 581,074 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo) δ 9,39 (s, 1H), 8,19 (d, J = 27,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 46,0 Hz, 3H), 7,35 (dtd, J = 6,7, 4,8, 2,4 Hz, 7H), 7,05 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 3H), 1,35 (s, 1H).

[0530] **Ejemplo 50: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-((S)-4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando H1 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 581,089 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,0, 4,1 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,43 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 51

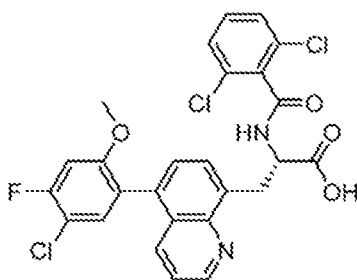
[0531]



[0532] Ácido (S)-3-(5-(3-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-bromo-3-cloro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de **H2**. EM (m/z) 568,070 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,36 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 5,12 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,0, 4,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H).

Ejemplo 52

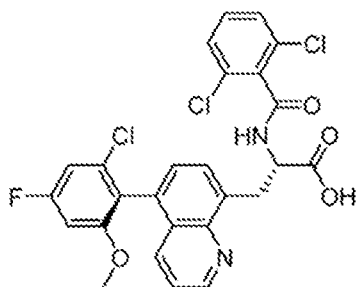
[0533]



[0534] Ácido (S)-3-(5-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 1-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-metoxibenceno en lugar de **H2**. EM (m/z) 547,327 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,56 (dd, J = 39,5, 5,1 Hz, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 1H), 7,84 (dt, J = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 10,6, 3,2 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 28,8, 14,8, 4,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 3H), 3,48 (ddd, J = 28,4, 14,9, 8,5 Hz, 1H).

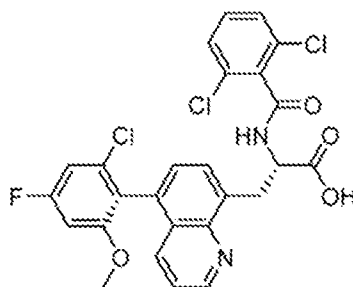
Ejemplos 53 y 54

[0535]



Ejemplo 53

Atropisómero 1



Ejemplo 54

Atropisómero 2

[0536] Ejemplo 53: Ácido (S)-3-(5-((R)-2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H15** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 547,535 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 15,0, 4,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 14,9, 8,4 Hz, 1H).

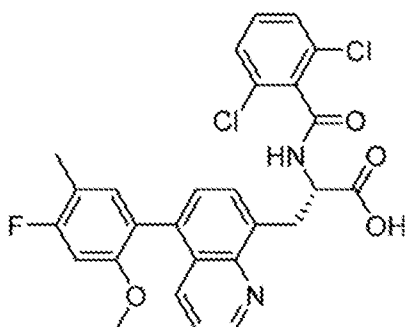
[0537] Ejemplo 54: Ácido (S)-3-(5-((S)-2-cloro-4-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H15** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 547,343 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo) δ 9,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 14,2, 7,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 5H), 6,97 (ddd, J = 8,4, 6,1, 2,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,68 (m, 1H), 5,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (td, J = 15,9, 15,1, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 3,49 (ddd, J = 24,1, 14,9, 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 55

[0538] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,5-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H14** en lugar de **H2**. EM (m/z) 534,042 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,07 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,94 (td, J = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 4H), 7,58 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 5,15 - 5,00 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 37,9, 13,5, 10,8 Hz, 1H).

Ejemplo 56

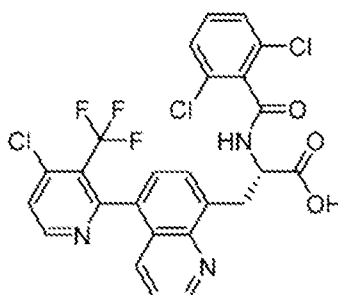
[0539]



[0540] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H13** en lugar de **H2**. EM (m/z) 526,914 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,92 (ddd, J = 4,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 5,08 (dt, J = 5,4, 3,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,28 (dd, J = 7,4, 6,7 Hz, 2H), 2,23 - 2,19 (m, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 57

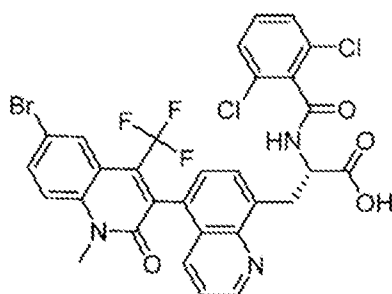
[0541]



[0542] Ácido (S)-3-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 2-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridina en lugar de **H2**. EM (m/z) 568,071 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (dd, J = 23,8, 8,4 Hz, 1H), 8,98 (ddd, J = 7,5, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,87 (ddt, J = 6,7, 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (dq, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,5, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,5, 4,2 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 5,74 (dddd, J = 26,3, 10,7, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J = 15,8, 13,7, 10,7 Hz, 1H).

Ejemplo 58

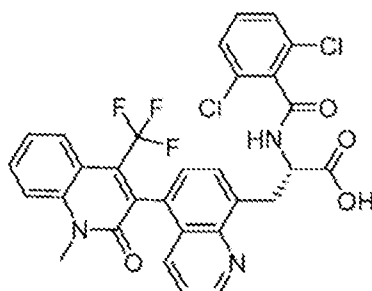
[0543]



[0544] Ácido (S)-3-(6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H11** en lugar de **H2**. EM (m/z) 694,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 12,2, 8,3 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,69 (m, 3H), 7,69 - 7,22 (m, 9H), 5,19 - 4,85 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 59

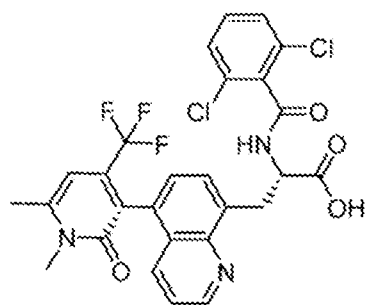
[0545]



[0546] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H12** en lugar de **H2**. EM (m/z) 614,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 12,2, 8,3 Hz, 1H), 8,95 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,69 (m, 3H), 7,69 - 7,22 (m, 9H), 5,19 - 4,85 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

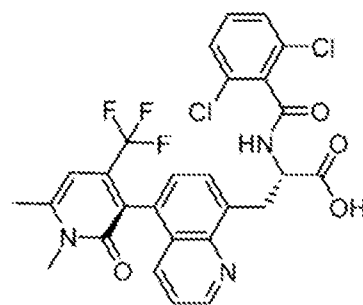
Ejemplos 60 y 61

[0547]



Ejemplo 60

Atropisómero 1



Ejemplo 61

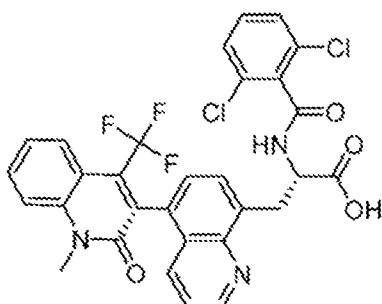
Atropisómero 2

[0548] **Ejemplo 60: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H18** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 577,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,76 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,23 - 7,94 (m, 5H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 5H), 7,37 - 7,16 (m, 7H), 4,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,10 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,66 (dd, J = 15,0, 4,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 1H).

[0549] **Ejemplo 61: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando **H18** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 578,054 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,5, 4,1, 0,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 5,21 - 4,96 (m, 1H), 3,99 (td, J = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,55 - 3,16 (m, 1H).

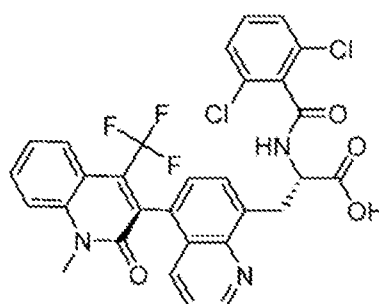
Ejemplos 62 y 63

[0550]



Ejemplo 62

Atropisómero 1



Ejemplo 63

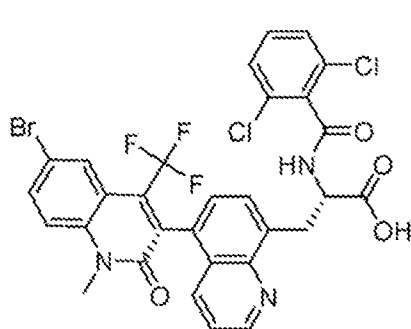
Atropisómero 2

[0551] **Ejemplo 62: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando **H12** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 614,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,88 (dd, J = 19,7, 5,0 Hz, 1H), 8,23 - 7,86 (m, 3H), 7,86 - 7,14 (m, 13H), 5,03 - 4,78 (m, 1H), 4,22 - 3,94 (m, 1H), 3,87 - 3,64 (m, 4H), 3,64 - 3,39 (m, 1H), 1,43 - 1,05 (m, 2H).

[0552] **Ejemplo 63: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando **H12** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 614,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,88 (dd, J = 19,7, 5,0 Hz, 1H), 8,23 - 7,86 (m, 3H), 7,86 - 7,14 (m, 13H), 5,03 - 4,78 (m, 1H), 4,22 - 3,94 (m, 1H), 3,87 - 3,64 (m, 4H), 3,64 - 3,39 (m, 1H), 1,43 - 1,05 (m, 2H).

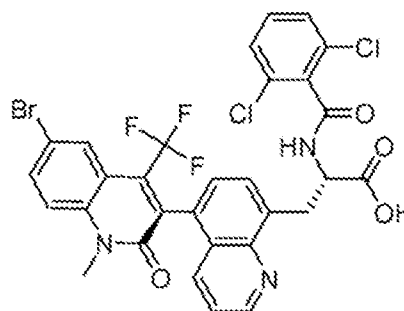
Ejemplos 64 y 65

[0553]



Ejemplo 64

Atropisómero 1



Ejemplo 65

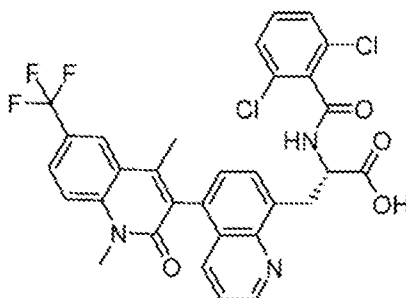
Atropisómero 2

[0554] Ejemplo 64: Ácido (S)-3-(6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando H11 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 692,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 7H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,48 (p, J = 1,9 Hz, 11 H), 1,65 - 1,49 (m, 1H), 1,48-1,34 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 1H).

[0555] Ejemplo 65: Ácido (S)-3-(6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando H11 en lugar de H2. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 692,049 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 7H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,48 (p, J = 1,9 Hz, 11 H), 1,65 - 1,49 (m, 1H), 1,48-1,34 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 1H).

Ejemplo 66

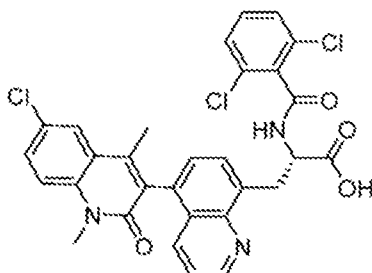
[0556]



[0557] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1,4-dimetil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando H9 en lugar de H2. EM (m/z) 628,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 9,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H), 8,17 - 8,06 (m, 5H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 4H), 5,18 - 5,09 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 14,9, 3,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 14,9, 4,9 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 3,72 (dd, J = 15,0, 5,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 14,9, 8,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 67

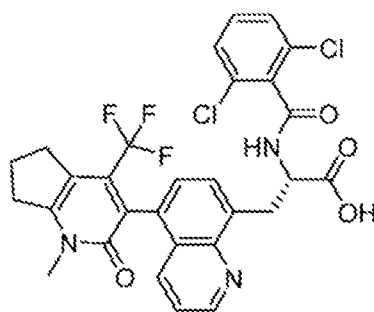
[0558]



[0559] Ácido (S)-3-(6-cloro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H8** en lugar de **H2**. EM (m/z) 594,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 8,97 (ddd, J = 8,2, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 3,25 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 1H).

Ejemplo 68

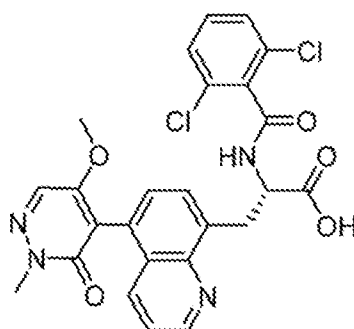
[0560]



[0561] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H10** en lugar de **H2**. EM (m/z) 604,142 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (dd, J = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 8,93 (ddd, J = 8,8, 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 5,08 - 4,85 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 3H), 3,35 - 3,18 (m, 1H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,13 (q, J = 7,9, 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 69

[0562]

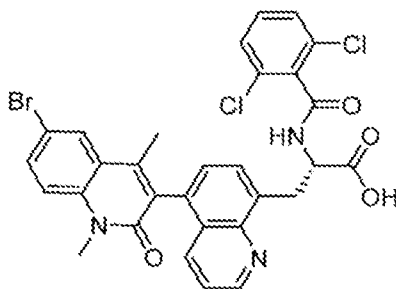


[0563] Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando 4-cloro-5-metoxi-2-metilpiridazin-3(2H)-ona en lugar de **H2**. EM (m/z) 527,114 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,94 (ddd, J = 5,1, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,5, 5,9, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,4,

4,7 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,5, 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 4H), 5,04 (dddd, J = 21,4, 10,7, 8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,69 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,41 (dd, J = 13,8, 10,6 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,5, 11,0 Hz, 1H).

Ejemplo 70

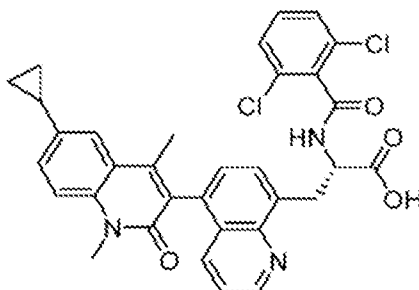
[0564]



[0565] **Ácido** **(S)-3-(6-bromo-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico**: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H6** en lugar de **H2**. EM (m/z) 640 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 9,01 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,81 - 7,75 (m, 3 H), 7,60 - 7,54 (m, 3 H), 7,43 - 7,34 (m, 4 H), 5,12 (ddd, J = 10,6, 9,2, 5,6 Hz, 2 H), 4,02 (dd, J = 13,3, 4,5 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,38 (dd, J = 13,6, 10,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H).

Ejemplo 71

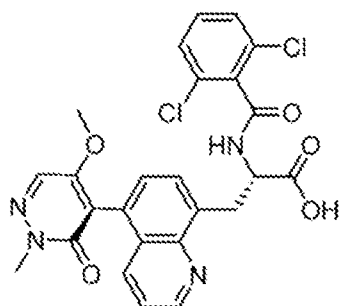
[0566]



[0567] **Ácido** **(S)-3-(6-ciclopropil-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico**: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H7** en lugar de **H2**. EM (m/z) 601,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,23 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 28,0, 8,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 22,7, 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,38 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 14,8, 6,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 16,1, 5,5 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 22,7 Hz, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,76 (q, J = 5,7, 5,2 Hz, 2H).

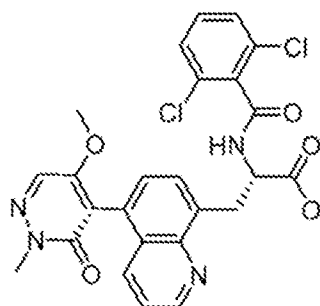
Ejemplos 72 y 73

[0568]



Ejemplo 72

Atropisómero 1



Ejemplo 73

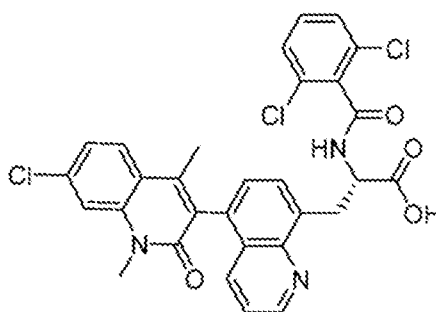
Atropisómero 2

[0569] Ejemplo 72: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando 4-cloro-5-metoxi-2-metilpiridazin-3(2H)-ona en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 527,082 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,93 (ddd, J = 5,7, 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,69 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,35 - 3,18 (m, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

[0570] Ejemplo 73: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando 4-cloro-5-metoxi-2-metilpiridazin-3(2H)-ona en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 527,082 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,93 (ddd, J = 5,7, 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,69 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,35 - 3,18 (m, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 74

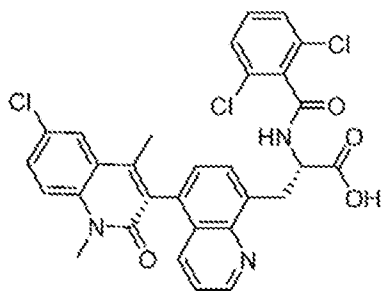
[0571]



[0572] Ácido (S)-3-(7-cloro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **H19** en lugar de **H2**. EM (m/z) 596 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 9,00 - 8,95 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,80 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,48 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,16 - 4,99 (m, 3H), 4,10 (dd, J = 13,6, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 3,52 (dd, J = 14,1, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,1, 11,3 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

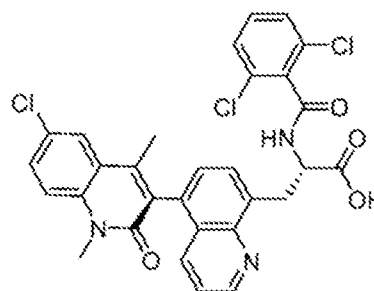
Ejemplos 75 y 76

[0573]



Ejemplo 75

Atropisómero 1



Ejemplo 76

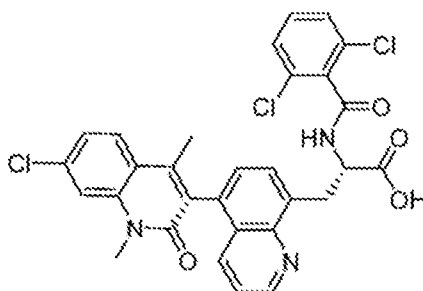
Atropisómero 2

[0574] Ejemplo 75: Ácido (S)-3-(6-cloro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando **H8** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 594,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J = 12,0, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,5, 4,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 13,2, 11,3 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

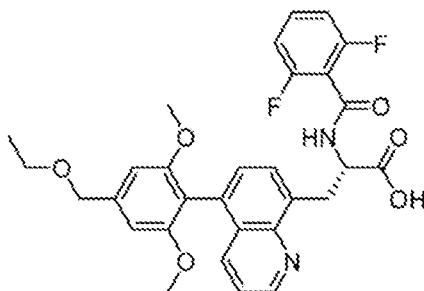
[0575] Ejemplo 76: Ácido (S)-3-(6-cloro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 empleando **H8** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 594,10 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 77

[0576] Ácido (S)-3-(7-cloro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 11 empleando **H19** en lugar de **H2**. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 544,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 4,80 (2H), 3,89 (dd, J = 14,8, 3,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 14,4, 9,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 14,2, 10,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H).

**Ejemplo 78**

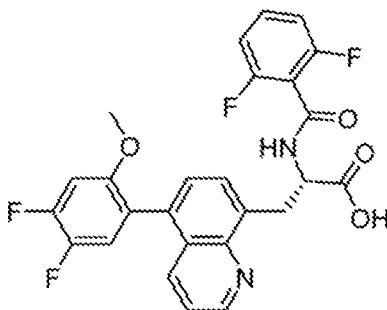
[0577]



[0578] Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)quinolin-8-il)propanoico: A un vial de microondas se le añadió **EQ-2** (100 mg, 0,223 mmol), fosfato de potasio (0,78 mL, 0,78 mmol, 1 N), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (59 mg, 0,245 mmol) y 2,4 mL de DME. El vial se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C. La reacción se diluyó con DMSO, se acidificó con TFA y se purificó por HPLC y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 551,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,90 (ddd, J = 10,0, 7,7, 4,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 7H), 3,41 (dd, J = 13,7, 10,0 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

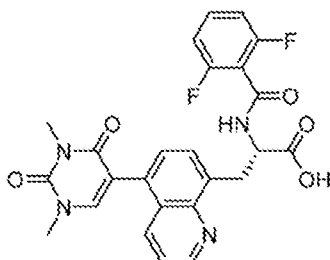
Ejemplo 79

[0579] Ácido (S)-3-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico. EM (m/z) 499,048 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (dd, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 8,94 (ddd, J = 4,2, 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,3, 5,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 3H), 7,11 (ddd, J = 8,6, 7,6, 1,6 Hz, 2H), 4,90 (dtd, J = 10,0, 7,4, 4,8 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 19,0, 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,37 (ddd, J = 18,4, 13,6, 10,1 Hz, 1H).



Ejemplo 80

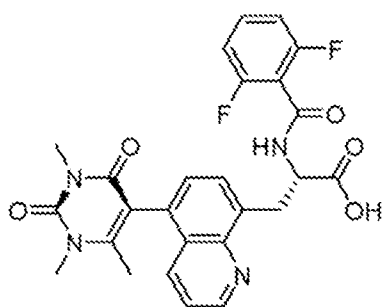
[0580]



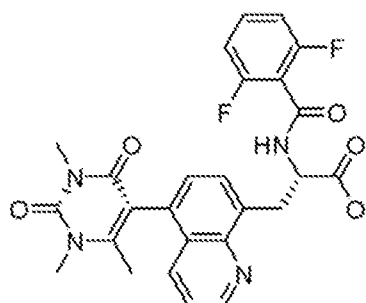
[0581] Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando **EQ-4** en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil) borónico y 5-bromo-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona en lugar de EQ-3. EM (m/z) 495,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 4,87 (td, J = 8,9, 8,0, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplos 81 y 82

[0582] Ejemplo 81: Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando EQ-4 en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona en lugar de EQ-3. El primer isómero que eluye proporcionó el ejemplo 81. EM (m/z) 509,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 5,00 (ddd, J = 10,9, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 1,94 (s, 3H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 4,87 (ddd, J = 9,8, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 13,7, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,7, 9,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).



Ejemplo 81



Ejemplo 82

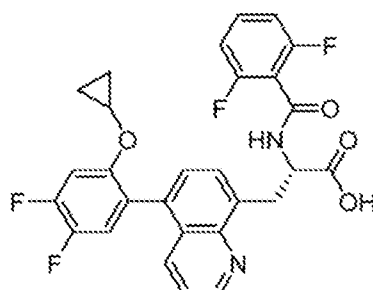
Atropisómero 1

Atropisómero 2

[0583] Ejemplo 82: Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)quinolin-8-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando EQ-4 en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona en lugar de EQ-3. El segundo isómero eluyente proporcionó el ejemplo 82. EM (m/z) 509,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 5,00 (ddd, J = 10,9, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 1,94 (s, 3H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 4,87 (ddd, J = 9,8, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 13,7, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,7, 9,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 83

[0584]

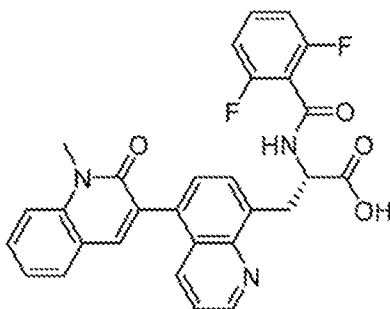


[0585] Ejemplo 83: Ácido (S)-3-(5-(2-ciclopropoxi-4,5-difluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando EQ-4 en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y H17 en lugar de EQ-3. EM (m/z) 525,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,93 (dt, J = 3,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 4,90 (ddd, J = 12,7, 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,95 (ddd,

J = 24,7, 13,6, 4,8 Hz, 1H), 3,80 (tt, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 17,0, 13,6, 10,2 Hz, 1H), 0,80-0,56 (m, 2H), 0,49 (dd, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 0,29 (ddd, J = 17,8, 7,3, 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 84:

[0586]

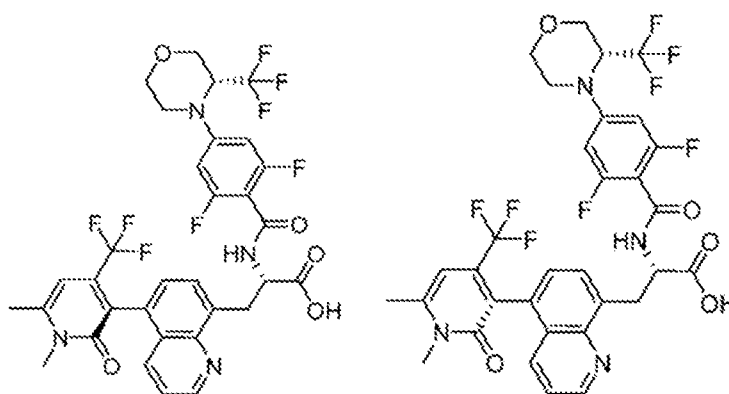


[0587] **Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 78 empleando EQ-4 en lugar de ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona en lugar de EQ-3. EM (m/z) 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (ddd, J = 7,7, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,93 (d, J = 35,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (d, J = 54,5 Hz, 1H).

Ejemplos 85 y 86

[0588] **(S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo:** A una solución de H18 (103 mg, 0,325 mmol), EQ8 (192 mg, 0,296 mmol) en DME (6 mL) se añadió XPhos Pd G3 (13 mg, 0,018 mmol) y fosfato de potasio (1 mL, 1 mmol, 1 N), y el vial de reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante 20 min. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para obtener el compuesto del título.

[0589] **(S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo:** Los (atropisómeros 1 y 2) se aislaron en una columna SFC AD-H quiral eluyendo con 30 % de metanol y se transportaron individualmente a las reacciones de hidrólisis subsiguientes.



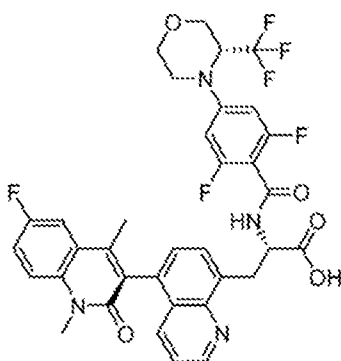
[0590] **Ejemplo 85: Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico:** A una solución agitada de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (atropisómero 1, primer pico de elución) (24 mg, 0,034 mmol) en THF (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,071 mL, 0,071 mmol, 1 N) y la mezcla se agitó durante 4 h, se acidificó con TFA, se diluyó con DMSO y los componentes más volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice modificado C-18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,4 % TFA) para proporcionar el ejemplo 85. EM (m/z) 699,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H),

4,81 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 10,1 Hz, 3,88 (dd, J = 13,9, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

[0591] Ejemplo 86: Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoico: A una solución agitada de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(5-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-8-il)propanoato de metilo (atropisómero 2, segundo pico de elución) (26 mg, 0,035 mmol) en THF (2 mL) y metanol (2 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,071 mL, 0,071 mmol, 1 N) y la mezcla se agitó durante 4 h, se acidificó con TFA, se diluyó con DMSO y los componentes más volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice modificado C-18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,4 % TFA) para proporcionar el ejemplo 86. EM (m/z) 699,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 - 8,81 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,5, 6,9 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 87

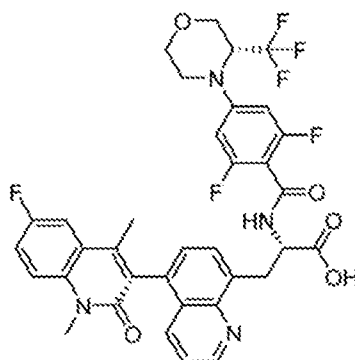
[0592]



[0593] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 85 empleando H2 en lugar de H18. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 699,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,98 - 4,79 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 88

[0594]

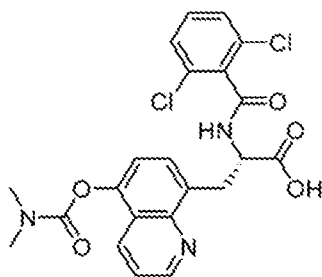


[0595] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8'-il)propanoico: Preparado según el procedimiento descrito para el ejemplo 86 empleando H₂ en lugar de H18. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 699,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H),

7,60 (dd, J = 10,4, 7,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,01 - 4,84 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 26,4, 12,3 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

5 Ejemplo 89

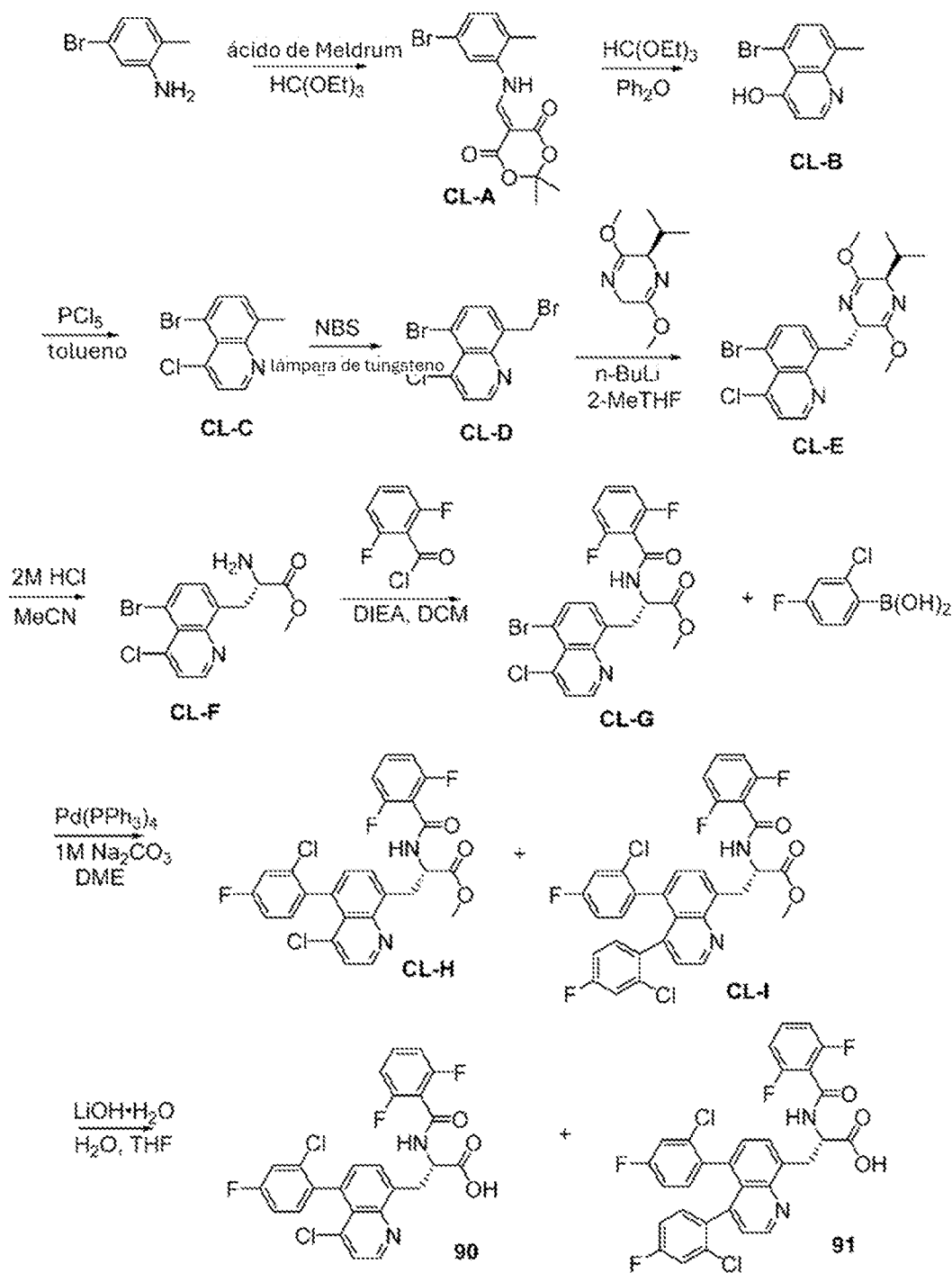
[0596]



[0597] **Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-((dimetilcarbamoil)oxi)quinolin-8-il)propanoico:** a) (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-hidroxiquinolin-8-il)propanoato de metilo: A un vial se le añadieron EQ-5 (200 mg, 0,415 mmol), hidróxido de cesio (62 mg, 0,415 mmol) y TBuBrett Phos Pd G3 (354 mg, 0,415 mmol), dioxano (4 mL) y agua (1 mL) y el vial se selló y se calentó a 70 °C durante la noche. Se añadió HCl 1 N en metanol y la mezcla se agitó durante 24 h más. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ y se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. b) Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-((dimetilcarbamoil)oxi)quinolin-8-il)propanoico: A una solución agitada de (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-hidroxiquinolin-8-il)propanoato de metilo (25 mg, 0,059 mmol), trimetilamina (15 mg, 0,18 mmol), en diclorometano (1 mL) se añadió cloruro dimetilcarbámico (13 mg, 0,12 mmol) y se dejó agitar durante 30 min. A continuación, se añadió THF (1 mL) e hidróxido de litio (0,5 mL, 0,5 mmol, 1 N) y la reacción se agitó durante 2 h más. La mezcla se diluyó con DMSO y se neutralizó con TFA, los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatografió en gel de sílice funcionalizado C-18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,4 % TFA) para proporcionar el compuesto del título después de liofilizar. EM (m/z) 475,967 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,08-4,81 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 13,7, 10,6 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 90

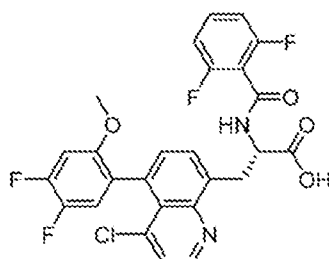
[0598]



[0599] 5-(((5-Bromo-2-metilfenil)amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (CL-A): A una mezcla agitada de 5-bromo-2-metilanilina (3,70 g, 20 mmol) y ortoformato de trietilo (16,5 mL, 99 mmol) a temperatura ambiente se le añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,15 g, 21,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se dejó agitar durante 3 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeOH (~5 mL). Después de agitar durante 5 min, el sólido se filtró y se enjuagó con MeOH. El sólido se secó a presión reducida y el material crudo resultante de CL-A se utilizó sin ninguna purificación adicional.

[0600] 5-Bromo-8-metilquinolin-4-ol (CL-B): Se calentó una suspensión agitada del compuesto CL-A (1,04 g, 3,07 mmol) en éter difenílico (8,8 mL) a 200 °C. Después de 20 min, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió Et₂O. Se filtró el sólido, se enjuagó con Et₂O y se secó a presión reducida. El material crudo resultante de CL-B se utilizó sin purificación adicional.

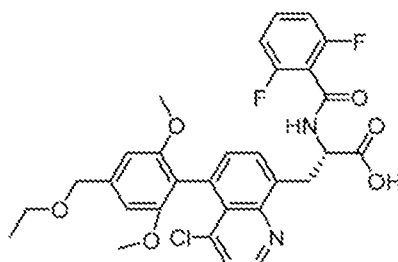
- [0601] 5-Bromo-4-cloro-8-metilquinolina (CL-C):** A una solución agitada de **CL-B** (1,0 g, 4,2 mmol) en tolueno (21 mL) a temperatura ambiente se le añadió **PCls** (1,06 mL, 8,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua con cuidado. Después de agitar durante 5 min, se añadió EtOAc a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-10 %) para dar el compuesto del título.
- [0602] 5-Bromo-8-(bromometil)-4-cloroquinolina (CL-D):** A una solución agitada de **CL-C** (640 mg, 2,5 mmol) en benceno (7,1 mL) se añadió NBS (488 mg, 2,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo luz de tungsteno durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el material crudo. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-10%) para proporcionar el compuesto del título.
- [0603] 5-bromo-4-cloro-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-7,8-quinolina de metilo (CL-E):** A una solución agitada de (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina en 2-MeTHF (9,5 mL) se añadió nBuLi (1,6 mL, solución 1,6 M en hexanos) gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 25 min, se añadió una solución de **CL-D** (640 mg, 1,9 mmol) en 2-MeTHF (11 mL) durante un período de tiempo de 3 min. La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 15 min. Se añadió H₂O a la mezcla de reacción mientras se dejaba calentar a TA. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-30 % en hexanos para obtener el compuesto del título.
- [0604] (S)-2-amino-3-(5-bromo-4-cloroquinolin-8-il)propanoato de metilo (CL-F):** A una solución agitada de **CL-E** (726 mg, 1,7 mmol) en MeCN (17 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl acuoso (4,1 mL, 2 M). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h y luego se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ acuoso saturado. A continuación, se añadió EtOAc a la mezcla. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x, ~10 mL) y 2-MeTHF (1x, ~10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante del compuesto del título se utilizó sin purificación adicional.
- [0605] (S)-3-(5-bromo-4-cloroquinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (CL-G):** A una solución agitada de **CL-F** (2,0 g, 5,8 mmol) en DCM (57 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 2,6-difluorobenzilo (0,82 mL, 5,8 mmol) y DIEA (5,0 mL, 129 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min. Se añadió DCM y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-70 %) para proporcionar el compuesto del título.
- [0606] (S)-3-(4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (CL-H) y (S)-3-(4,5-bis(2-cloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (CL-I):** A un tubo de presión se le añadió **CL-G** (149 mg, 0,29 mmol), ácido 4,5-difluoro-2-metoxifenilborónico (92 mg, 0,49 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,014 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,87 mL, 1 M) en DME (5,2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C durante 20 min. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-50 % en hexanos para obtener los dos compuestos del título.
- [0607] Ejemplo 90: Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico:** A una solución agitada de **CL-H** y **CL-I** (mezcla 2:1, 60 mg, 0,11 mmol) en THF (1,1 mL) y H₂O (1,1 mL) se añadió LiOH·H₂O (24 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 520,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 4,7, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,27 (m, 3H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 4,99 (dt, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 40,7, 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,46-3,28 (m, 1H).
- [0608] Ejemplo 91: Ácido (S)-3-(4,5-bis(2-cloro-4-fluorofenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico:** Preparado como mezcla con el ejemplo 90 y separado por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 614,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (dd, J = 8,1, 3,4 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 4,3, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 5H), 5,10 - 4,96 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,45 (dt, J = 13,6, 9,7 Hz, 1H).
- Ejemplo 92**
- [0609]**



[0610] Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 90** reemplazando el ácido (2-cloro-4-fluorofenil) borónico por ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico. EM (m/z) 533,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 4,6, 0,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,4, 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,5, 7,6, 1,9 Hz, 2H), 4,94 (ddd, J = 10,6, 8,0, 4,7 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 41,4, 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,50 - 3,27 (m, 1H).

Ejemplo 93

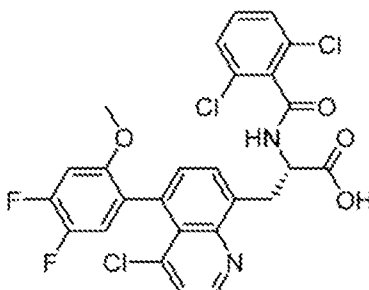
[0611]



[0612] Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 90** reemplazando el ácido (2-cloro-4-fluorofenil) borónico por ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil) borónico. EM (m/z) 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,94 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,64-3,50 (m, 8H), 3,41 (dd, J = 13,7, 10,1 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 94

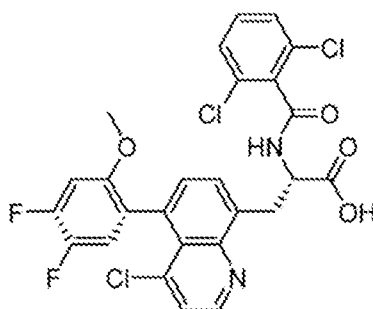
[0613]



[0614] Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 90** reemplazando el ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico por ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico. EM (m/z) 566,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,93 - 8,82 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 12,5, 7,3 Hz, 1H), 5,20 - 4,99 (m, 1H), 4,00 (td, J = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,45 - 3,21 (m, 1H).

Ejemplo 95

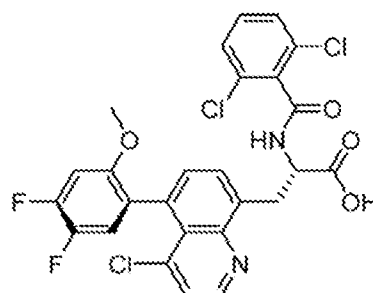
[0615]



[0616] **Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico:** los atropisómeros obtenidos en el **Ejemplo 94** se asignaron arbitrariamente después de la separación por cromatografía de fluidos supercríticos eluyendo con codisolvente MeOH/DEA al 20 % en una columna IC SFC para dar el **Ejemplo 95** y el **Ejemplo 96**. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 565,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,94 - 8,83 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 4,6, 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,10 (m, 6H), 5,20 - 5,03 (m, 1H), 4,00 (td, J = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,43 - 3,22 (m, 1H).

Ejemplo 96

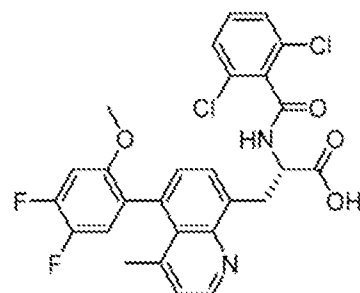
[0617]



[0618] **Ácido (S)-3-(4-cloro-5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico:** El compuesto del título se identificó como el tercer pico de elución. EM (m/z) 565,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 5,3, 4,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,10 (m, 5H), 5,21-4,99 (m, 1H), 4,00 (td, J = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,33 (ddd, J = 34,2, 13,6, 11,0 Hz, 1H).

Ejemplo 97

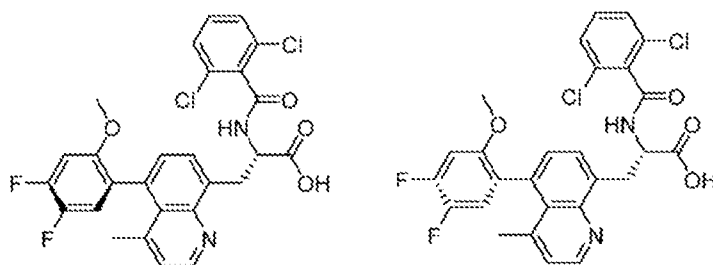
[0619]



[0620] **Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-4-metilquinolin-8-il)propanoico:** A un vial para microondas se añadió (S)-3-(4-cloro-5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)quinolin-8-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (104 mg, 0,18 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para CL-H reemplazando cloruro de 2,6-difluorobenzoilo con cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico con ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico). Se añadieron trimetilboroxina (45 mg, 0,359 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,01 mmol), carbonato de sodio (0,9 mL, 1N, 0,9 mmol) y 1,2-dimetoxietano a un vial de microondas y se calentaron a 130 °C durante 30 min. Se añadió trimetilboroxina (68 mg, 0,538 mmol) al vial y la mezcla se calentó a 140 °C durante 40 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, el pH se ajustó a pH 4 y la capa orgánica se decantó, los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se cargó en gel de sílice y se cromatografió eluyendo con metanol en diclorometano y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 546,7 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,07 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,99 - 8,91 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 5,3, 4,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,08 (m, 5H), 5,19 - 4,99 (m, 1H), 3,99 (td, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 2,06 (d, J = 18,9 Hz, 5H).

Ejemplos 98 y 99

[0621]



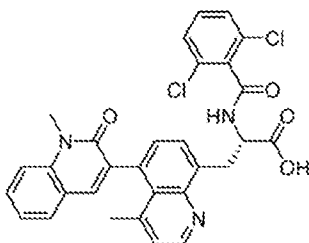
[0622] Los atropisómeros se asignaron arbitrariamente después de la separación mediante cromatografía de fluidos supercríticos eluyendo con 20 % de codisolvente MeOH/DEA en una columna IC SFC.

[0623] **Ejemplo 98: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-4-metilquinolin-8-il)propanoico:** El compuesto del título se identificó como el primer isómero que eluyó: EM (m/z) 546,7 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 - 7,05 (m, 6H), 4,83 (s, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 1H), 3,62 (t, J = 4,3 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H).

[0624] **Ejemplo 99: Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-4-metilquinolin-8-il)propanoico:** El compuesto del título se identificó como el segundo isómero eluyente: EM (m/z) 546,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (dd, J = 5,3, 4,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 28,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,07 (m, 7H), 4,82 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 1H), 3,64 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 100

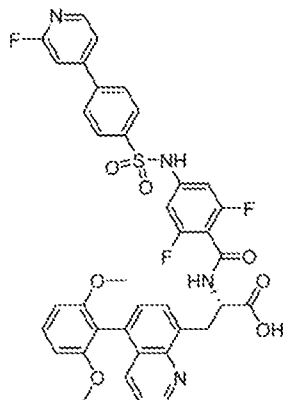
[0625]



[0626] **Ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(1,4'-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-[3,5'-biquinolin]-8-il)propanoico:** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del **Ejemplo 97** reemplazando el ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1H)-ona. EM (m/z) 561,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 27,6 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 9,5, 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,46 - 7,28 (m, 5H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 34,5, 13,6, 4,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,38 (ddd, J = 29,5, 13,6, (d, J = 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 101

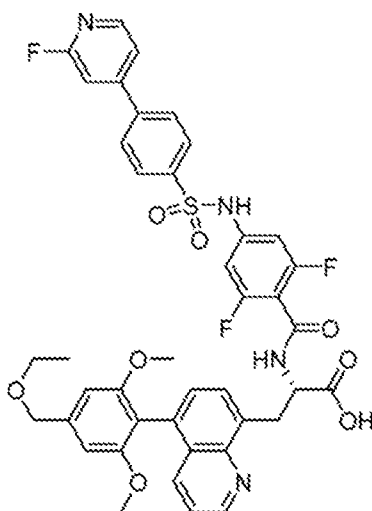
[0627]



[0628] **Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **EQ10** en lugar de **EQ6** y **ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico** en lugar de **H2**. EM (m/z) 743,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 5,4, 0,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 4H), 4,84 (ddd, J = 10,1, 7,8, 4,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,54 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 3,35 (dd, J = 13,8, 10,1 Hz, 1H).

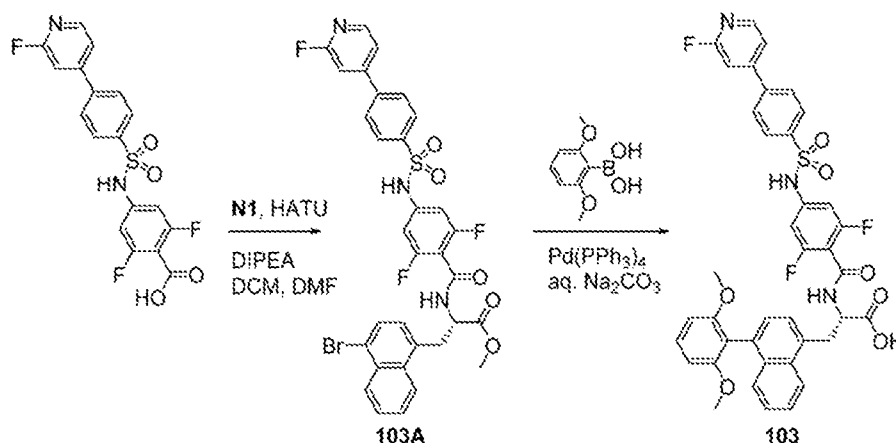
Ejemplo 102

[0629] **Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(5-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)quinolin-8-il)propanoico:** Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 10 empleando **EQ10** en lugar de **EQ6**, y **ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico** en lugar de **H2**. EM (m/z) 801,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dt, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,77 - 7,48 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,70 (m, 4H), 6,45 (dt, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 4,84 (ddd, J = 10,1, 7,8, 4,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,86 (dd, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 8H), 3,35 (dd, J = 13,9, 10,0 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



Ejemplo 103

[0630]

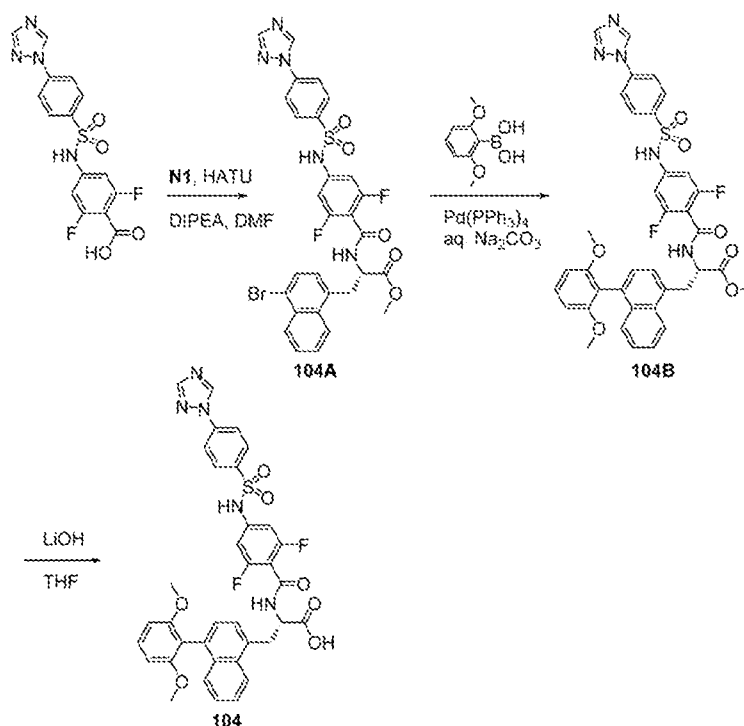


[0631] Síntesis de (S)-3-(8-bromoquinolin-5-yl)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (103A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N7A a partir de ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico y N1.

[0632] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(2,6-dimetoxifenil)naftalen-1-il)propanoico (103): A un vial de microondas se le añadió **103A** (170 mg, 0,25 mmol), ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico (54 mg, 0,29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,02 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,37 mL, 2 M) en DME (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 135 °C durante 30 min. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. EM (m/z) 742,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 3H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,4, 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,68 (m, 4H), 4,68 (ddd, J = 9,9, 7,9, 4,3 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 14,6, 4,3 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 3,28 (dd, J = 14,7, 9,9 Hz, 1H).

Ejemplo 104

[0633]



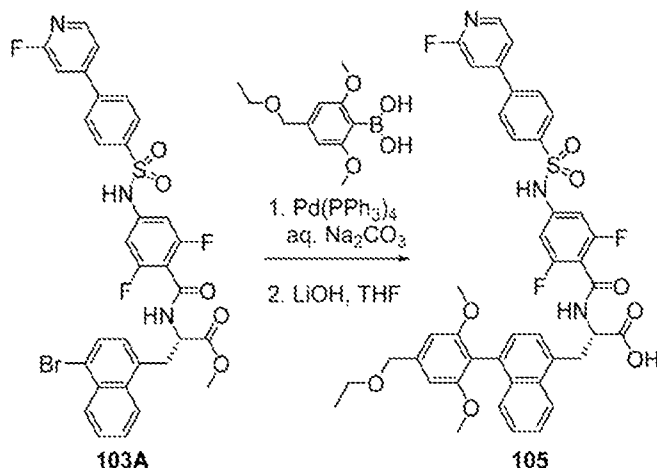
[0634] Síntesis de (S)-2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(bromo-1-il)propanoato de bromonaftaleno (104A) de metilo: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N7A comenzando con ácido 4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzoico y N1.

[0635] Síntesis de (S)-2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(2,6-dimetoxifenil)naftalen-1-il)propanoato de metilo (104B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 103 en el ejemplo 103 comenzando con 104A y ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico.

[0636] Síntesis de ácido (S)-2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(2,6-dimetoxifenil)naftalen-1-il)propanoico (104): A una solución agitada de 104B (50 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL) se añadió LiOH (0,21 mL, 1 M). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 714,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 3H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,7, 6,2 Hz, 4H), 4,68 (ddd, J = 9,9, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 14,6, 4,3 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 3,28 (dd, J = 14,6, 9,8 Hz, 1H).

Ejemplo 105

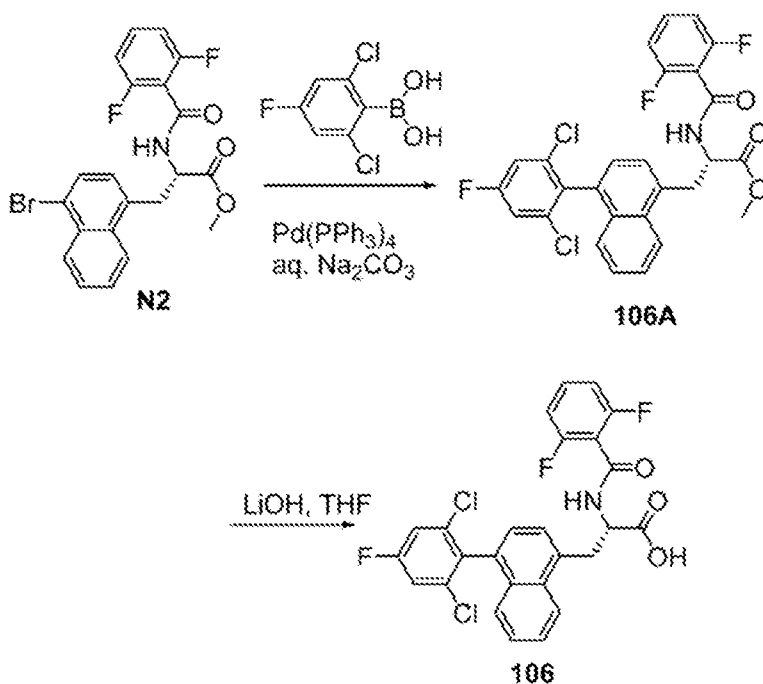
[0637]



[0638] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)naftalen-1-il)propanoico (105): A un vial de microondas se le añadió 103A (64 mg, 0,09 mmol), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (26 mg, 0,11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,01 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,14 mL, 2 M) en DME (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 135 °C durante 30 min. Después se enfrió a TA y se añadió LiOH (0,25 mL, 1 M). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 800,45 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 3H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,73 (dt, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,53 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 106

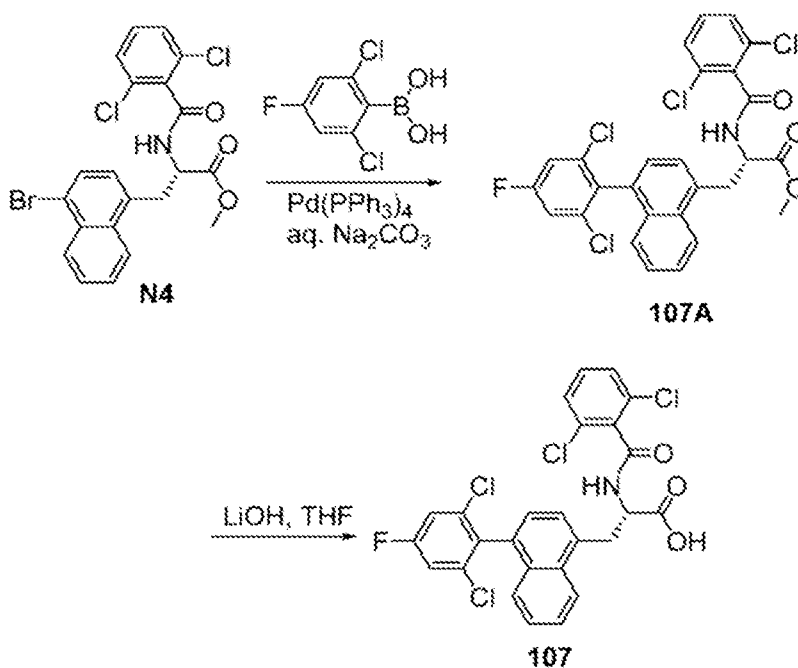
[0639]



[0640] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)naftalen-1-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (106): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **104** en el ejemplo 104 partiendo de **N2** y ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico. EM (m/z) 519,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 4,79 (ddd, J = 10,3, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 14,5, 4,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H).

Ejemplo 107

[0641]

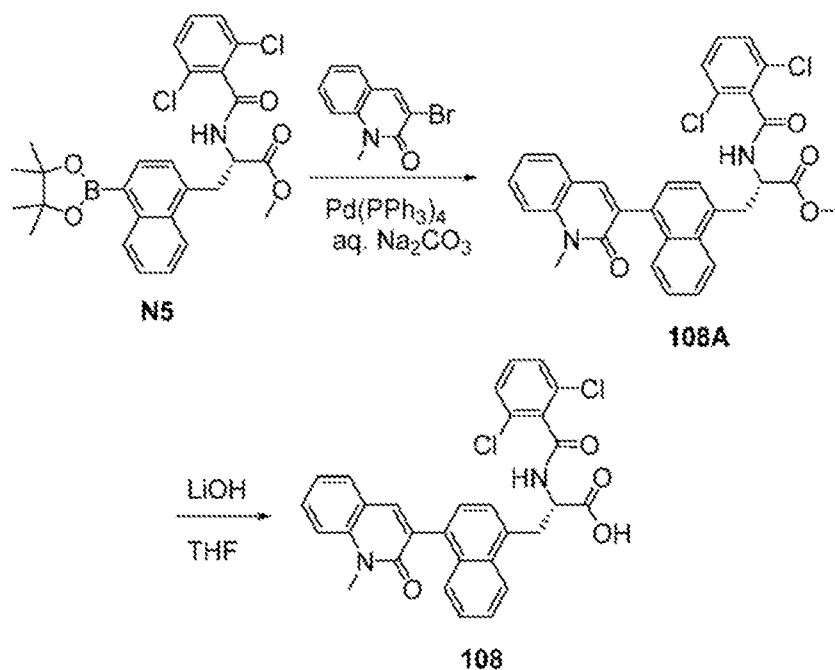


[0642] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)naftalen-1-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (107): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **104** en el ejemplo 104 partiendo de **N4** y ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico. EM (m/z) 551,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ

9,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 4,83 (ddd, J = 10,7, 8,3, 3,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 14,3, 3,5 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 14,4, 10,8 Hz, 1H).

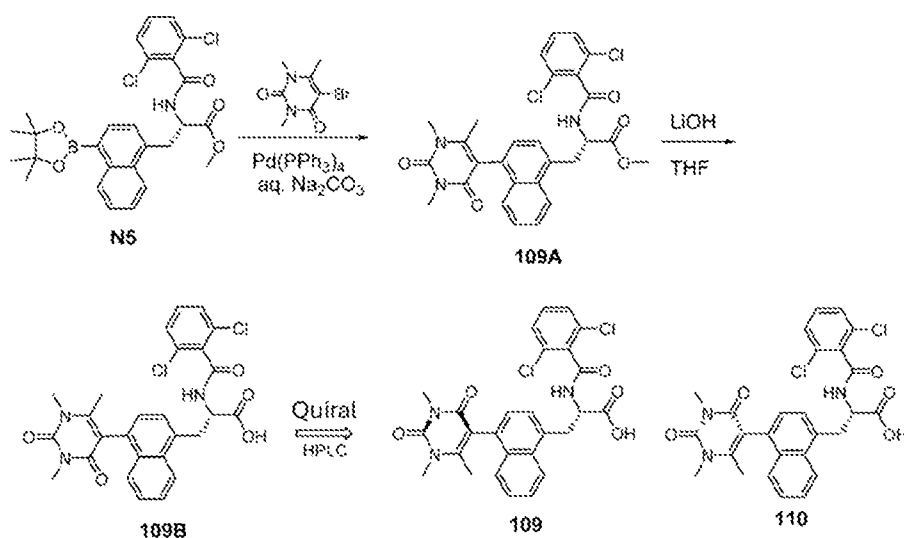
5 Ejemplo 108

[0643] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (108):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **104** en el ejemplo 104 partiendo de **N5** y 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona. EM (m/z) 546,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,93 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 4H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 5H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 4,83 (td, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 1H).



40 Ejemplos 109 y 110

[0644]

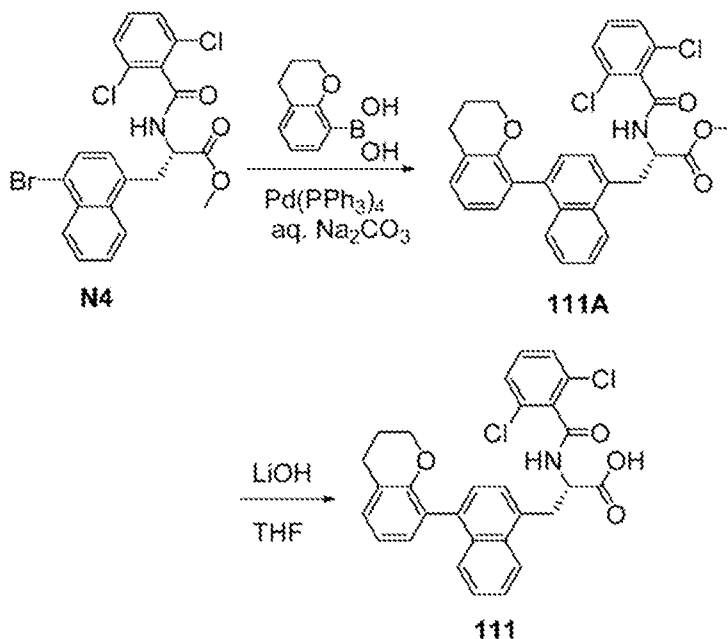


[0645] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoico (109): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **104** en el ejemplo 104 partiendo de **N5** y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El producto ácido **109B** se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante HPLC de fase inversa. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 541,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (dd, J = 12,0, 8,3 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 4,90 - 4,73 (m, 1H), 3,81 - 3,59 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,22 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,91 (d, J = (1,8 Hz, 3H).

[0646] Síntesis de atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoico (110): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **104** en el ejemplo 104 partiendo de **N5** y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El producto ácido **109B** se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos por HPLC de fase inversa. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 541,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,39 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 14,4, 4,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,13 (s, 3H).

Ejemplo 111

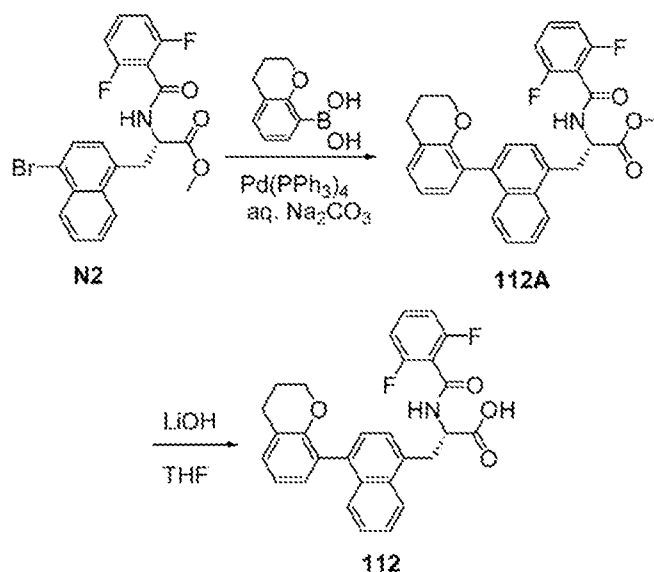
[0647]



[0648] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(croman-8-il)naftalen-1-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (111): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 105 en el ejemplo 105 comenzando con **N4** y ácido croman-8-ilborónico calentando a 120 °C durante 20 min en un reactor de microondas. EM (m/z) 520,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 6,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 4,92 - 4,75 (m, 1H), 3,94 (q, J = 4,8, 4,3 Hz, 2H), 3,71 (ddd, J = 14,7, 10,8, 4,3 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 1,89 (p, J = 5,3, 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 112

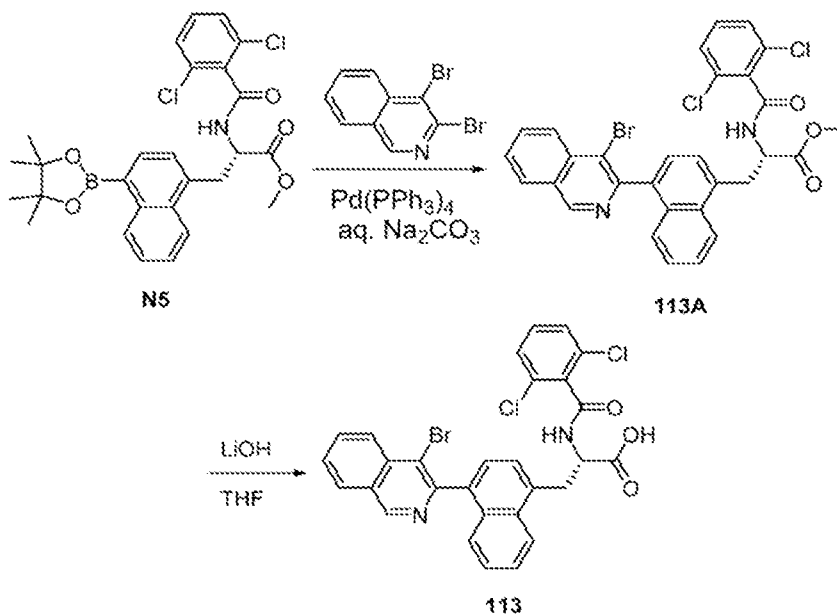
[0649]



[0650] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(croman-8-il)naftalen-1-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (112): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 105 en el ejemplo 105 comenzando con N₂ y ácido croman-8-ilborónico calentado a 120 °C durante 20 min en microondas. EM (m/z) 488,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,05 (m, 1H), 7,65 - 7,34 (m, 5H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 4,73 (ddd, J = 9,9, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 4,18 - 3,86 (m, 2H), 3,71 (ddd, J = 26,0, 14,4, 4,3 Hz, 1H), 3,33 (ddd, J = 28,2, 14,5, 9,9 Hz, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 2H), 1,89 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 113

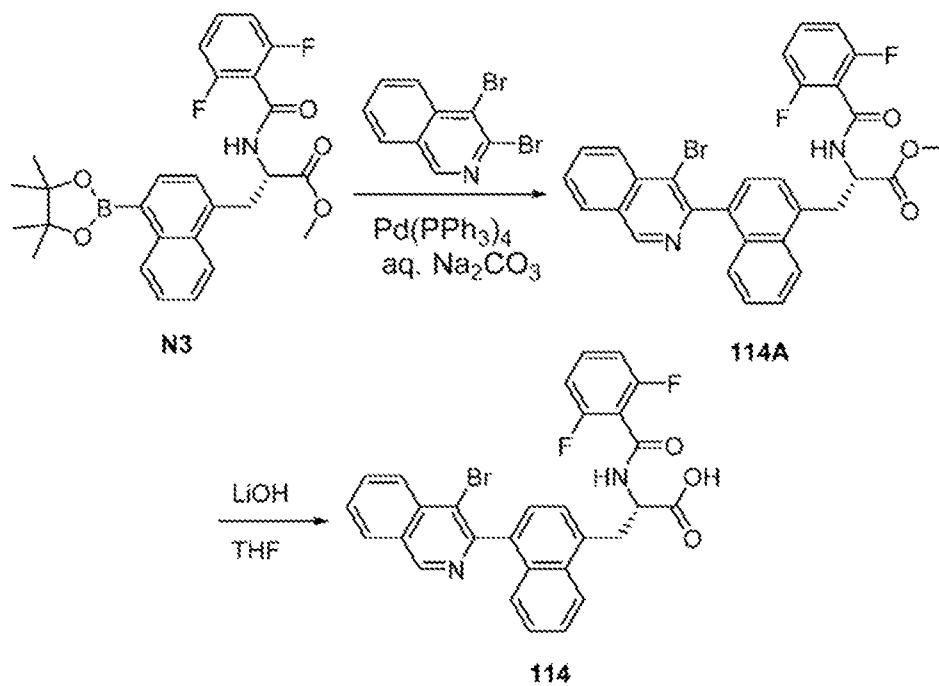
[0651] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(4-bromoisoquinolin-3-il)naftalen-1-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (113): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con N5 y 3,4-dibromoisoquinolina calentado a 120 °C durante 20 min en microondas. EM (m/z) 595,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 - 9,42 (m, 1H), 9,31 (dd, J = 16,4, 8,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,03 (ddt, J = 8,6, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (ddt, J = 8,0, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 4,95 - 4,77 (m, 1H), 3,77 (ddd, J = 14,1, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H).



Ejemplo 114

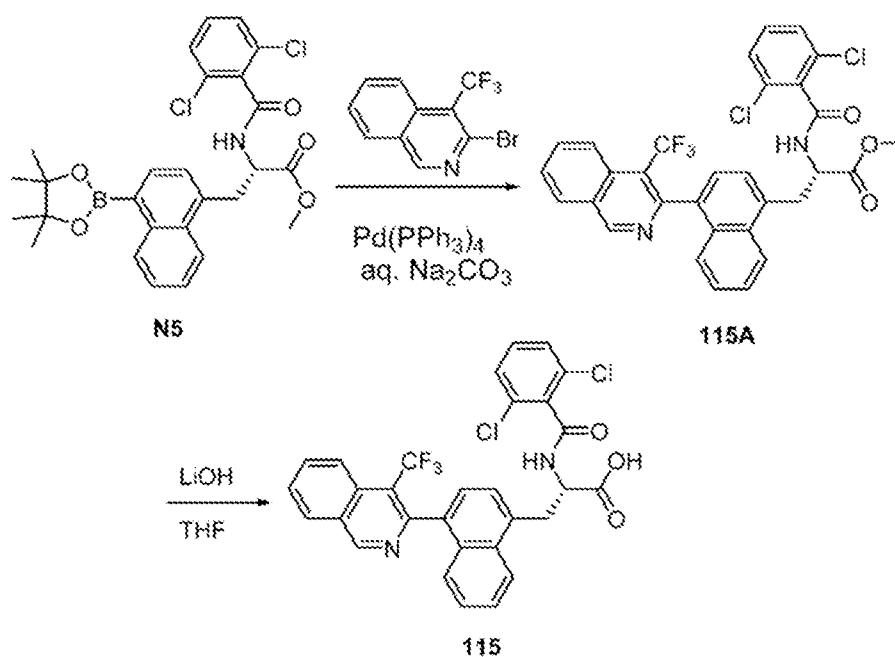
[0652] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(4-bromoisoquinolin-3-il)naftalen-1-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (114): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el

ejemplo 104 comenzando con N3 y 3,4-dibromoisoquinolina calentando a 120 °C durante 20 min en microondas. EM (m/z) 563,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 9,32 (dd, J = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 8,03 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (dddd, J = 15,0, 7,9, 6,6, 3,7 Hz, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 4,79 (ddd, J = 18,7, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 41,1, 14,4, 10,0 Hz, 1H).



Ejemplo 115

[0653]

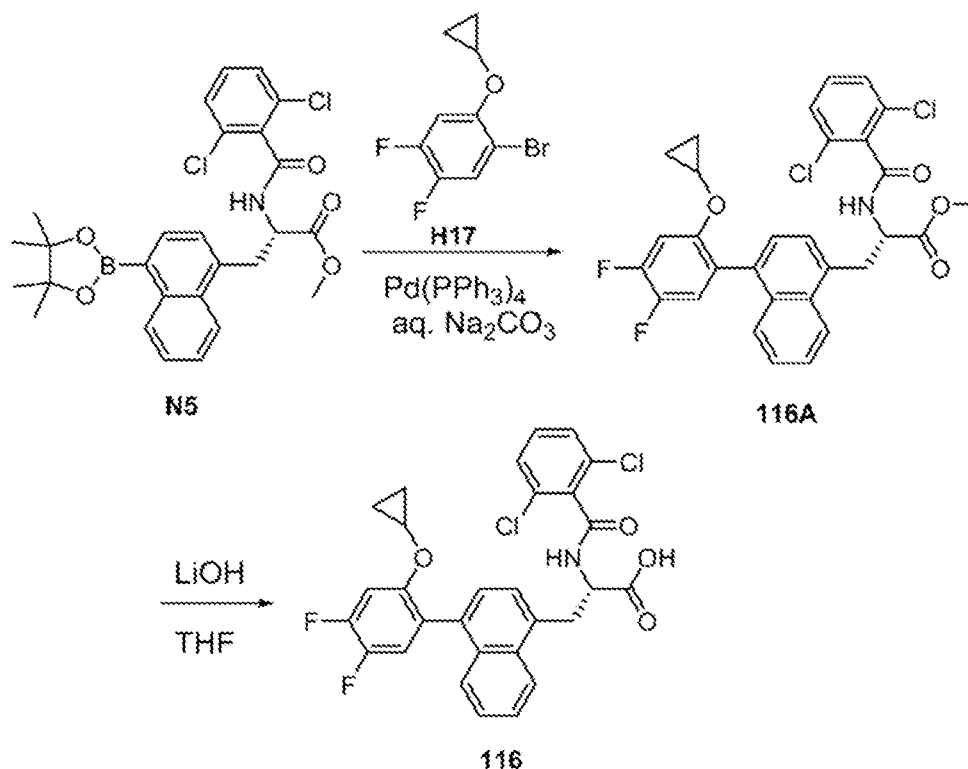


[0654] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (115):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con N5 y 3-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolina calentando a 120 °C durante 30 min. en microondas. EM (m/z) 584,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,32

(dd, $J = 21,4, 8,3$ Hz, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,33 - 8,19 (m, 2H), 8,14 - 8,04 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 5H), 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,87 (dddd, $J = 26,8, 10,1, 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,77 (dt, $J = 14,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,40 (dt, $J = 14,3, 9,9$ Hz, 1H).

5 Ejemplo 116

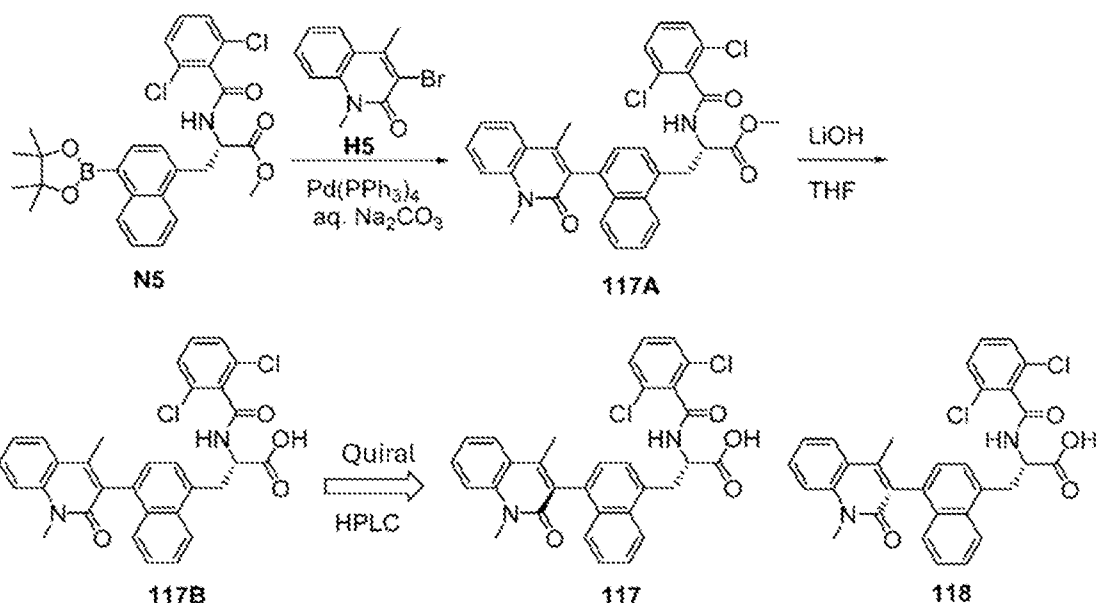
[0655]



[0656] Síntesis de ácido (S)-3-(4-(2-ciclopropoxi-4,5-difluorofenil)naftalen-1-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (116): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con calentamiento con N5 y H17 a 130 °C durante 30 min en microondas. EM (m/z) 556,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 - 9,14 (m, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,60 (dddd, $J = 8,3, 6,1, 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 5H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 4,82 (ddq, $J = 8,1, 6,1, 2,2$ Hz, 1H), 3,80 (dq, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,70 (ddd, $J = 14,2, 7,1, 4,3$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 0,73 - 0,58 (m, 2H), 0,53 - 0,38 (m, 1H), 0,29 (dddd, $J = 9,8, 7,6, 4,8, 2,6$ Hz, 1H).

Ejemplos 117 y 118

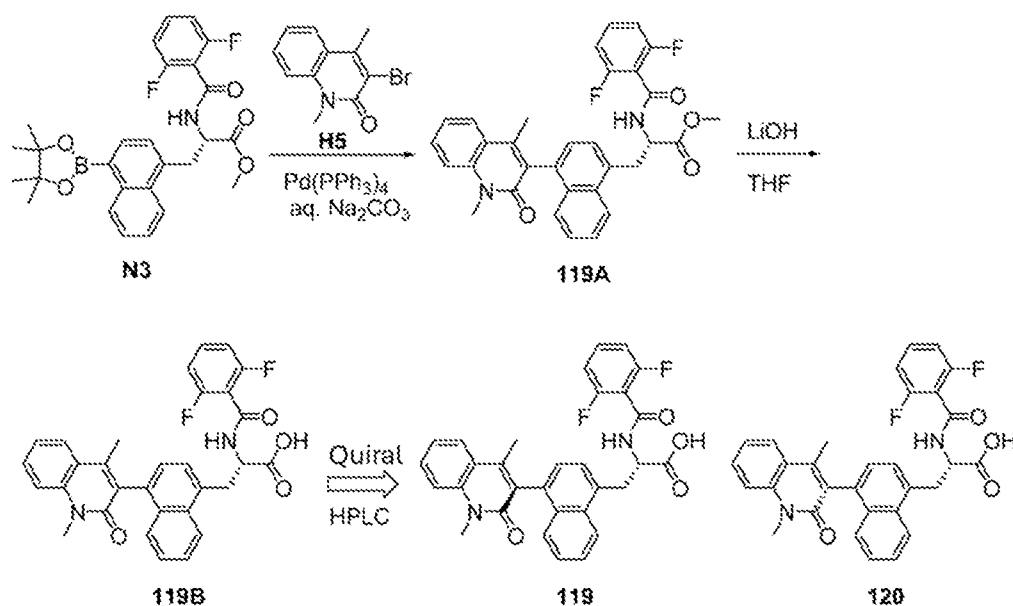
[0657] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (117): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con calentamiento con N5 y H5 a 130 °C durante 35 min en microondas. El producto ácido 117B se separó luego en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OJ-H de 4,6 x 100 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 561,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,28 (dd, $J = 14,6, 8,3$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,6, 4,0$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 7,9, 6,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,52 - 7,25 (m, 6H), 7,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 3,39 - 3,22 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H).



[0658] Preparación del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (118): 117B se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OJ-H de 4,6 x 100 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 561,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,30 (m, 6H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,82 (ddd, J = 10,6, 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 14,2, 3,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 14,3, 10,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplos 119 y 120

[0659]



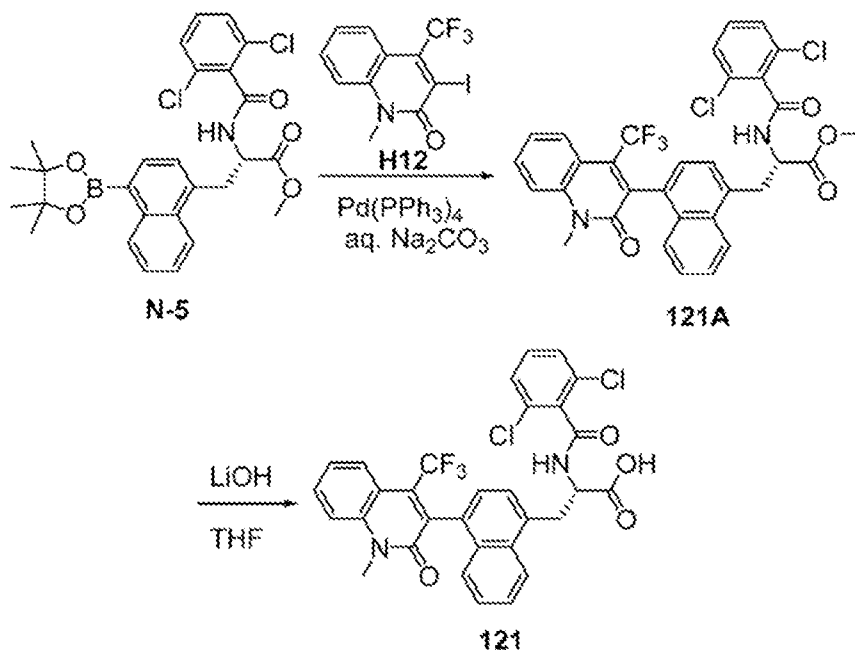
[0660] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (119): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con calentamiento con N3 y H5 a 130 °C durante 35 min en microondas. El producto ácido 119B se separó luego en sus 2 atropisómeros diastereoméricos

mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OJ-H de 4,6 x 100 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 527,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,0, 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 1H), 3,67 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,43 (dd, J = 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 7,4 Hz, 3H).

[0661] Preparación del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (120): 119B se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OJ-H de 4,6 x 100 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 527,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,84 (m, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 4,86 - 4,72 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 14,2, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 121

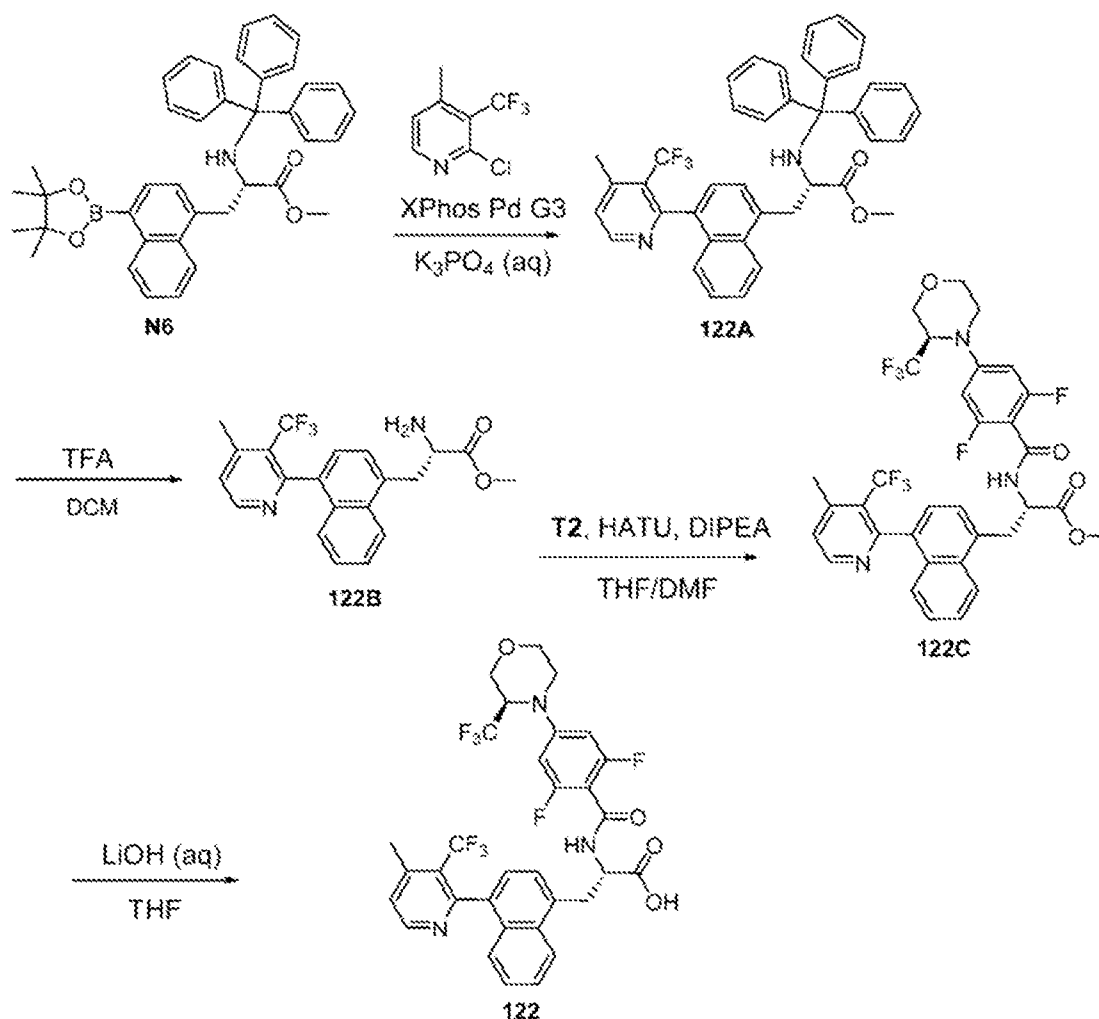
[0662]



[0663] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (121): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104 comenzando con calentamiento con N5 y H12 a 135 °C durante 30 min en microondas. EM (m/z) 614,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (dd, J = 18,1, 8,3 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 4,92 - 4,74 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 14,0, 3,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,32 (dd, J = 14,4, 10,3 Hz, 1H).

Ejemplo 122

[0664] Preparación de (S)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (122A): A una solución de N6 (609,0 mg, 0,561 mmol) y 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina (132,0 mg, 0,673 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6,0 mL) se añadió XPhos Pd G3 (23,7 mg, 0,028 mmol) y una solución acuosa 1,0 M de K₃PO₄ (1,96 mL, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora antes de concentrar a presión reducida y purificar el producto crudo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para dar 122A.



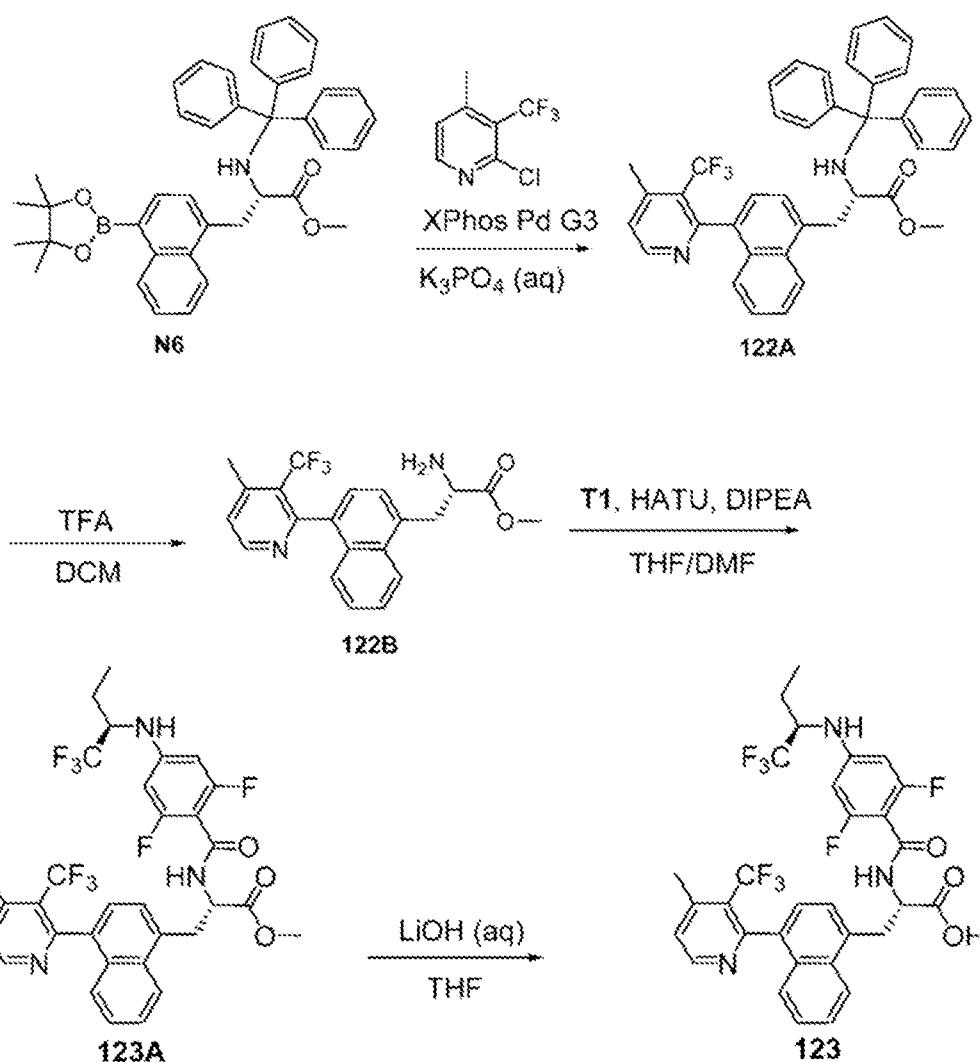
[0665] Preparación de (S)-2-amino-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (122B): A una solución en agitación de 122A (243,0 mg, 0,385 mmol) en DCM (4,0 mL) se añadió TFA (0,072 mL, 0,963 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora antes de concentrarla a presión reducida y purificar el producto crudo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-20 %) para proporcionar 122B.

[0666] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (122C): A una solución en agitación de 122B (24,0 mg, 0,062 mmol), T2 (21,2 mg, 0,068 mmol) y HATU (25,8 mg, 0,068 mmol) en THF (1,50 mL) y DMF (0,40 mL) se añadió DIPEA (0,043 mL, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de concentrarla a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-80%) para obtener 122C.

[0667] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)propanoico (122): A una solución en agitación de 122C (33,0 mg, 0,048 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de LiOH (0,24 mL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de concentrarla a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 668,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 2H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 2H), 3,23 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,61 (q, J = 2,6 Hz, 3H).

Ejemplo 123

[0668]



[0669] Preparación de (S)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (122A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 122.

[0670] Preparación de (S)-2-amino-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (122B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 122.

[0671] Preparación de (S)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (123A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122C a partir de T1 y 122B.

[0672] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)naftalen-1-il)propanoico (123): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 123A. EM (m/z) 640,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (dd, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 3,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 6,49 - 6,41 (m, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 25,2, 14,3, 4,3 Hz, 1H), 3,36 (ddd, J = 19,5, 14,3, 10,0 Hz, 1H), 2,61 (q, J = 2,6 Hz, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,5, 1,6 Hz, 3H).

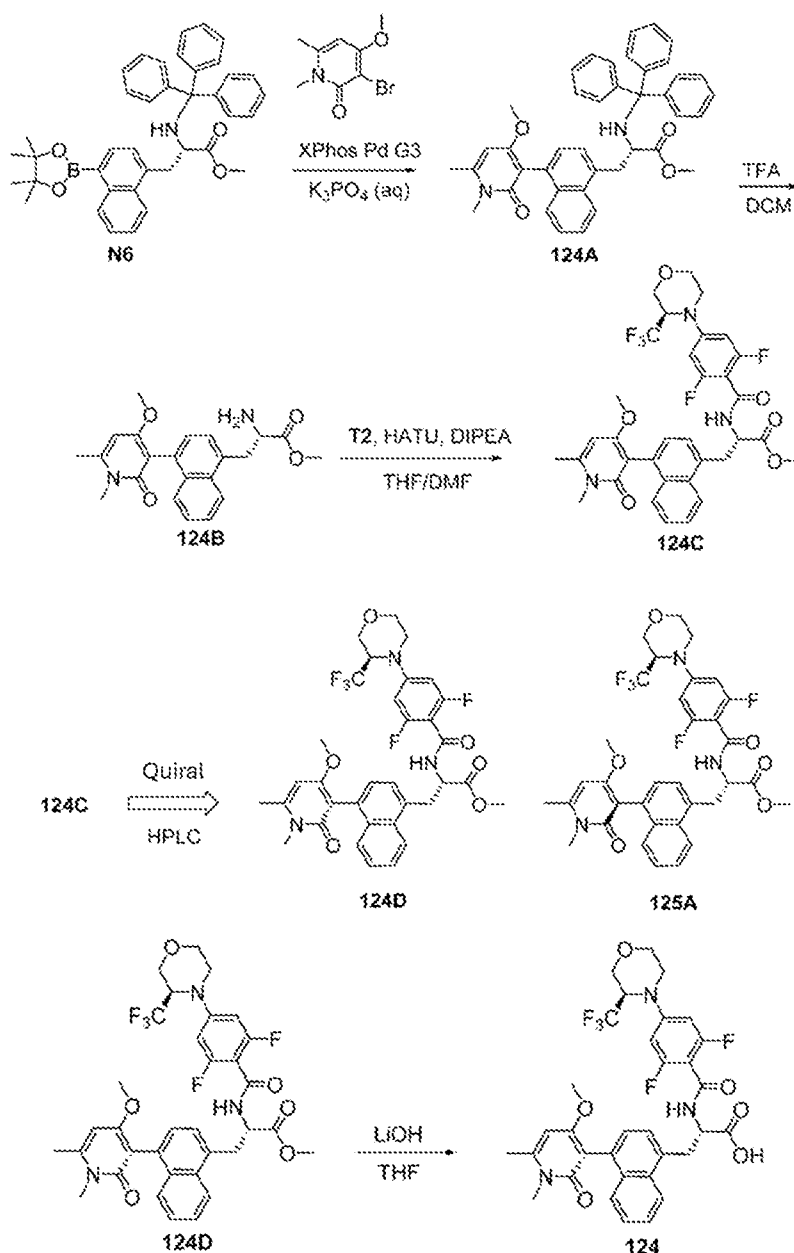
Ejemplo 124

[0673] Preparación de (S)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (124A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122A a partir de N6 y 3-bromo-4-metoxi-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona.

[0674] Preparación de (S)-2-amino-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (124B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122B a partir de 124A.

[0675] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (124C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122C a partir de 124B.

[0676] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (124D): El éster 124C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H de 4,6 x 100 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.

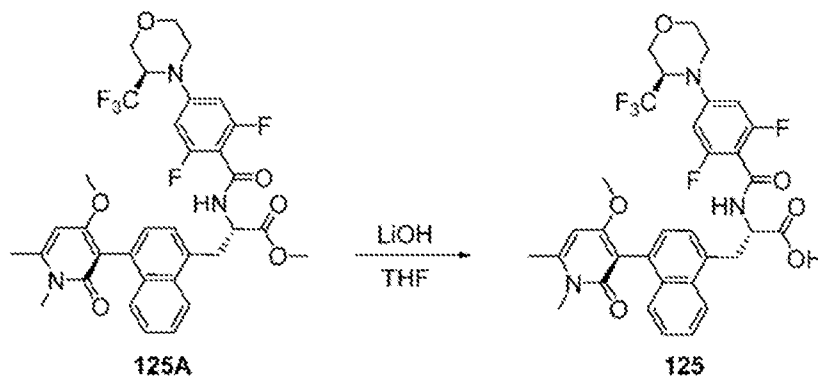


[0677] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (124): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 124D. EM (m/z) 660,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,36

(m, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,97 - 4,84 (m, 1H), 4,67 (td, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,75 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,24 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

5 Ejemplo 125

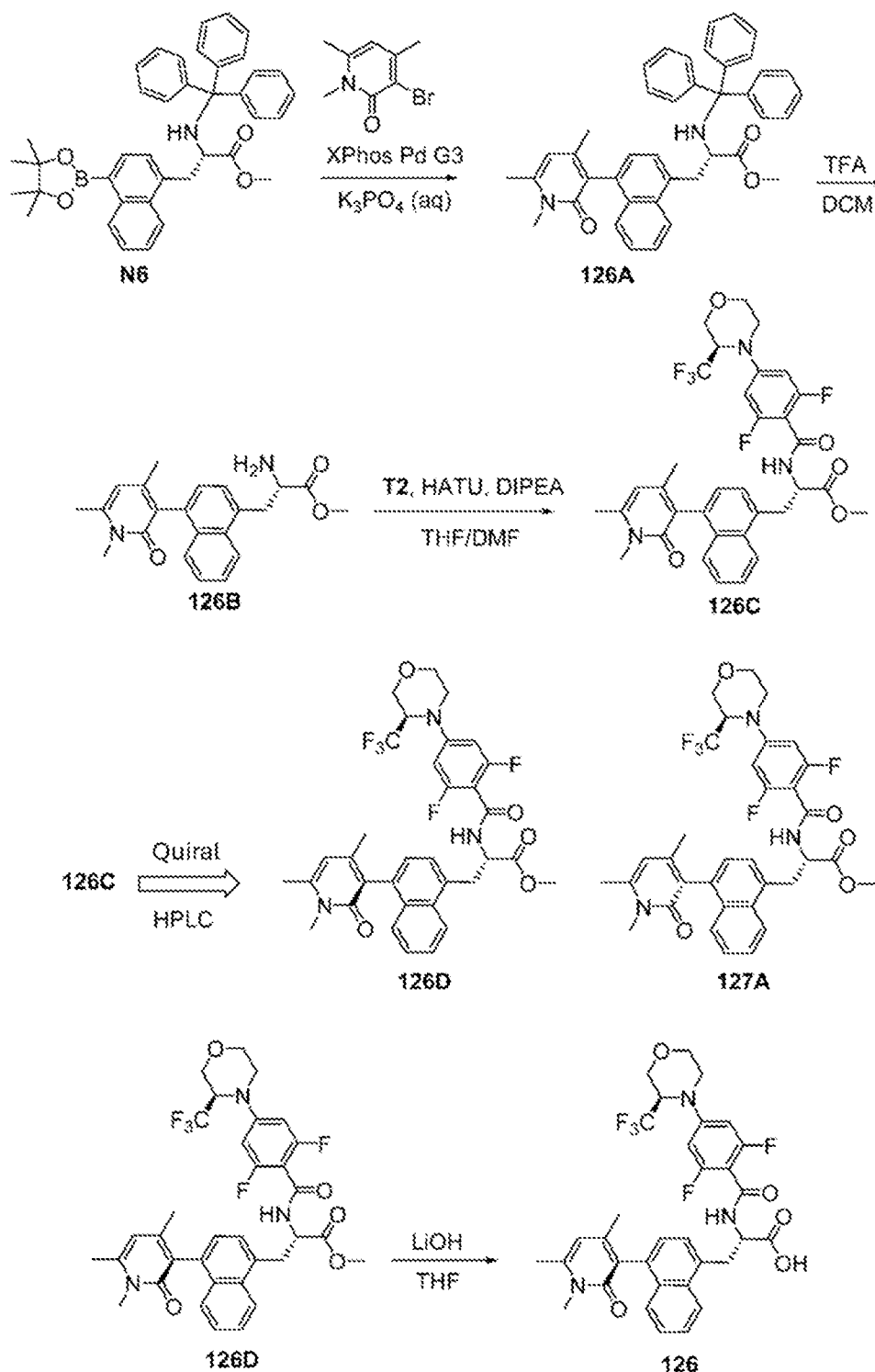
[0678]



[0679] Preparación del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (125): El éster 124C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H de 4,6 x 100 mm. Se identificó 125A como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 125A. EM (m/z) 660,29 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 5,3, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,69 (td, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,45 (s, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

35 Ejemplo 126

[0680] Preparación de (S)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (126A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122A a partir de N6 y 3-bromo-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona.



[0681] Preparación de (S)-2-amino-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftaleno 1-il)propanoato de metilo (126B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122B a partir de 126A.

[0682] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (126C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122C a partir de 126B.

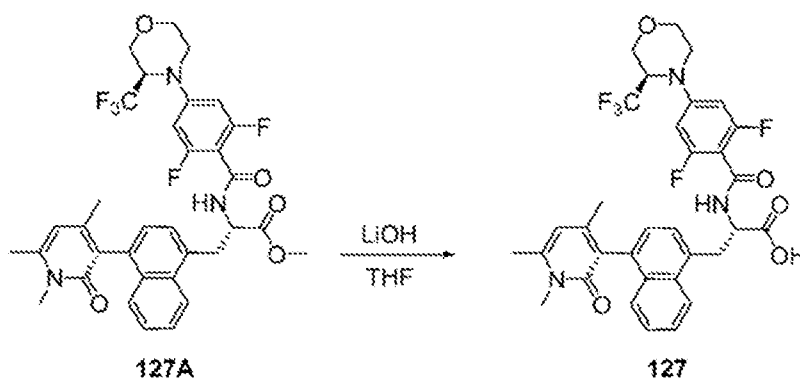
[0683] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (126D): El éster 126C se separó en sus 2

atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna IC 4,6x100 mm 5 mic. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.

[0684] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (126): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 126D. EM (m/z) 644,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 5,3, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,69 (td, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,45 (s, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 127

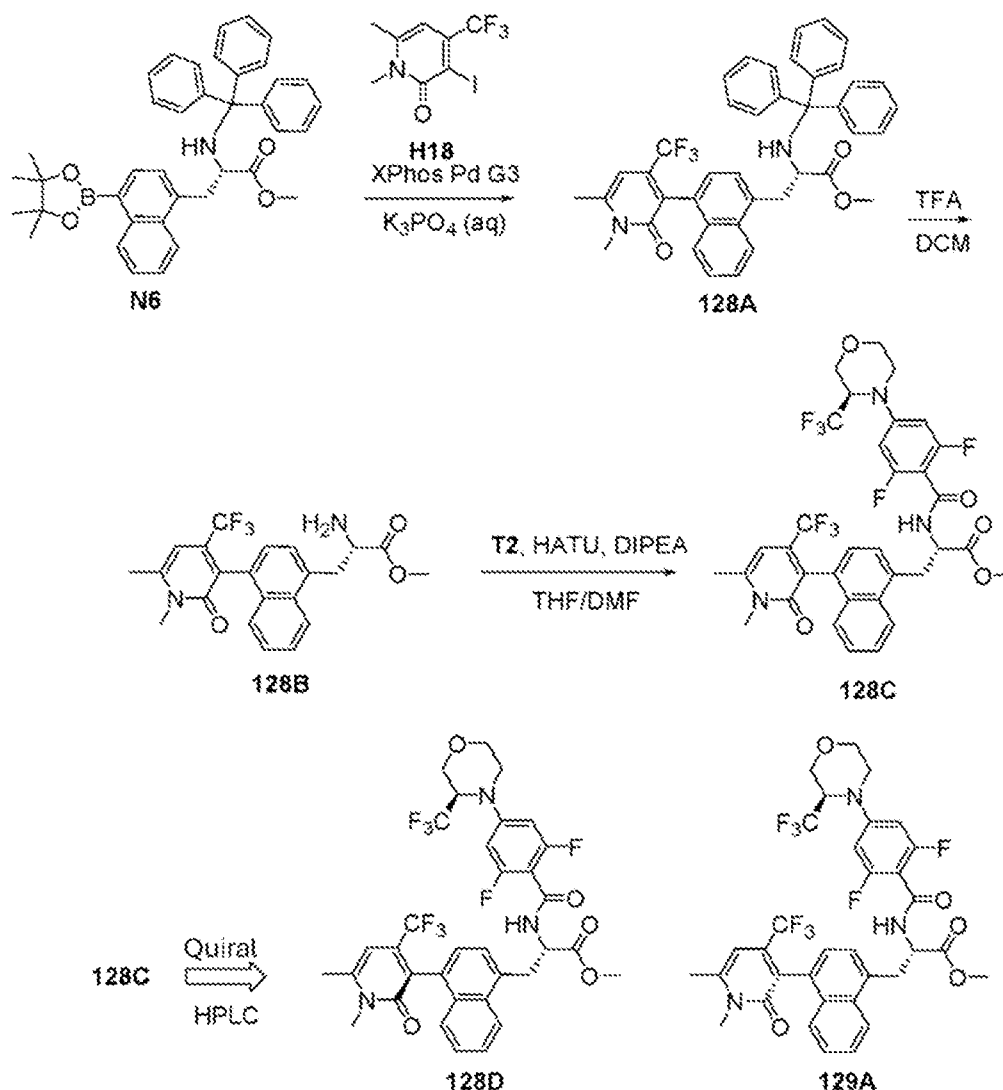
[0685]



[0686] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (127): El éster 126C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a una velocidad de flujo de 3,0 ml/min, utilizando una columna IC 4,6x100 mm 5 mic. 127A se identificó como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 comenzando con 127A. EM (m/z) 646,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,4, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,26 (ddd, J = 24,2, 13,7, 10,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo 128

[0687]

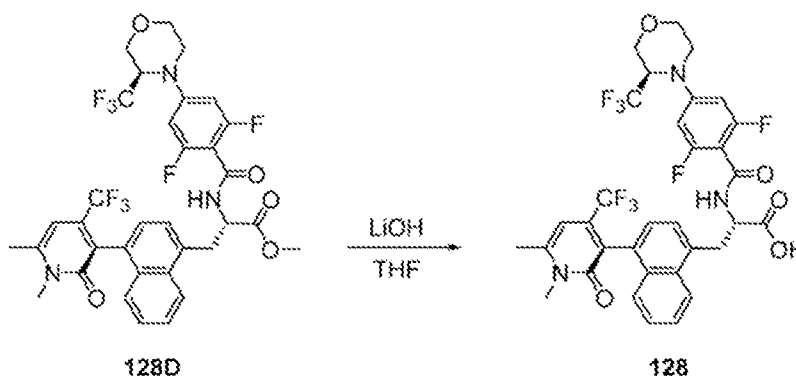


[0688] Preparación de (S)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (128A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122A comenzando con N6 y H18.

[0689] Preparación de (S)-2-amino-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (128B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122B a partir de 128A.

[0690] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (128C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122C a partir de 128B.

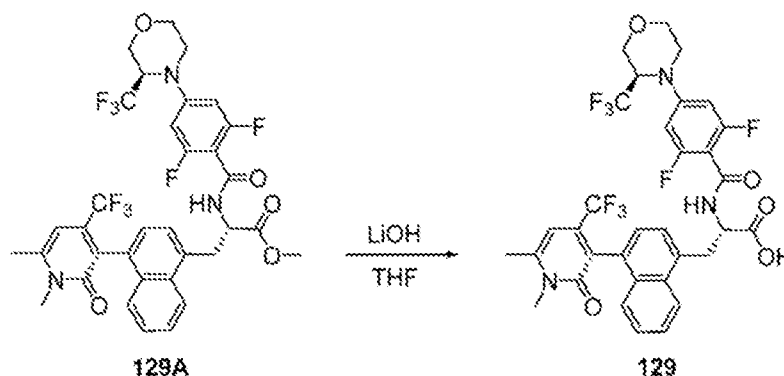
[0691] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (128D): El éster 128C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H de 4,6 x 100 mm y 5 micras. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.



[0692] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (128): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 128D. EM (m/z) 698,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,70 (ddd, J = 10,1, 7,9, 4,3 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,68 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,44 - 3,16 (m, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 3H),

Ejemplo 129

[0693]



[0694] Preparación de (129): El éster 128C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H de 4,6 x 100 mm y 5 micras. Se identificó 129A como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 122 a partir de 129A. EM (m/z) 698,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,68 (ddd, J = 9,9, 7,8, 4,2 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

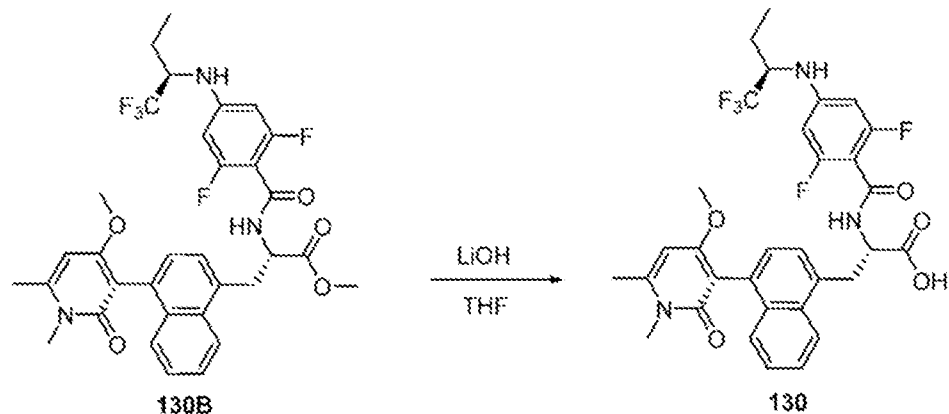
Ejemplo 130

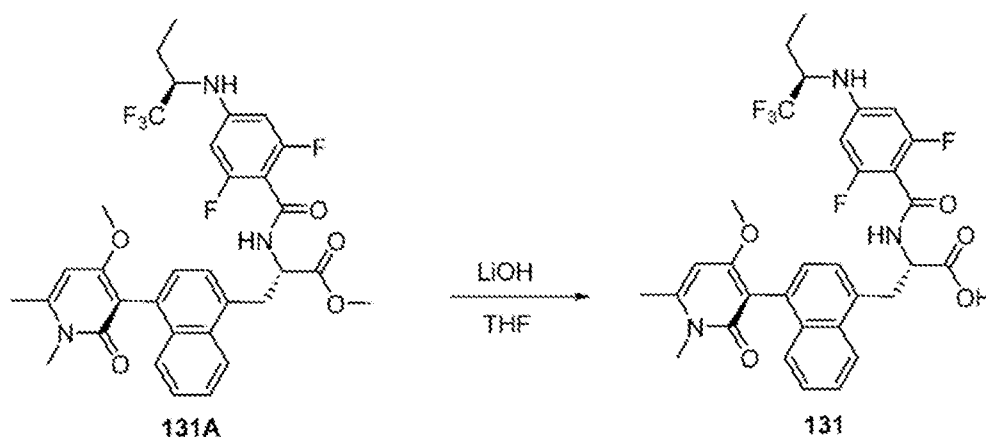
[0695] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (130A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123A a partir de 124B.

[0696] Preparación de metil (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-(metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato Atropisómero 1 (130B): Éster 130A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna IC 4,6x100 mm de 5 micras. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.

[0697] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (130): El compuesto del título se preparó de acuerdo

Ejemplo 131



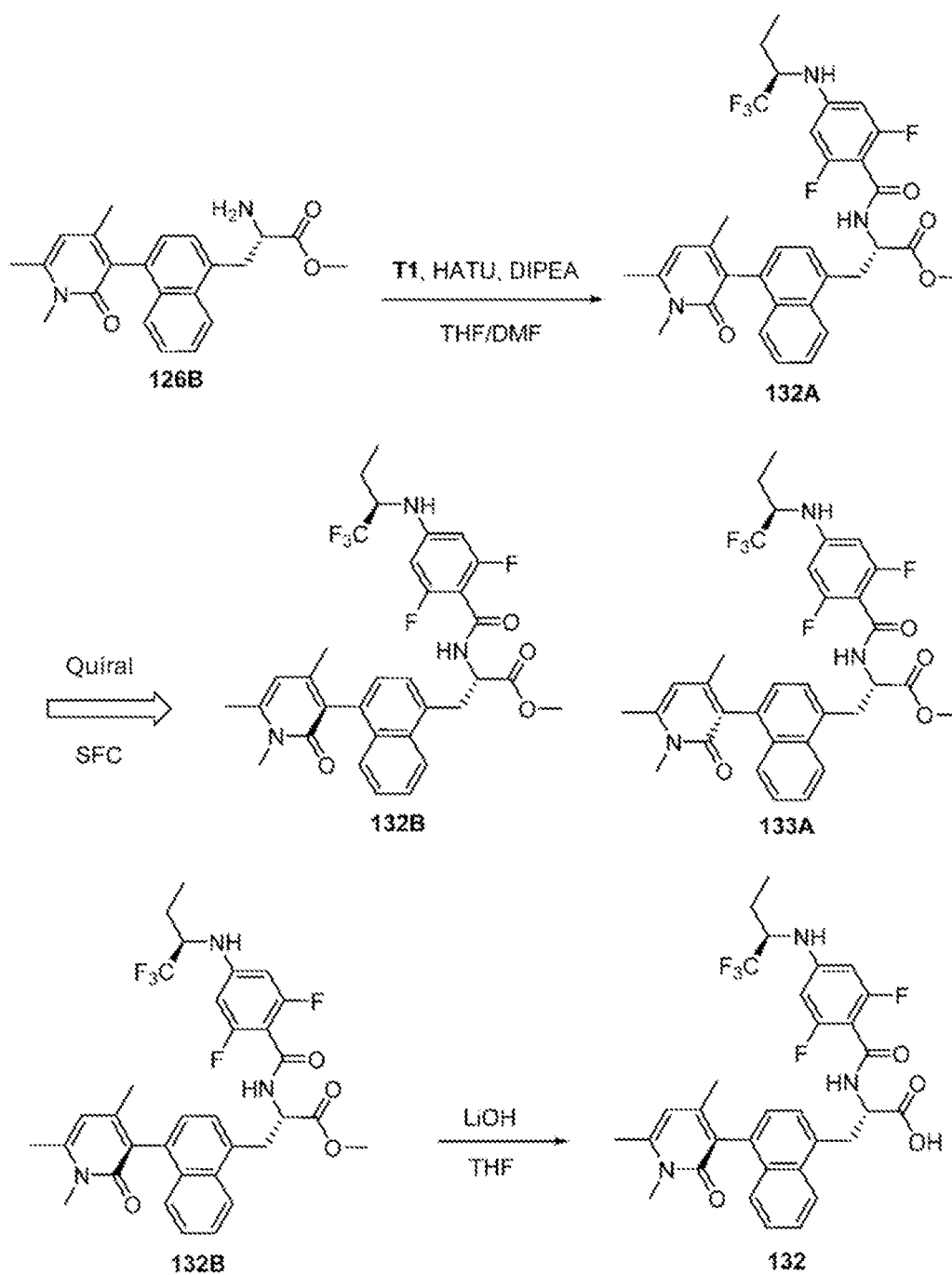


[0699] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (131): El éster 130A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 40 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna IC 4,6x100 mm 5 mic. Se identificó 131A como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 131A. EM (m/z): 632,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,66 (td, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,78 (ddt, J = 13,2, 9,0, 6,6 Hz, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,5, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 132

[0700] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (132A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123A a partir de 126B.

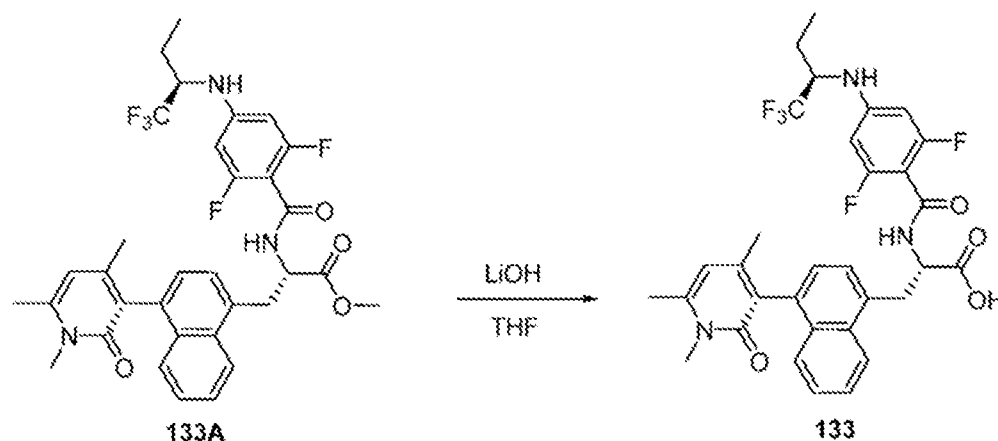
[0701] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (132B): El éster 132A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna AZ-H de 4,6 x 100 mm y 5 micras. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.



[0702] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (132): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 132B. EM (m/z) 616,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,67 (td, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 14,4, 4,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 14,5, 9,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 13,7, 7,1, 3,1 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,53 (ddt, J = 17,8, 14,6, 7,5 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 133

[0703]

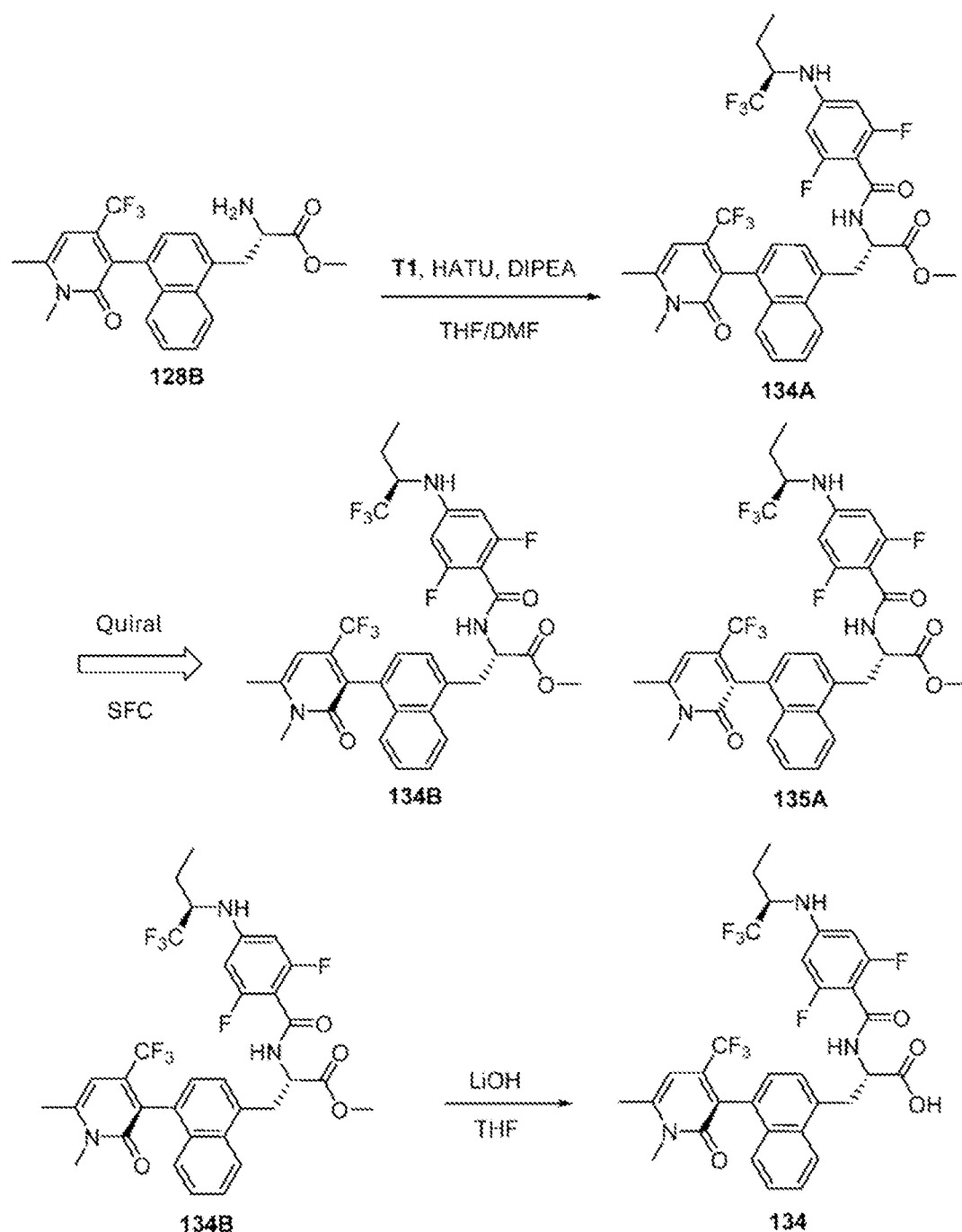


[0704] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (133): El éster 132A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando MeOH al 30 % como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna AZ-H de 4,6 x 100 mm y 5 micras. Se identificó 133A como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 133A. EM (m/z) 616,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,3, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (td, J = 9,4, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 14,2 (4,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 14,3, 10,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,53 (ddd, J = 13,7, 10,1, 6,9 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 134

[0705] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (134A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123A a partir de 128B.

[0706] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (134B): El éster 134A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando 30 % de iPrOH como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H de 4,6 x 100 mm y 5 micras. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.

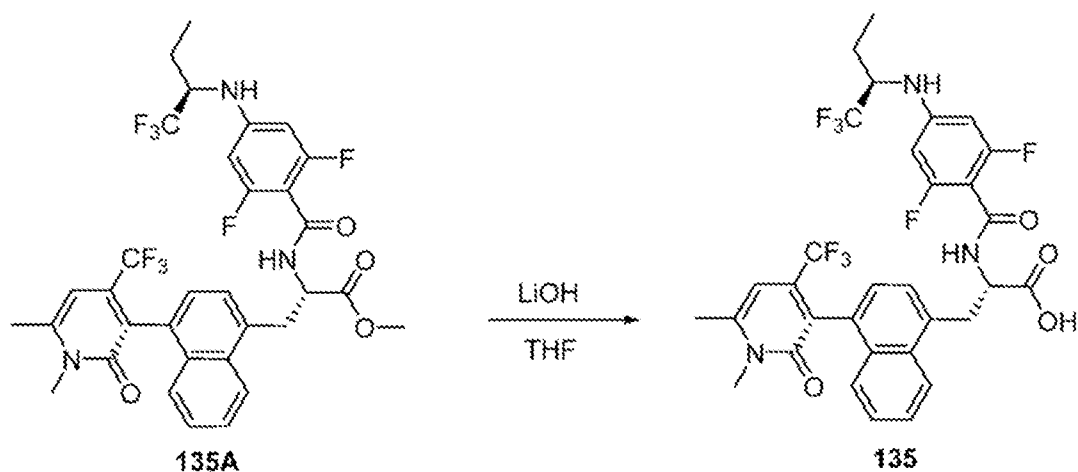


[0707] **Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (134):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 134B. EM (m/z) 670,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,65 (ddd, J = 9,9, 7,8, 4,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 14,6, 4,1 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 14,7, 10,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,6, 7,3, 3,2 Hz, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 135

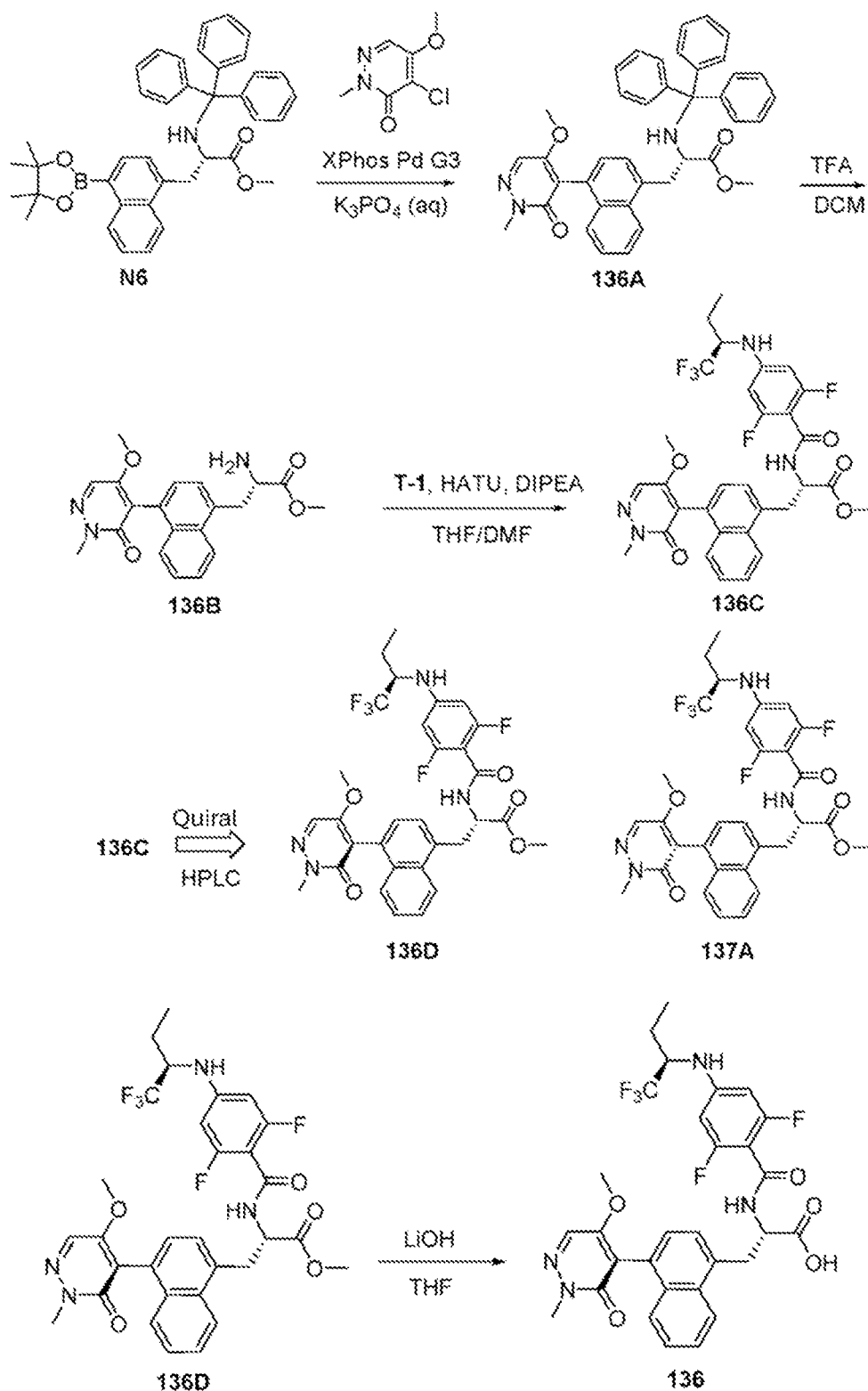
[0708] **Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (135):** El éster 134A se separó en sus 2

atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando 30 % de *i*PrOH como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna OD-H 4,6x100 mm 5 mic. Se identificó 135A como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 135A. EM (m/z): 670,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,05 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 4,68 (ddd, J = 10,1, 7,9, 4,3 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 14,4, 4,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 14,4, 10,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 3H), 1,75 (ddd, J = 13,7, 7,3, 3,3 Hz, 1H), 1,51 (ddd, J = 13,7, 10,4, 7,2 Hz, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).



Ejemplo 136

[0709] Preparación de (S)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (136A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 129 partiendo de N6 y 4-cloro-5-metoxi-2-metilpiridazin-3(2H)-ona.



60 [0710] Preparación de (S)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)-2-(tritolilamino)propanoato de metilo (136B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 122 comenzando con 136A.

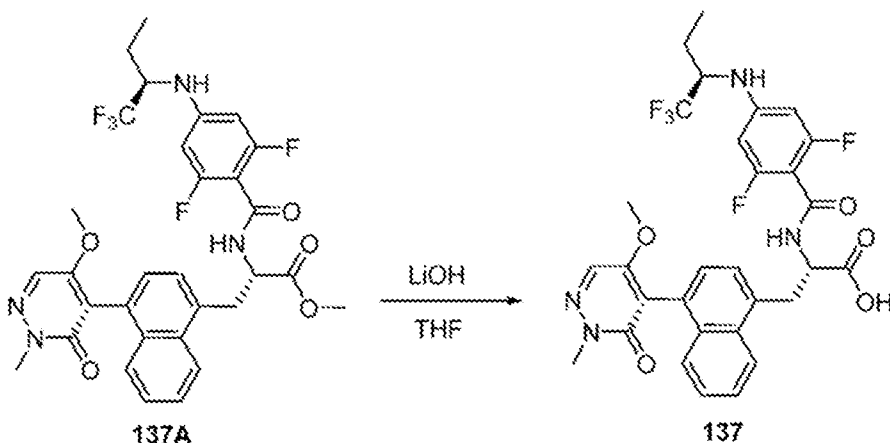
[0711] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (136C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123A a partir de 136B.

[0712] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo Atropisómero 1 (136D): El éster 136C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando EtOH al 30 %/TFA como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna IG-H-5 mm-4,6x100 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución.

[0713] Ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)propanoico (136): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 136D. EM (m/z) 619,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 - 3,68 (m, (m, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 137

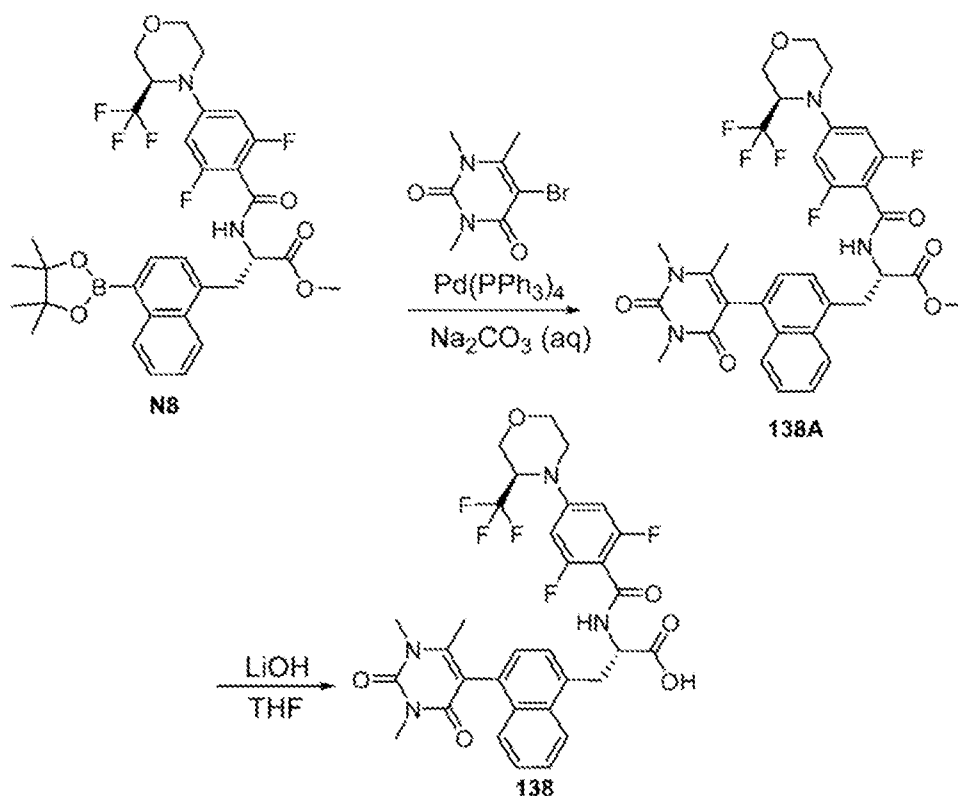
[0714]



[0715] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(5-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)naftalen-1-il)propanoico (137): El éster 136C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando EtOH al 30 %/TFA como codisolvente, a un caudal de 3,0 ml/min, utilizando una columna IG-H-5 μm-4,6x100 mm. Se identificó **137A** como el segundo pico de elución. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 123 a partir de 137A. MS: 619,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 - 8,78 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,35 (q, J = 12,9 Hz, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 138

[0716]

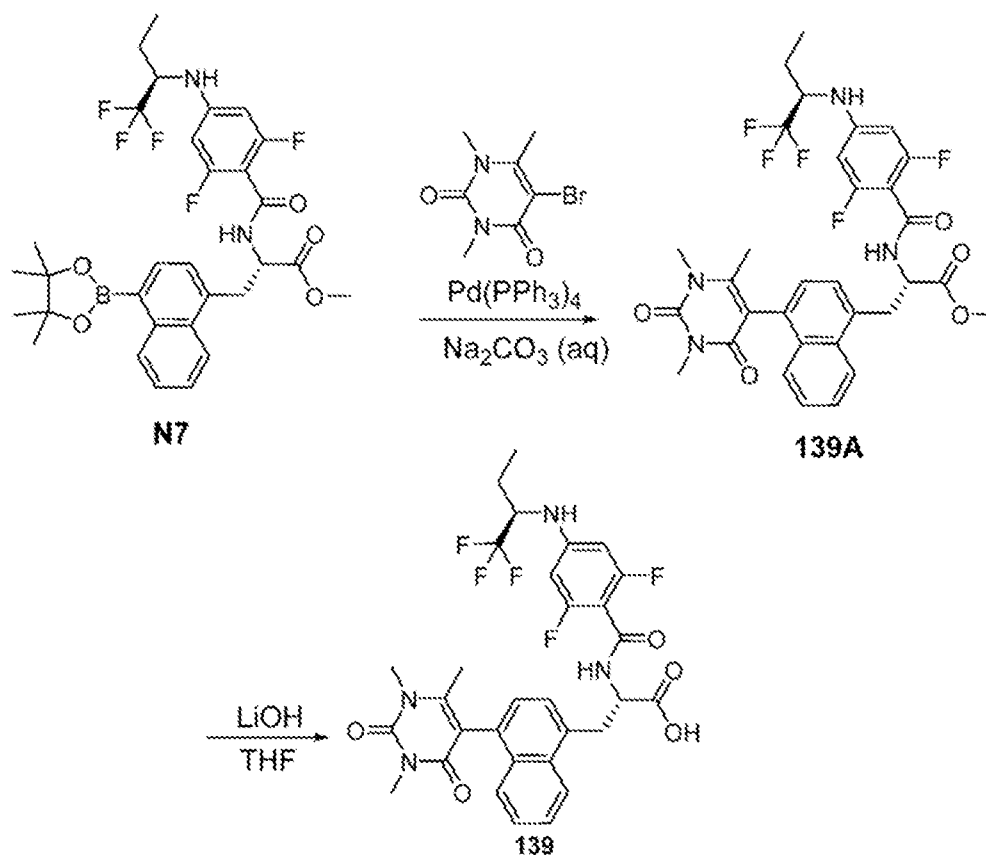


[0717] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (138A): A un vial de microondas se añadió N8 (186,0 mg, 0,287 mmol), 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (80,2 mg, 0,344 mmol), Pd(PPh₃)₄ (33,2 mg, 0,029 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,43 mL, 2 M) en DME (3,0 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite y se lavó con MeOH. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se utilizó tal cual, sin purificación adicional.

[0718] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoico (138): A una solución en agitación del producto crudo 138A en THF (3,0 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de LiOH (0,86 mL, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora antes de concentrarla a presión reducida. A continuación, el material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 661,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 - 8,89 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,53 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 4H), 3,22 (s, 4H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 139

[0719]

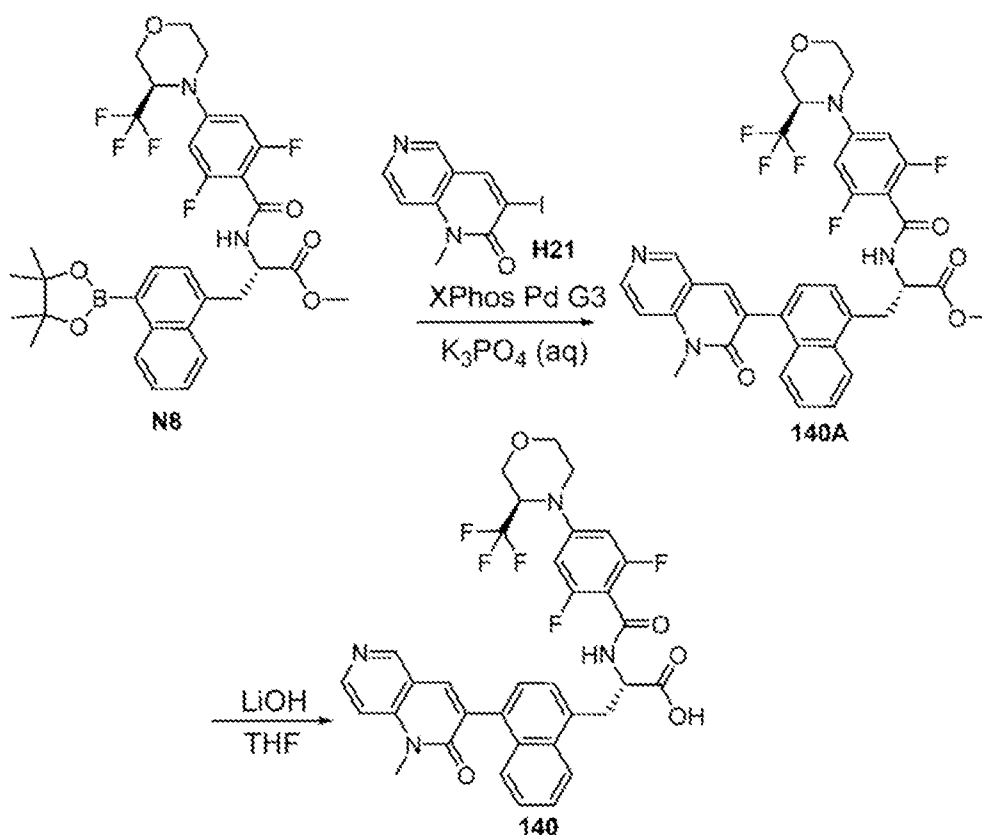


[0720] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (139A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 145 partiendo de N-7 y 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

[0721] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(4-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)naftalen-1-il)propanoico (139): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 138 a partir de 139A. EM (m/z) 633,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (q, J = 10,1, 9,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 3,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 9,7, 7,2 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 4,75 - 4,59 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74 (dd, J = 14,3, 3,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 3H), 3,26 (dd, J = 14,4, 4,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,42 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 140

[0722]

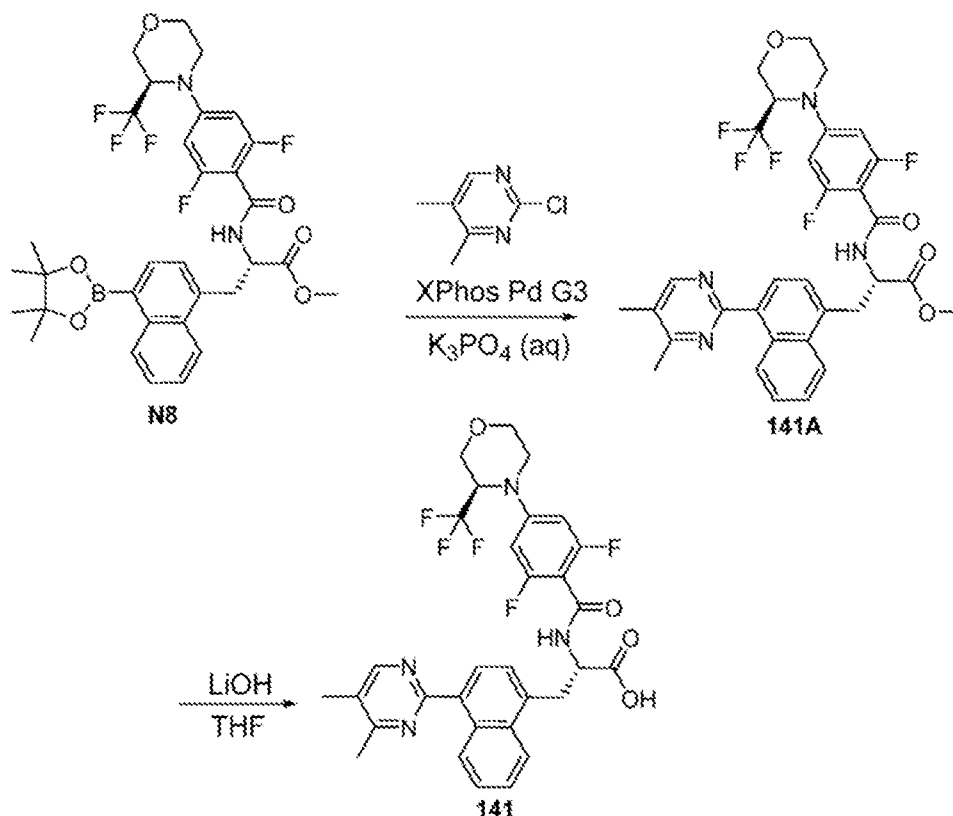


[0723] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (140A): A una solución de N8 (394,0 mg, 0,273 mmol) y 3-yodo-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (H21, 93,9 mg, 0,328 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL) se añadió XPhos Pd G3 (11,6 mg, 0,014 mmol) y una solución acuosa 1,0 M de K_3PO_4 (0,96 mL, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 antes de calentar a 90 °C durante 1 hora. A continuación, se eliminaron los volátiles a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100 %) seguido de MeOH en DCM (0-50 %).

[0724] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (140): A una solución en agitación del 140A (58,0 mg, 0,060 mmol) en THF (1,0 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de LiOH (0,24 mL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora antes de concentrarla a presión reducida. A continuación, el material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 667,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 1H), 4,71 (ddd, J = 11,8, 8,7, 4,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 5H), 3,63 (m, 2H), 3,25 (t, J = 12,3 Hz, 2H).

Ejemplo 141

[0725]

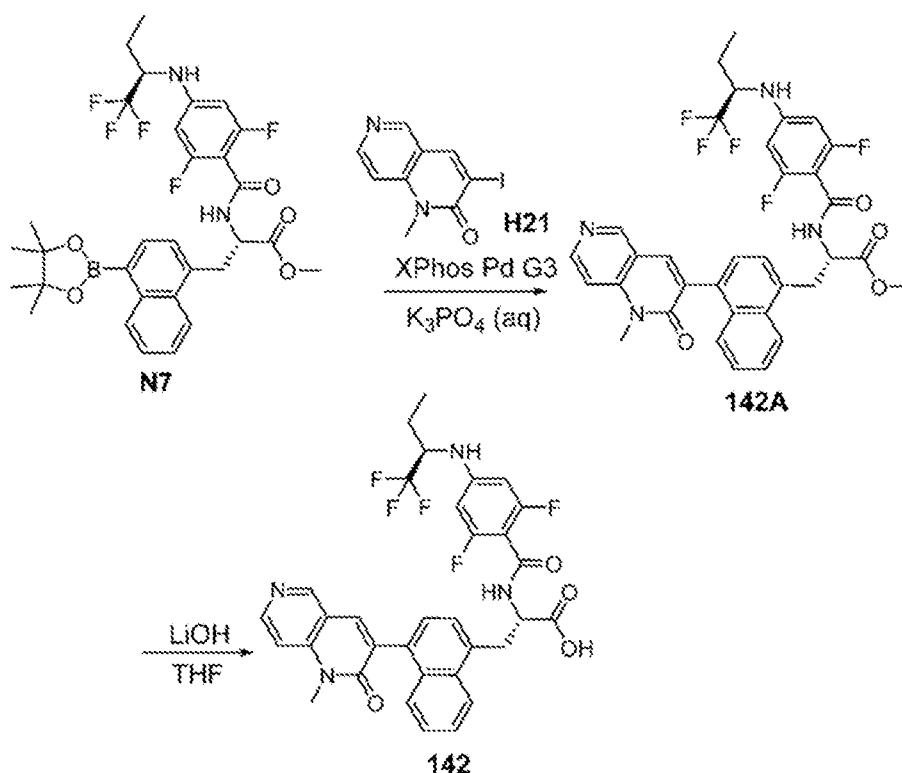


[0726] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (141A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 148 para la síntesis de 140A a partir de N8 y 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina.

[0727] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)naftalen-1-il)propanoico (141): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 148 para la síntesis de 140 a partir de 141A. EM (m/z) 615,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,90 (dt, J = 11,4, 8,0 Hz, 1H), 4,71 (td, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,39 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 25,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 142

[0728]

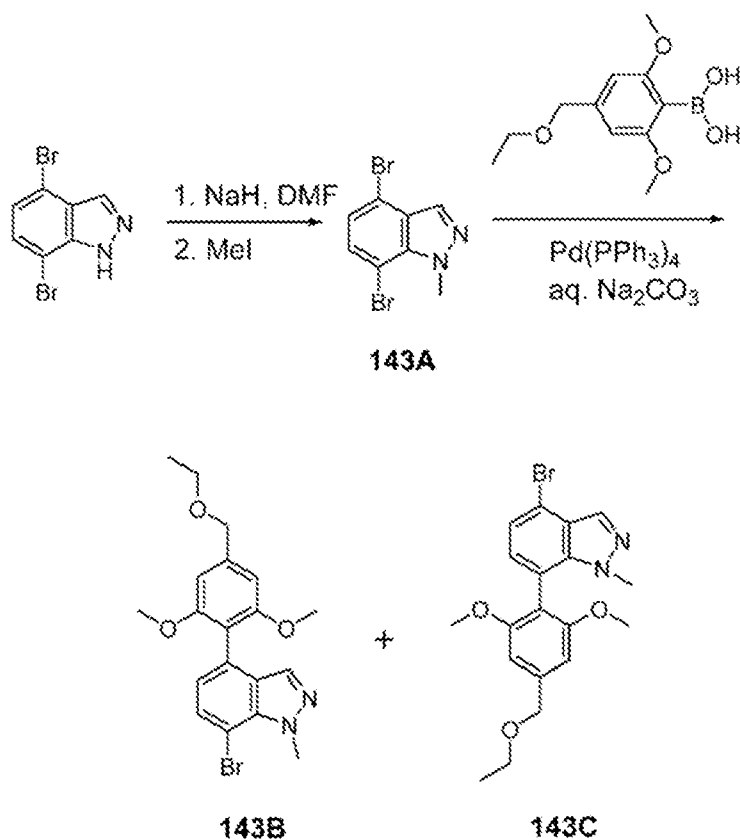


[0729] Preparación de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoato de metilo (142A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 148 para la síntesis de 140A a partir de N7 y 3-yodo-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (H21).

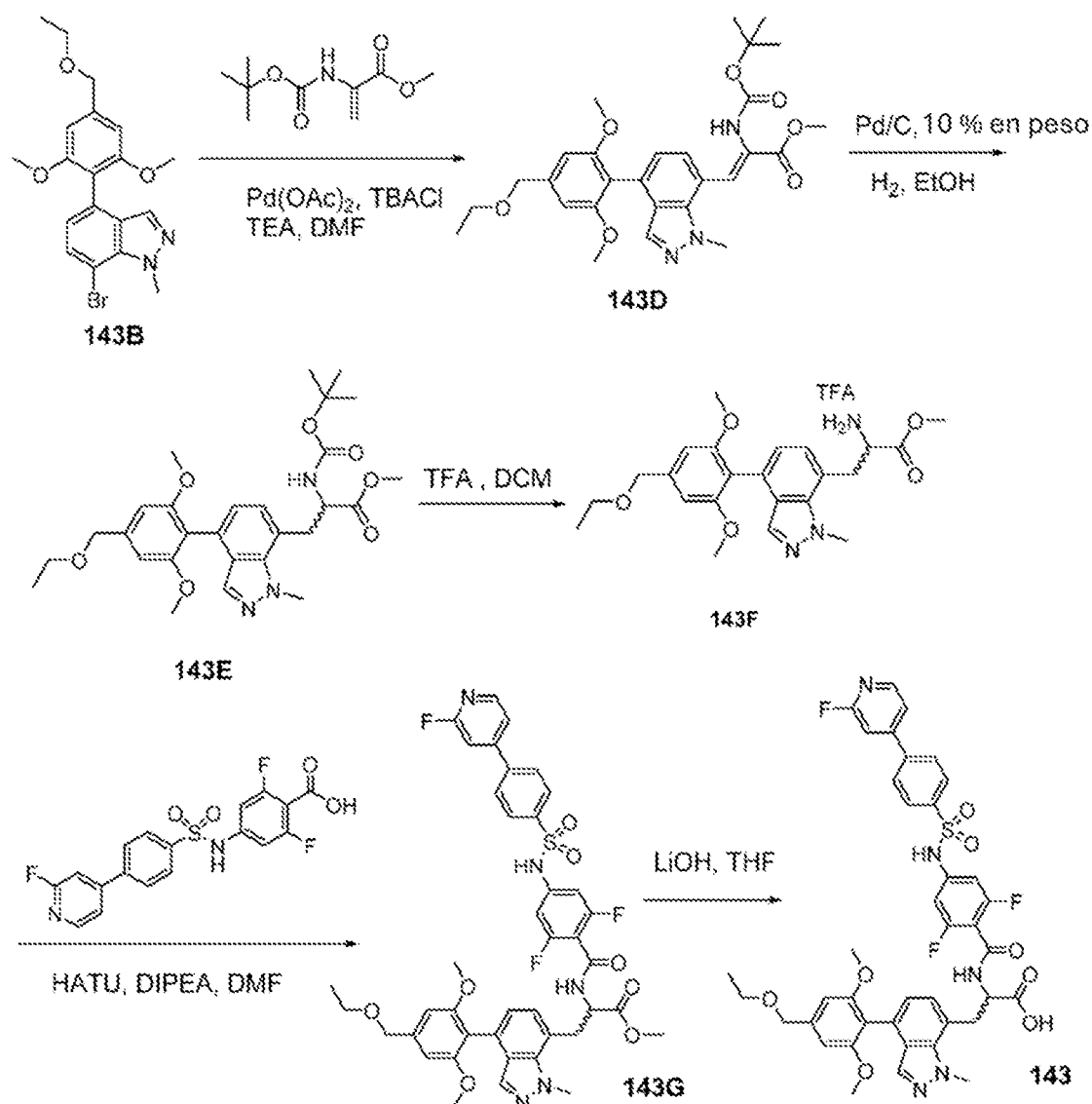
[0730] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)naftalen-1-il)propanoico (142): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 148 para la síntesis de 140 a partir de 142A. EM (m/z) 639,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,73 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,36 (m, 1H), 1,77 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,54 (dt, J = 19,8, 9,3 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 143

[0731]



[0732] Síntesis de 4,7-dibromo-1-metil-1H-indazol (143A): A una solución que contenía 4,7-dibromo-1 H-indazol (600 mg, 2,29 mmol) en DMF (16 mL), se añadió hidruro de sodio en una porción a 0 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió yodometano (0,21 mL, 3,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%-60%) para dar el compuesto del título.



[0733] Síntesis de 7-bromo-4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol (143B): A un vial de microondas se le añadió 60A (890 mg, 3,07 mmol), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (774 mg, 3,22 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (355 mg, 0,31 mmol) y Na_2CO_3 acuoso (4,6 mL, 2 M) en DME (30 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 135 °C durante 30 min. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-20%-40%-60% EtOAc en hexanos para obtener los compuestos del título 60B como pico 1 y 60C como pico 2.

[0734] Síntesis de (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)acrilato de metilo (143D): A un tubo sellado se le añadió 60B (127 mg, 0,31 mmol) y DMF (3 mL). Esta solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. A esto, se le añadieron 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (189 mg, 0,94 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (TBACl, 105 mg, 0,38 mmol), TEA (0,05 mL, 0,36 mmol) y acetato de paladio (35 mg, 0,16 mmol). El tubo se selló y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-100 % de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título.

[0735] Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoato de metilo (143E): A una botella agitadora Parr se le añadió 60D (94 mg, 0,18 mmol) y EtOH (30 mL). Se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 94 mg, 0,89 mmol) y la botella se colocó en una agitadora Parr, se agitó a 45 psi con gas hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

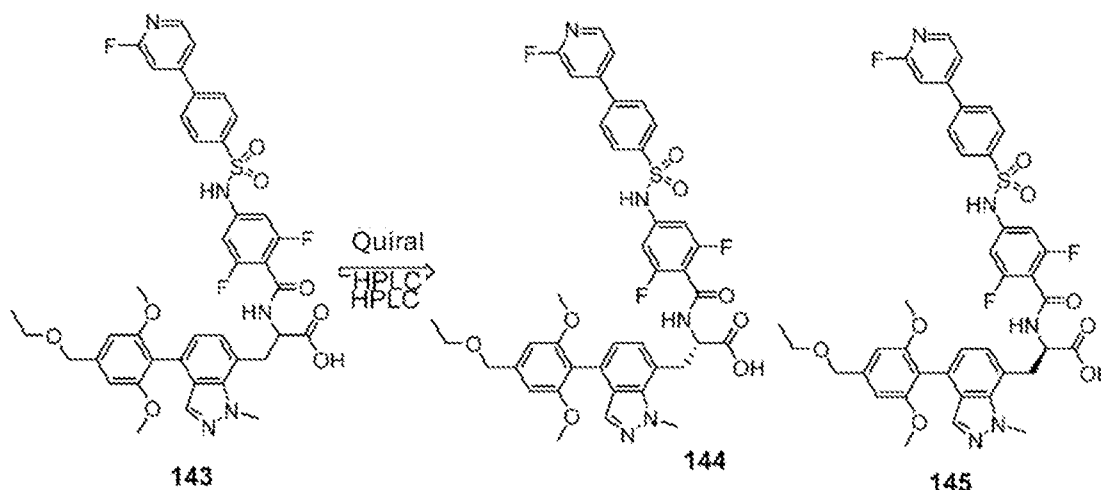
[0736] **Síntesis de sal de TFA de 2-amino-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoato de metilo (143F):** A una solución de 60E (94 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 mL), se añadió TFA (0,34 mL, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

[0737] **Síntesis de 2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoato de metilo (143G):** A una solución agitada de 60E (94 mg, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico (80 mg, 0,19 mmol), HATU (75 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título.

[0738] **Síntesis de ácido 2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoico (143):** A una solución agitada de 60G (145 mg, 0,18 mmol) en THF (2 mL) se añadió LiOH (0,53 mL, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 804,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 14,8, 8,2 Hz, 3H), 6,70 (s, 2H), 4,66 (ddd, J = 10,2, 8,0 (4,3 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 15,0, 4,3 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 3,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 144 y 145

[0739]



[0740] **Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoico (144):** 143 se separó en sus 2 enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H de 5 mm x 21 x 250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 804,5 [M+H]⁺.

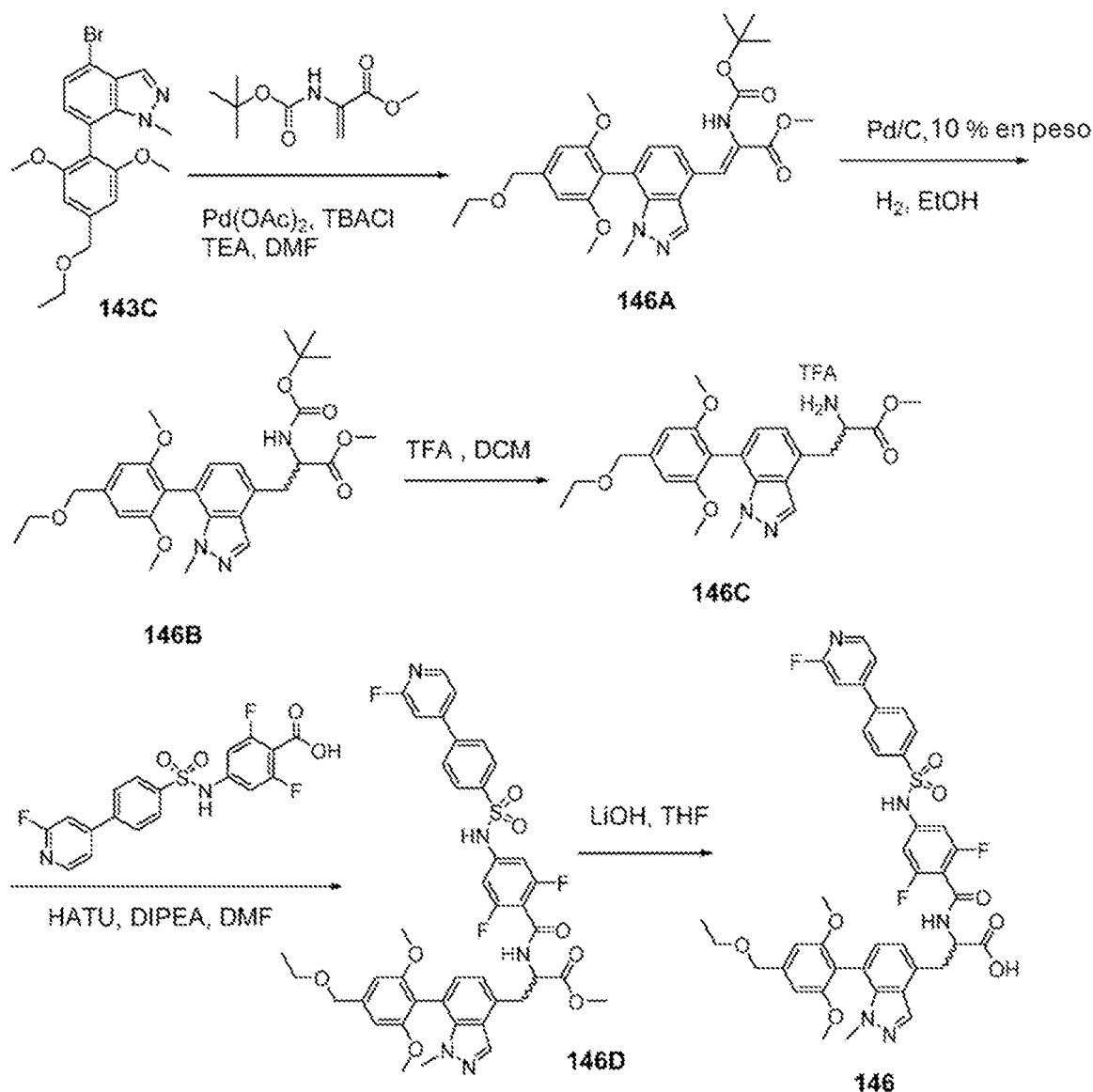
[0741] **Preparación de ácido (R)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(4-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-7-il)propanoico (145):** 143 se separó en sus 2 enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H 5 µm 21x250 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 804,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

[0742] **Síntesis de metil (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)acrilato (146A):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143D en el ejemplo 143 comenzando con 143C.

[0743] Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoato de metilo (146B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143E en el ejemplo 143 comenzando con 146A.

[0744] Síntesis de sal TFA de 2-amino-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoato de metilo (146C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143F en el ejemplo 143 comenzando con 146B.

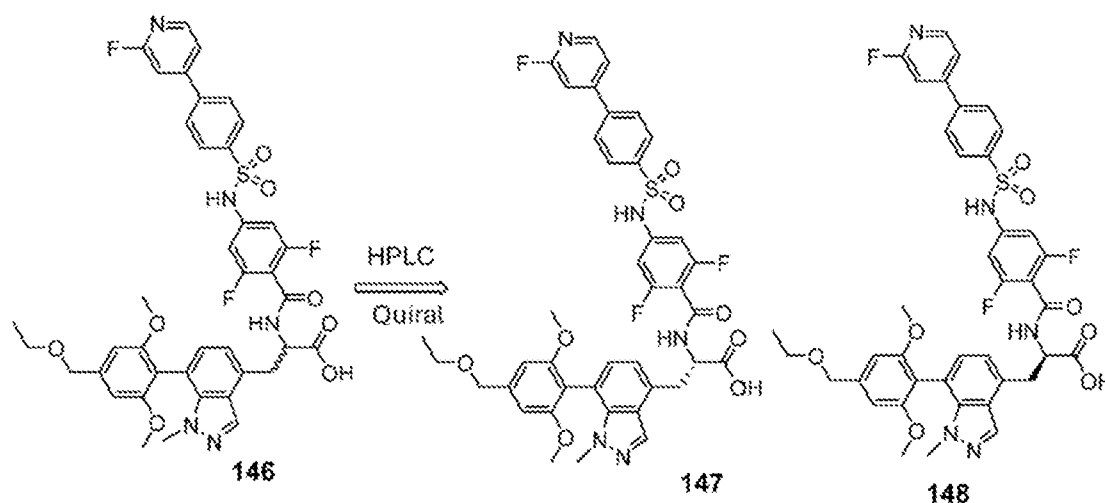


[0745] Síntesis de 2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoato de metilo (146D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143G en el ejemplo 143 comenzando con 146C.

[0746] Síntesis de ácido 2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoico (146): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143 en el ejemplo 143 comenzando con 146D. EM (m/z): 804,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 3H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,69 (ddd, J = 9,5, 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,60 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 147

[0747]



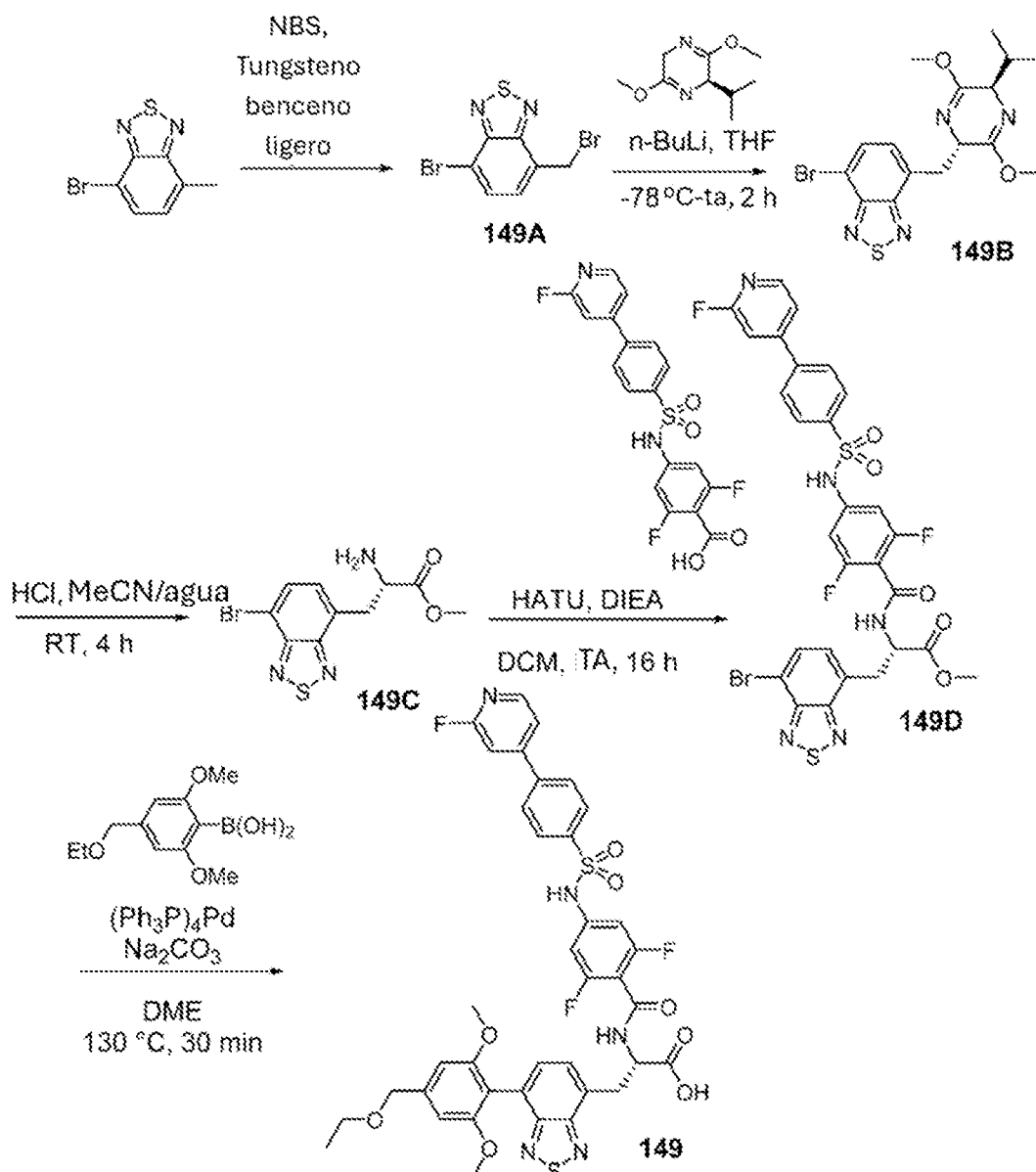
[0748] Preparación de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoico (147): 146 se separó en sus 2 enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H 5 µm 21 x 250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 804,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

[0749] Preparación de ácido (R)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indazol-4-il)propanoico (148): 146 se separó en sus 2 enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H 5 µm 21 x 250 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 804,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

[0750]



[0751] Síntesis de 4-bromo-7-(bromometil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (149A): A una solución agitada de 4-bromo-7-metilbenzo[c][1,2,5]tiadiazol (1,00 g, 4,37 mmol) en benceno (11 mL) se añadió NBS (0,932 g, 5,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo luz de tungsteno durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para producir 149A.

[0752] Síntesis de 4-bromo-7-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (149B): Se añadió gota a gota n-butilitio (1,6 M en hexanos, 0,93 mL, 1,5 mmol) a una solución agitada de (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (250 mg, 1,36 mmol) en THF (14 mL) a -78 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió 149A (543 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: gradiente lineal de EtOAc al 1-30 %/hexanos) para obtener 149B.

[0753] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)propanoato de metilo (149C): A una solución agitada de 149B (158 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (7,6 mL), se le añadió ácido clorhídrico 3 M (0,77 mL, 2,3 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparatoria (columna C18, agua/MeCN con 0,1 % de TFA como eluyente). Las fracciones que contenían el

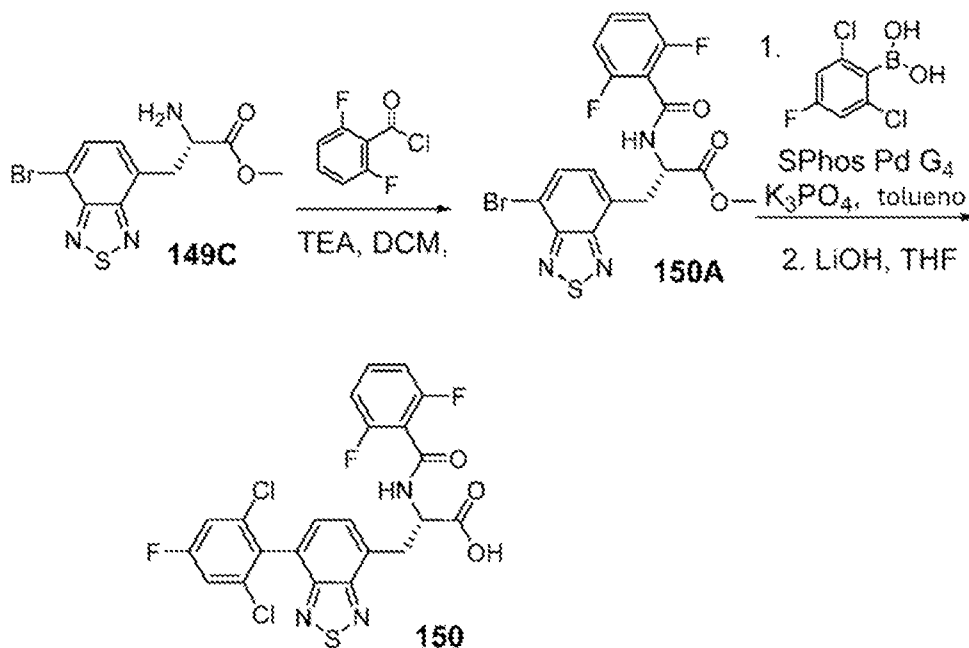
producto se concentraron, se trataron con carbonato de sodio acuoso 2 M hasta alcanzar un pH de 12 y se extrajeron dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 149C.

[0754] Síntesis de (S)-3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (149D): A una solución agitada de 149C (31 mg, 0,098 mmol) y ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico (40 mg, 0,098 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (38 mg, 0,29 mmol) y HATU (37 mg, 0,098 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h a TA. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10%, bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: gradiente lineal de EtOAc/hexanos al 5-100%) para obtener 149D.

[0755] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)benzo[c]-[1,2,5]tiadiazol-4-il)propanoico (149): Se cargó un vial de microondas con 149D (47 mg, 0,067 mmol), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (18 mg, 0,073 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 0,003 mmol). A continuación, se añadieron 1,2-dimetoxietano (1 mL) y carbonato de sodio acuoso 2 M (0,12 mL, 0,24 mmol), y la reacción se desgasificó con nitrógeno y se selló. Se calentó a 130 °C durante 30 min mediante irradiación de microondas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con DMSO, se acidificó con ácido trifluoroacético y se purificó mediante HPLC preparatoria para obtener 149. EM (m/z) 808,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 8H), 3,33 (dd, J = 14,4, 10,3 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 150

[0756]



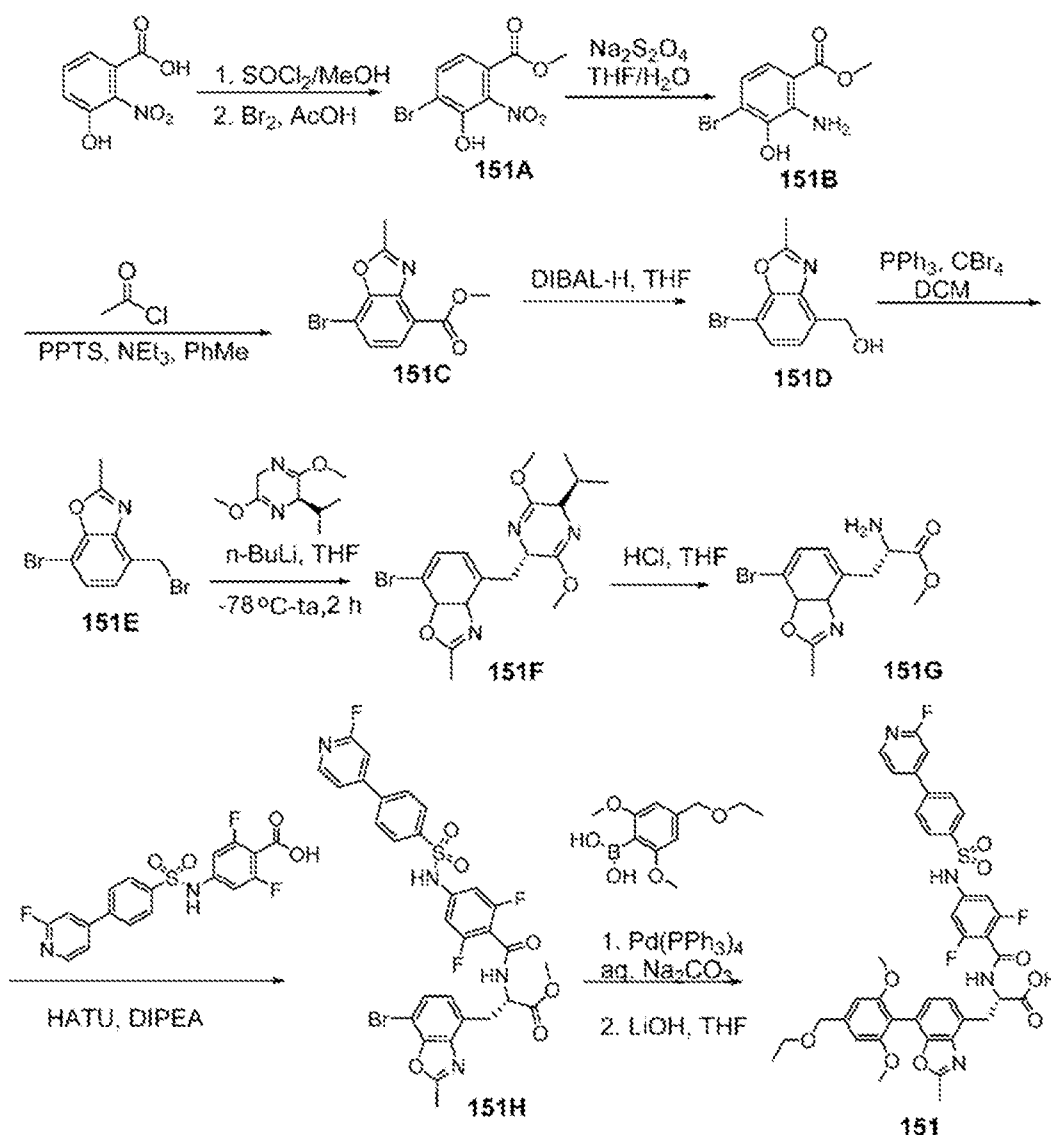
[0757] Síntesis de (S)-3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (150A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de 149C y cloruro de 2,6-difluorobenzoylo.

[0758] Síntesis de ácido (S)-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (150): A un vial sellado se le añadió 150A (88 mg, 0,19 mmol), ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico (81 mg, 0,38 mmol), SPhos Pd G4 (34 mg, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (127 mg, 0,6 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se dejó agitar a 120 °C durante 1 h. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100 %) para dar el producto éster, que luego se hidrolizó al ácido usando LiOH 1 M y se purificó con HPLC preparativa para dar el producto deseado. EM (m/z) 526,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 9,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 5,07 (ddd, J = 10,8, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,2, 4,7 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H).

5 Ejemplo 151

[0759]



[0760] Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (151A): Se añadió lentamente SOCl_2 (23 ml, 314,00 mmol) a la solución de ácido 3-hidroxi-2-nitrobenzoico (23,00 g, 125,60 mmol) en MeOH (250 ml) a 0°C , y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La TLC mostró que el SM se había consumido, y la mezcla de reacción se concentró. A continuación, a la solución de este producto crudo en HOAc (500 ml) se añadió Br_2 (42,15 g, 263,76 mmol) gota a gota, y la suspensión resultante se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con Na_2SO_3 sat. (1,0 L), y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x2). La capa orgánica combinada se lavó con Na_2SO_3 sat. NaHCO_3 (1,0 L), seguido de salmuera (1,0 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto crudo.

[0761] Síntesis de 2-amino-4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (151B): A una solución del compuesto 151A (31 g, 112,3 mmol) en THF (300 mL) se añadió gota a gota una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (97,8 g, 561,51 mmol) en agua (300 mL), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h. La TLC mostró que el SM se había consumido. La reacción se diluyó con HCl 1 N (500 mL), se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL),

Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=15:1) para obtener el producto deseado.

[0762] Síntesis de 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-4-carboxilato de metilo (151C): Una mezcla del compuesto 151B (6,0 g, 24,38 mmol), cloruro de acetilo (2,1 g, 26,82 mmol), TEA (2,7 g, 26,82 mmol), PPTS (1,84 g, 7,31 mmol) en tolueno (600 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La TLC mostró que la mayor parte de SM se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se lavó con HCl 1 N (300 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se trituró con MTBE para proporcionar el producto crudo.

[0763] Síntesis de (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)metanol (151D): A una solución del compuesto 151C (5,0 g, 18,51 mmol) en THF (200 mL) se añadió DIBAL-H (1 M, 46 mmol) gota a gota a -5 ~ 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La TLC mostró que el SM se había consumido. La reacción se extinguió con 5 mL de H₂O lentamente, y luego se diluyó con NaHCO₃ sat. (300 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre Al₂O₃ para dar el producto.

[0764] Síntesis de 7-bromo-4-(bromometil)-2-metilbenzo[d]oxazol (151E): A una solución del compuesto 151D (2,5 g, 10,33 mmol) en DCM (100 mL) se añadió PPh₃ (5,42 g, 20,66 mmol), seguido de CBr₄ (6,85 g, 20,66 mmol) a 0 °C, y la suspensión resultante se agitó a 0 °C ~ TA durante 1 h. La TLC mostró que la SM se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con Na₂SO₃ sat. (200 mL), seguido de salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre Al₂O₃ (PE:EA=30:1) para dar el producto mixto.

[0765] Síntesis de 7-bromo-4-(((2S,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-2-metil-3a,7a-dihidrobenzo[d]oxazol (151F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149B en el Ejemplo 149 usando 151D. EM (m/z) 410,1 [M+H]⁺.

[0766] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (151G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149C Ejemplo 149 comenzando con 151F. EM (m/z) 703,1 [M+H]⁺.

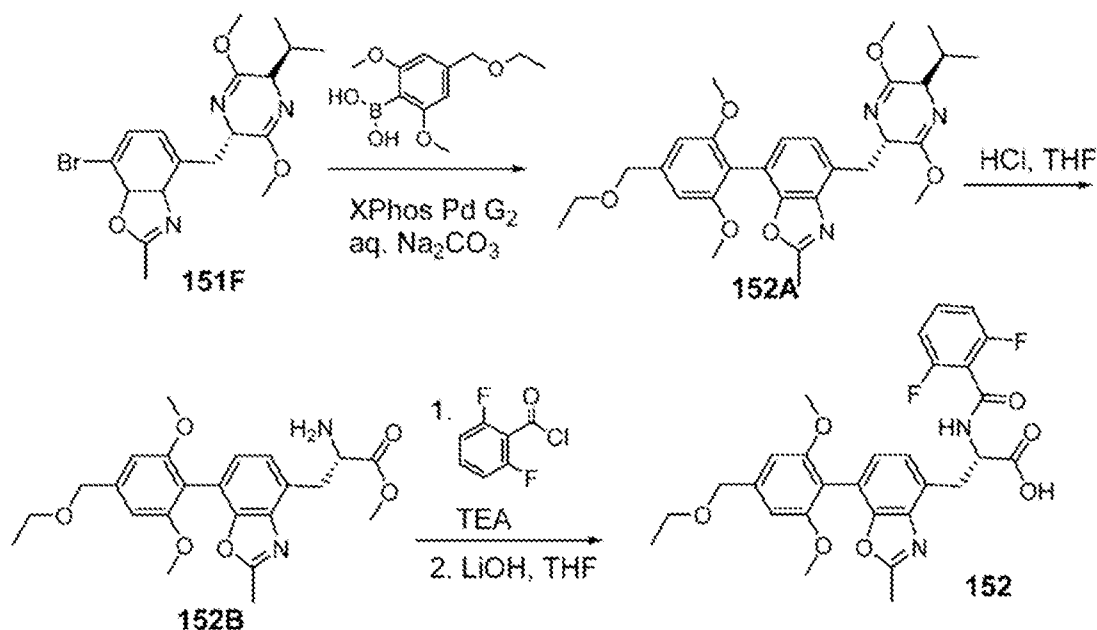
[0767] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (151H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149D Ejemplo 149 partiendo de ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico y 151G. EM (m/z) 703,1 [M+H]⁺.

[0768] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)propanoico (151): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149 del Ejemplo 149 comenzando con 151H. EM (m/z) 805,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,73 (ddd, J = 10,0, 7,8, 5,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 152

[0769] Síntesis de 7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-4-(((2S,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-2-metilbenzo[d]oxazol (152A): A un vial de microondas se le añadió 151F (350 mg, 0,853 mmol), ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (225 mg, 0,938 mmol), XPhos PD G2 (34 mg, 0,043 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (1,5 mL, 2 M) en DME (5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 130 °C durante 30 min. Se añadió concentrado y DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL x2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo se utilizó para el siguiente paso.

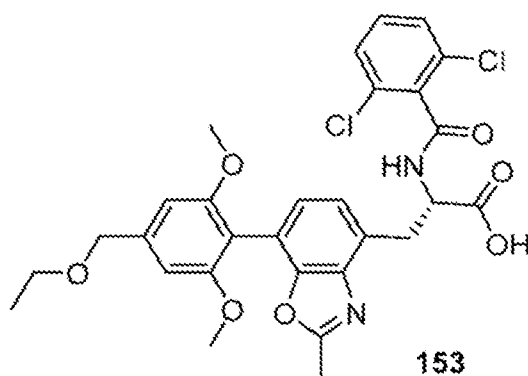
[0770] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)propanoato de metilo (152B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149C en el Ejemplo 149 comenzando con 152A.



[0771] **Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(7-(4(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)propanoico (152):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 comenzando con 152B y cloruro de 2,6-difluorobenzoylo para dar el producto de éster metílico, luego se saponificó de acuerdo con el método para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104. EM (m/z) 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (tt, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,80 (ddd, J = 9,8, 7,8, 5,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,64 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 14,1, 9,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 153

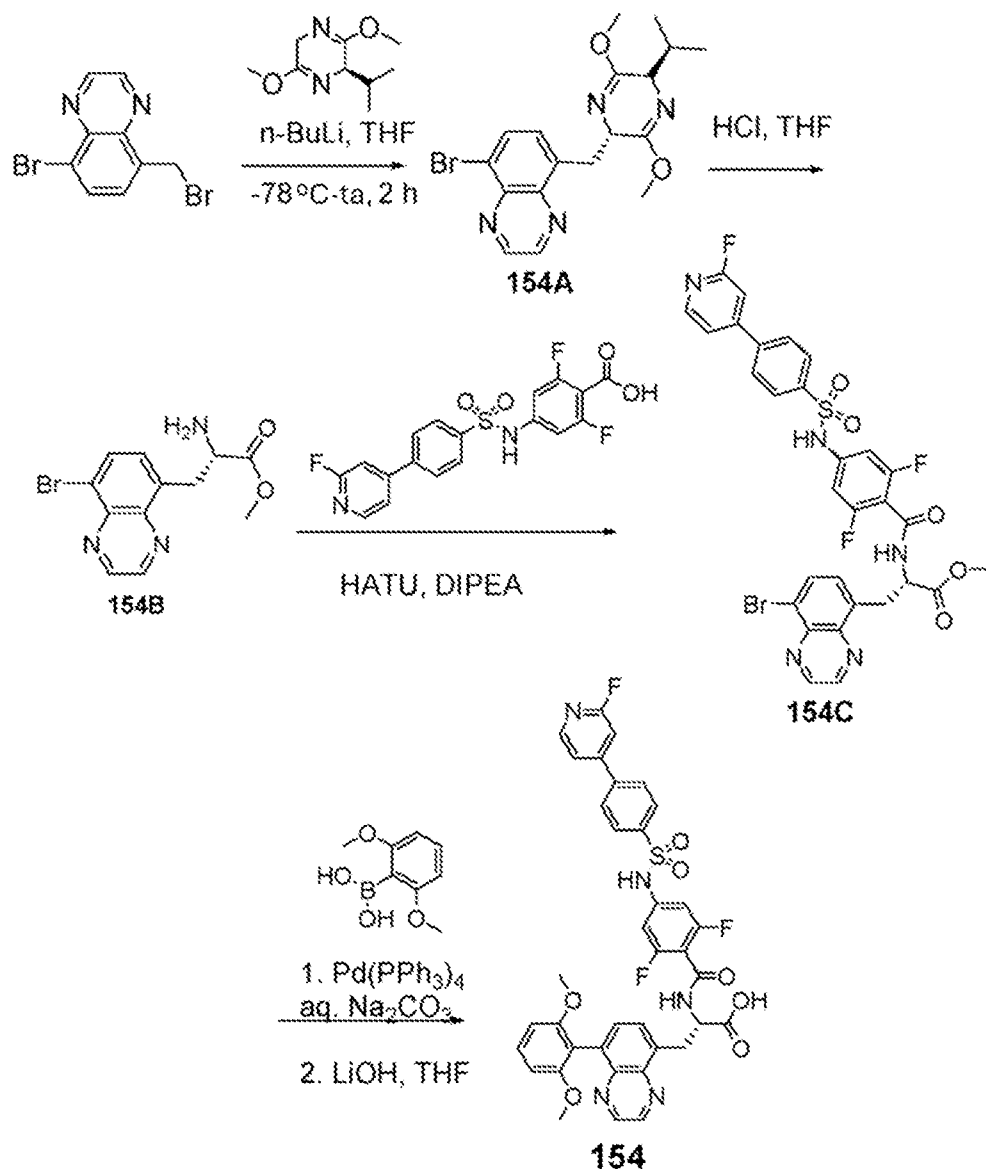
[0772]



[0773] **Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(7-(4(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)propanoico (153):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de 152B y cloruro de 2,6-diclorobenzoylo para dar el producto de éster metílico, luego se saponificó de acuerdo con el método para la síntesis del compuesto 104 en el ejemplo 104. EM (m/z) 587,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,95 (ddd, J = 10,7, 8,3, 4,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,65 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 3,58 - 3,48 (m, 3H), 3,14 (dd, J = 14,1, 10,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 154

[0774]



[0775] **Síntesis de 5-bromo-8-(((2S,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinoxalina (154A):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149B en el Ejemplo 149 comenzando con 5-bromo-8-(bromometil)quinoxalina.

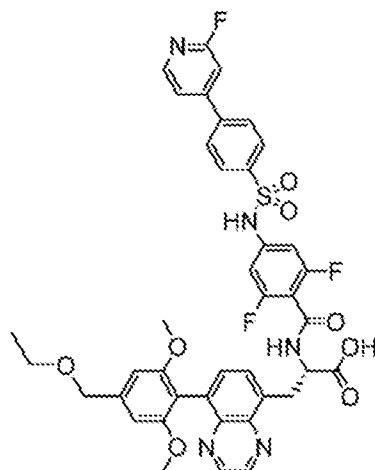
[0776] **Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromoquinoxalin-5-il)propanoato de metilo (154B):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149C en el Ejemplo 149 comenzando con 154A.

[0777] **Síntesis de (S)-3-(8-bromoquinoxalin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (154C):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149D en el Ejemplo 149 comenzando con 154B.

[0778] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)quinoxalin-5-il)propanoico (154):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149 en el Ejemplo 66 partiendo de 154C y ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico. EM (m/z) 744,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,84 (ddd, J = 10,2, 8,0, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,8, 4,9 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 3,36 - 3,28 (m, 1H).

Ejemplo 155

[0779]

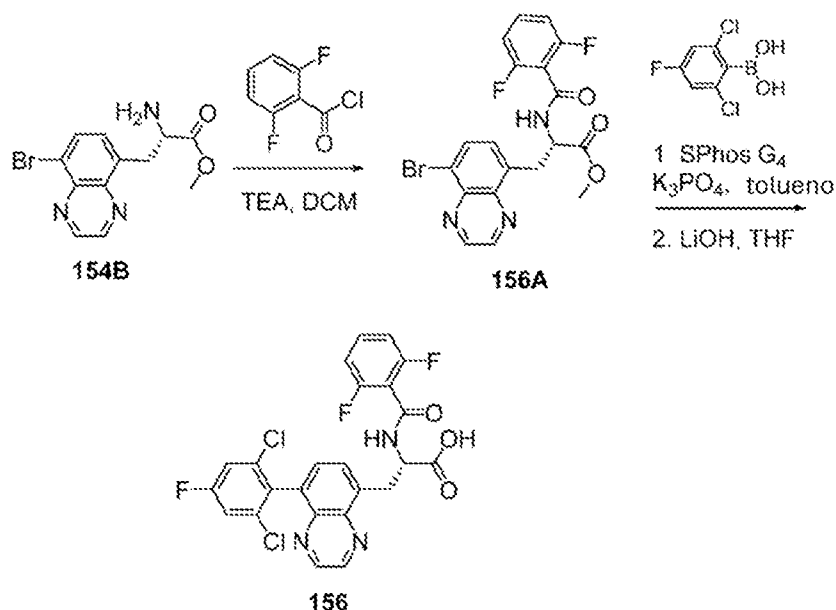


155

[0780] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)quinoxalin-5-il)propanoico (155):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149 en el Ejemplo 149 partiendo de 154C y ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico. EM (m/z) 802,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,84 (ddd, J = 10,4, 8,1, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (dd, J = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,50 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 3,34 (dd, J = 13,8, 10,3 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 156

[0781]

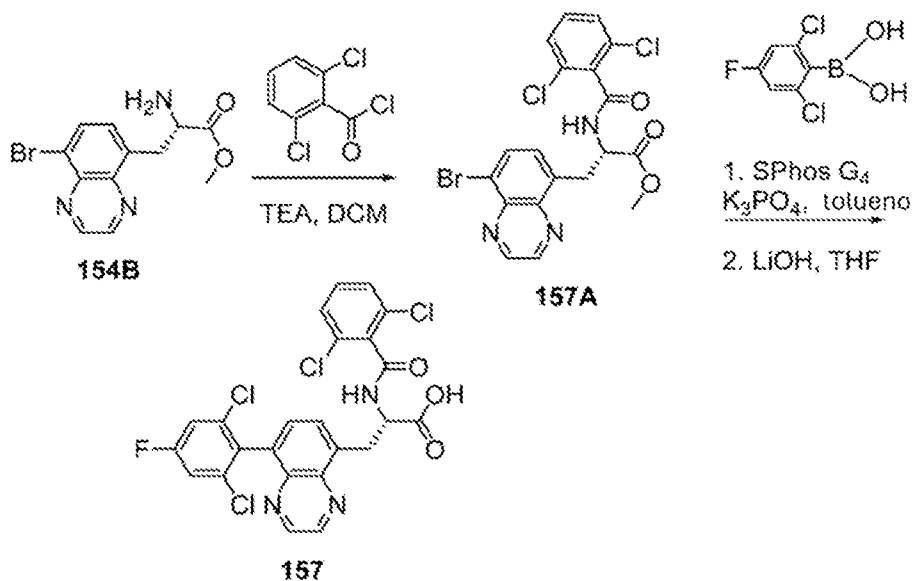


[0782] **Síntesis de (S)-3-(8-bromoquinoxalin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (156A):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de 154B y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo.

[0783] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinoxalin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (156): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 150 en el Ejemplo 150 partiendo de 156A y ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico. EM (m/z) 521,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,45 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 4,99 (ddd, J = 10,7, 8,3, 4,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 13,7, (10,7 Hz, 1H).

Ejemplo 157

[0784]

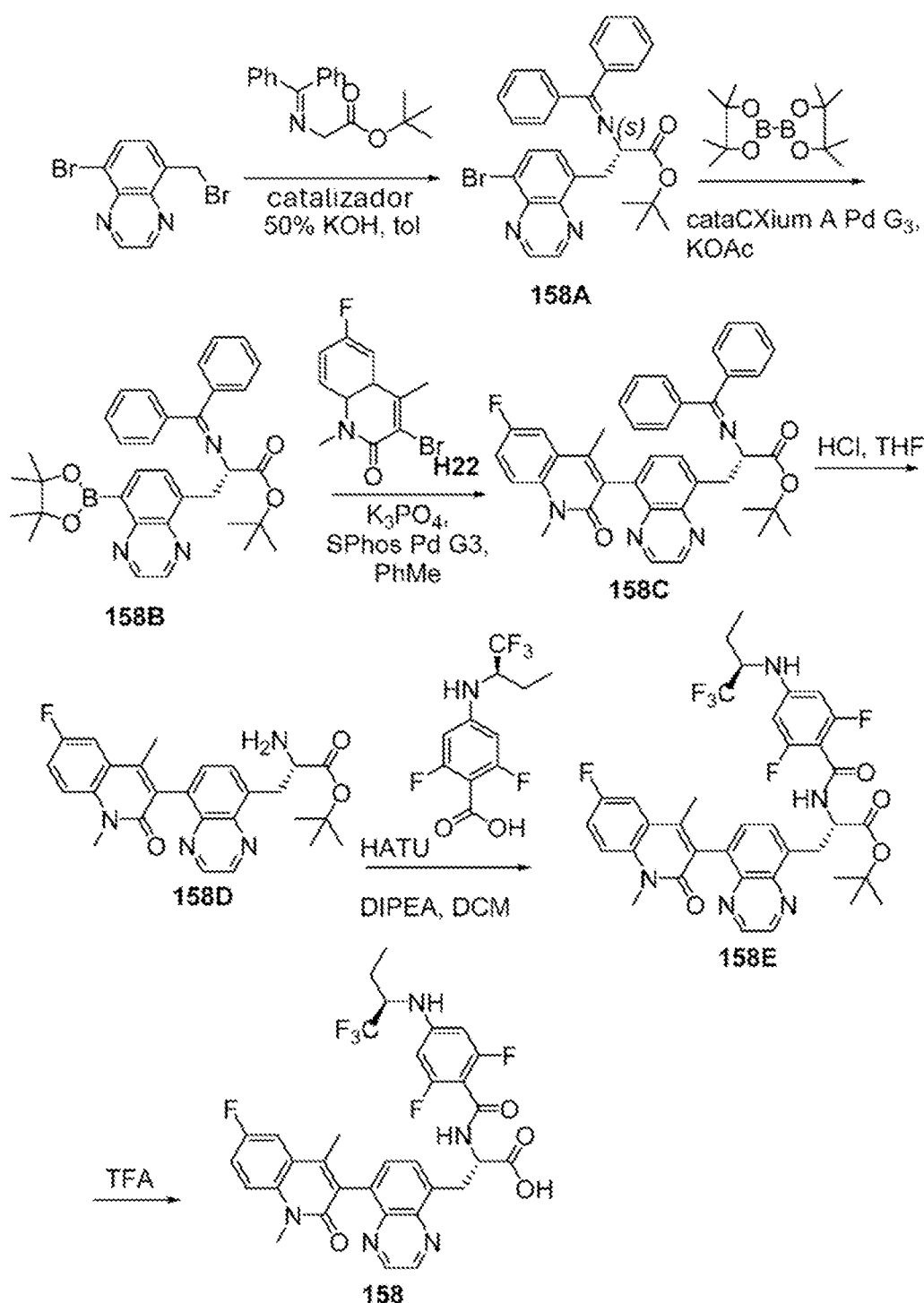


[0785] Síntesis de (S)-3-(8-bromoquinoxalin-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (157A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de 154B y cloruro de 2,6-diclorobenzilo.

[0786] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinoxalin-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (157): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 150 en el Ejemplo 150 partiendo de 157A y ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico. EM (m/z) 553,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 5,06 (ddd, J = 11,4, 8,7, 4,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 13,7, 11,4 Hz, 1H).

Ejemplo 158

[0787] Síntesis de (S)-3-(8-bromoquinoxalin-5-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de terc-butilo (158A): A una solución agitada de 5-bromo-8-(bromometil)quinoxalina (180 mg, 0,6 mmol), 2-((difenilmetileno)amino)acetato de terc-butilo (233 mg, 0,8 mmol) y bromuro de (11bS)-(+)-4,4-dibutil-4,5-dihidro-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-3H-dinaft[2,1-c:1',2'-e]azepinio (33 mg, 0,04 mmol) en tolueno (6 mL) a 0 °C se añadió solución acuosa de KOH al 50 % (1,8 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 6 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-20 %) para dar el compuesto del título.



[0788] **Síntesis de (S)-2-((difenilmetileno)amino)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-5-il)propanoato de *tert*-butilo (158B):** A una solución agitada de 158A (718 mg, 1,4 mmol) en DMA (9,3 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (706 mg, 2,8 mmol), seguido de KOAc (409 mg, 4,2 mmol) y cataCXium A Pd G3 (51 mg, 0,07 mmol). El recipiente de reacción se lavó con nitrógeno y luego se calentó a 90 °C durante 1 h. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con agua (4x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-50%) para dar el compuesto del título.

[0789] **Síntesis de (S)-2-((difenilmetileno)amino)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoato de *tert*-butilo (158C):** A una solución agitada de 158B (783 mg, 1,4 mmol), se disolvieron 3-bromo-6-fluoro-1,4-dimetil-4a,8a-dihidroquinolin-2(1H)-ona (H22, 375 mg, 1,4 mmol), K₃PO₄ (1032 mg, 4,86 mmol), SPhos Pd G3 (108 mg, 0,14 mmol) en tolueno (11,6 mL) y se calentaron a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA,

se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

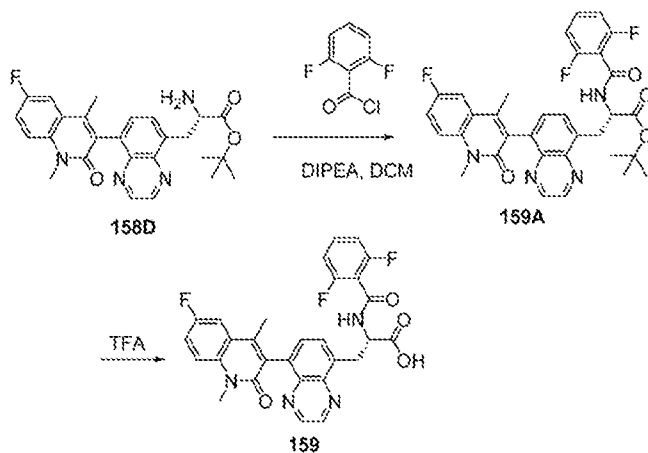
[0790] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoato de terc-butilo (158D): A una solución agitada de 158C (1,1 g, 1,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl acuoso (2,5 mL, 2 N). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el material crudo. El material se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mesh y se eluyó con metanol al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título.

[0791] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoato de terc-butilo (158E): A una solución agitada de 158D (77 mg, 0,17 mmol), ácido (R)-2,6-difluoro-4-(((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoico (47 mg, 0,17 mmol), DIPEA (0,2 mL, 1,17 mmol) en DCM (1,7 mL) y DMF (1,7 mL) se añadió HATU (70 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 45 min y luego se concentró. Se añadió DCM y agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100 %) para dar el compuesto del título.

[0792] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoico (158): A una solución agitada de 158E (95 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 mL) se añadió TFA (0,1 mL, 1,3 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió TFA adicional (0,1 mL, 1,3 mmol). Esto se repitió dos veces más después de 2 h y 3 h. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 672,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 18,7, 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 14,4, 7,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,52 (m, 5H), 6,76 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,43 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 4,92 (ddd, J = 12,6, 8,3, 4,5 Hz, 0,5H), 4,86 - 4,76 (m, 0,5H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (d, J = 13,3, 4,5 Hz, 0,5 H), 3,85 (d, J = 13,7, 5,3 Hz, 0,5 H), 3,66 (d, J = 1,4 Hz, 3 H), 3,61 - 3,50 (m, 0,5 H), 3,35 - 3,19 (m, 0,5 H), 2,07 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,77 (s, 1 H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 159

[0793]

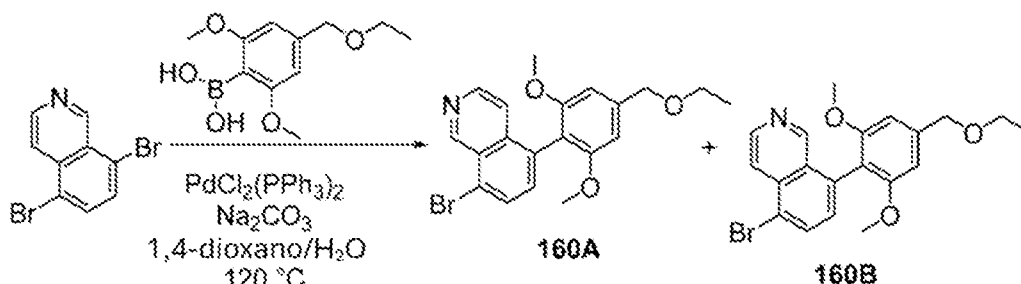


[0794] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoato de terc-butilo (159A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto N2 a partir de 158D y cloruro de 2,6-difluorobenzoylo.

[0795] Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)quinoxalin-5-il)propanoico (159): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 158 en el Ejemplo 158 comenzando con 159A. EM (m/z) 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 18,6, 7,4 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 13,7, 5,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,59 (dd, J = 13,8, 9,9 Hz, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 2,08 (d, J = 9,7 Hz, 3H).

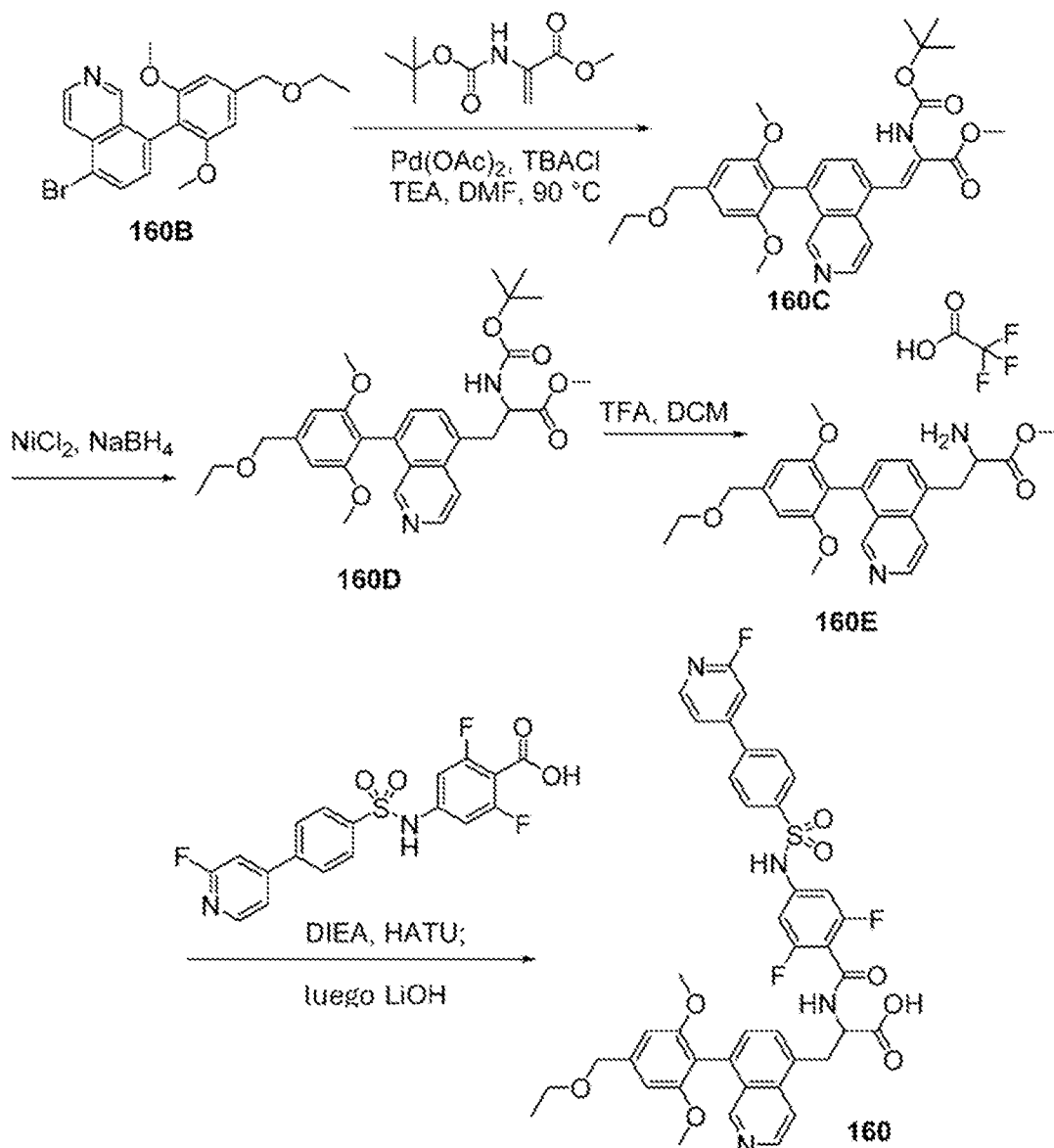
Ejemplo 160

[0796]



[0797] Síntesis de 5-bromo-8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolina (160B): Un vial de microondas equipado con una barra agitadora magnética se cargó con ácido 4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico (800 mg, 3,33 mmol), 5,8-dibromoisoquinolina (3,83 g, 13,3 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (234 mg, 333 μmol), seguido de 1,4-dioxano (16 mL) y solución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M (3,89 mL, 7,78 mmol). La mezcla se agitó con Ar durante 1 min, luego se selló rápidamente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se combinó y la solución resultante se adsorbió sobre gel de sílice para su purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 20-40 % en hexanos. El segundo pico que eluyó fue el compuesto del título. EM (m/z) 402,1 [M+H]⁺.

[0798] Síntesis de (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)acrilato de metilo (160C): A una solución de 5-bromo-8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolina (160B, 401 mg, 997 μmol) en DMF (10 mL) se añadió acetato de paladio (11 mg, 50 μmol), y la mezcla se lavó con N₂ durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadieron 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (501 mg, 2,49 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (332 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (161 μL , 1,16 mmol), y la mezcla se lavó con N₂ durante 2 min más. A continuación, el vial de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 523,3 [M+H]⁺.



[0799] Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoato de metilo (160D): Una solución de (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)acrilato de metilo (160 °C, 176 mg, 337 mmol) y cloruro de níquel(II) (32 mg, 340 mmol) en MeOH (17 mL) se enfrió en un baño de hielo con agitación, luego se trató con una sola porción de borohidruro de sodio (64 mg, 1,7 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 525,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

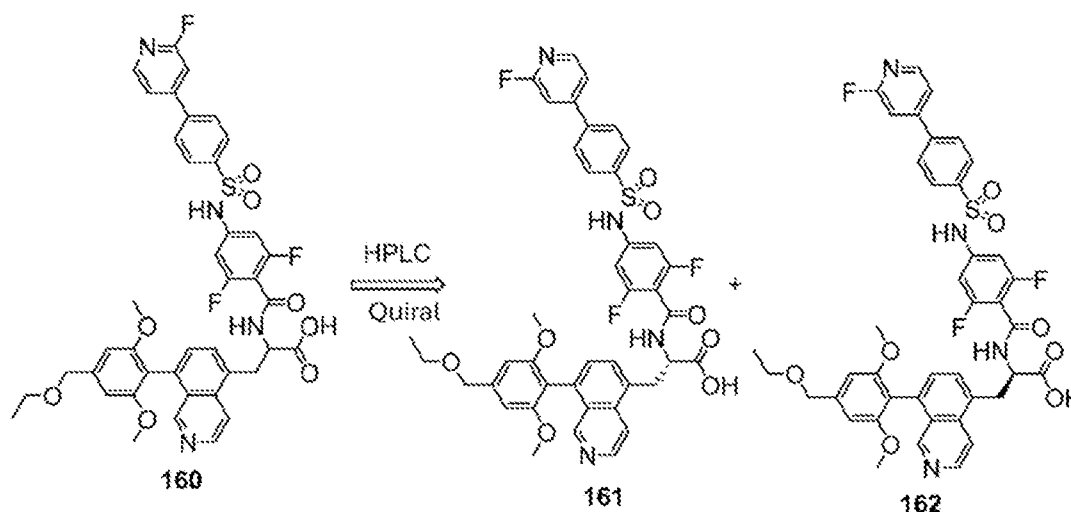
[0800] Síntesis de sal de TFA de 2-amino-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoato de metilo (160E): Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoato de metilo (160D, 140 mg, 267 mmol) en DCM (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 90 min, luego se concentró al vacío y se coevaporó con DCM y PhMe para eliminar el ácido trifluoroacético residual, proporcionando el compuesto del título, que se hizo avanzar sin purificación adicional. EM (m/z) 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0801] Síntesis de ácido 2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoico (160): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143 en el Ejemplo 143 partiendo de 160E y ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico. EM (m/z) 801,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82

(s, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 14,6, 4,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 8H), 3,37 (dd, J = 14,8, 10,3 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplos 161 y 162

[0802]

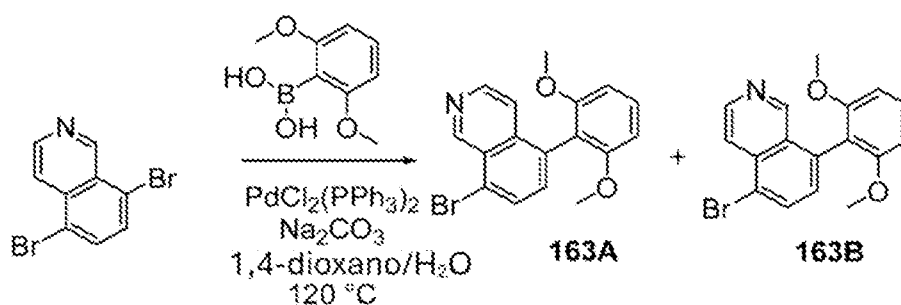


[0803] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoico (161): 160 se separó en sus 2 enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H 5 μ m 21 x 250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. EM (m/z) 801,2 [M+H]⁺.

[0804] Síntesis de ácido (R)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)propanoico (162): 160 se separó en sus 2 enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un codisolvente de MeOH al 30 %, a un caudal de 55 ml/min, utilizando una columna AD-H 5 μ m 21 x 250 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. EM (m/z) 801,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

[0805]



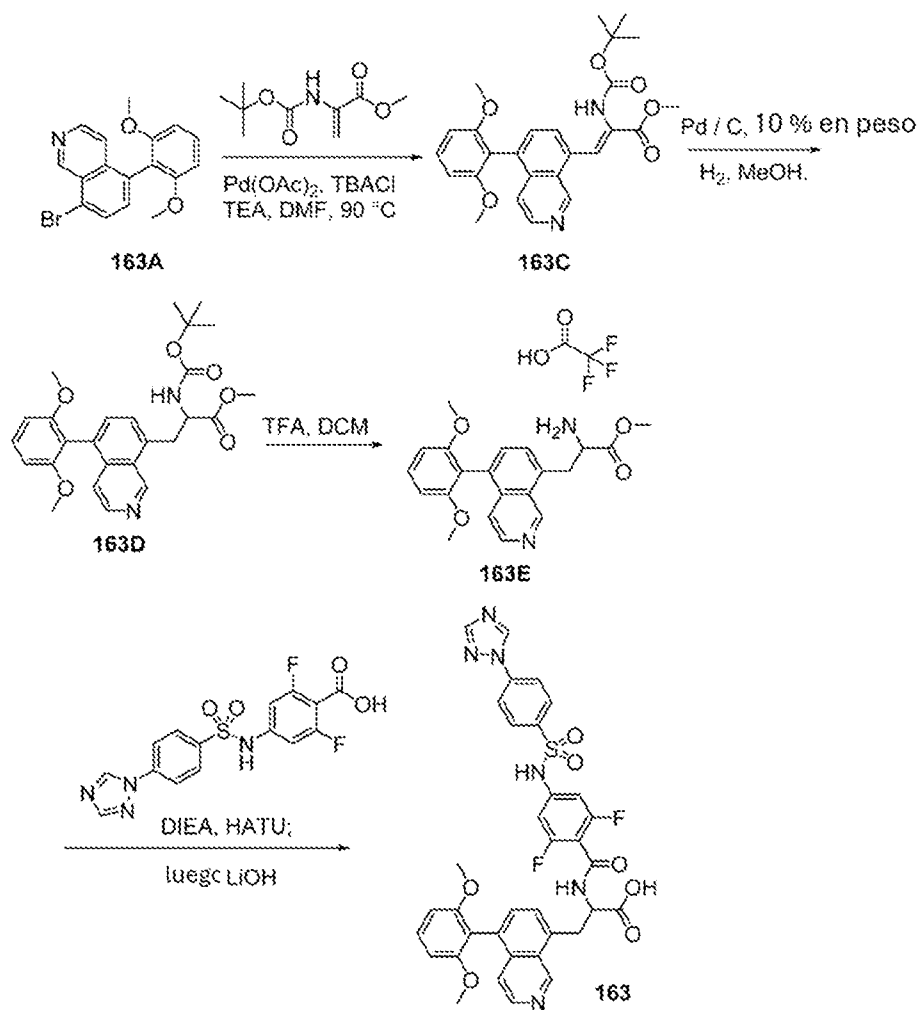
[0806] Síntesis de 8-bromo-5-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolina (163A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 160B en el Ejemplo 160 partiendo de 5,8-dibromoisoquinolina y ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico. El primer pico que eluyó fue el compuesto del título.

[0807] Síntesis de (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-8-il)acrilato de metilo (163C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 160C en el Ejemplo 160 comenzando con 160B y 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo.

[0808] Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-8-il)propanoato de metilo (163D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 146B en el Ejemplo 146 comenzando con 163C.

[0809] Síntesis de sal de TFA de 2-amino-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-8-il)propanoato de metilo (163E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 160E en el Ejemplo 160 comenzando con 80D.

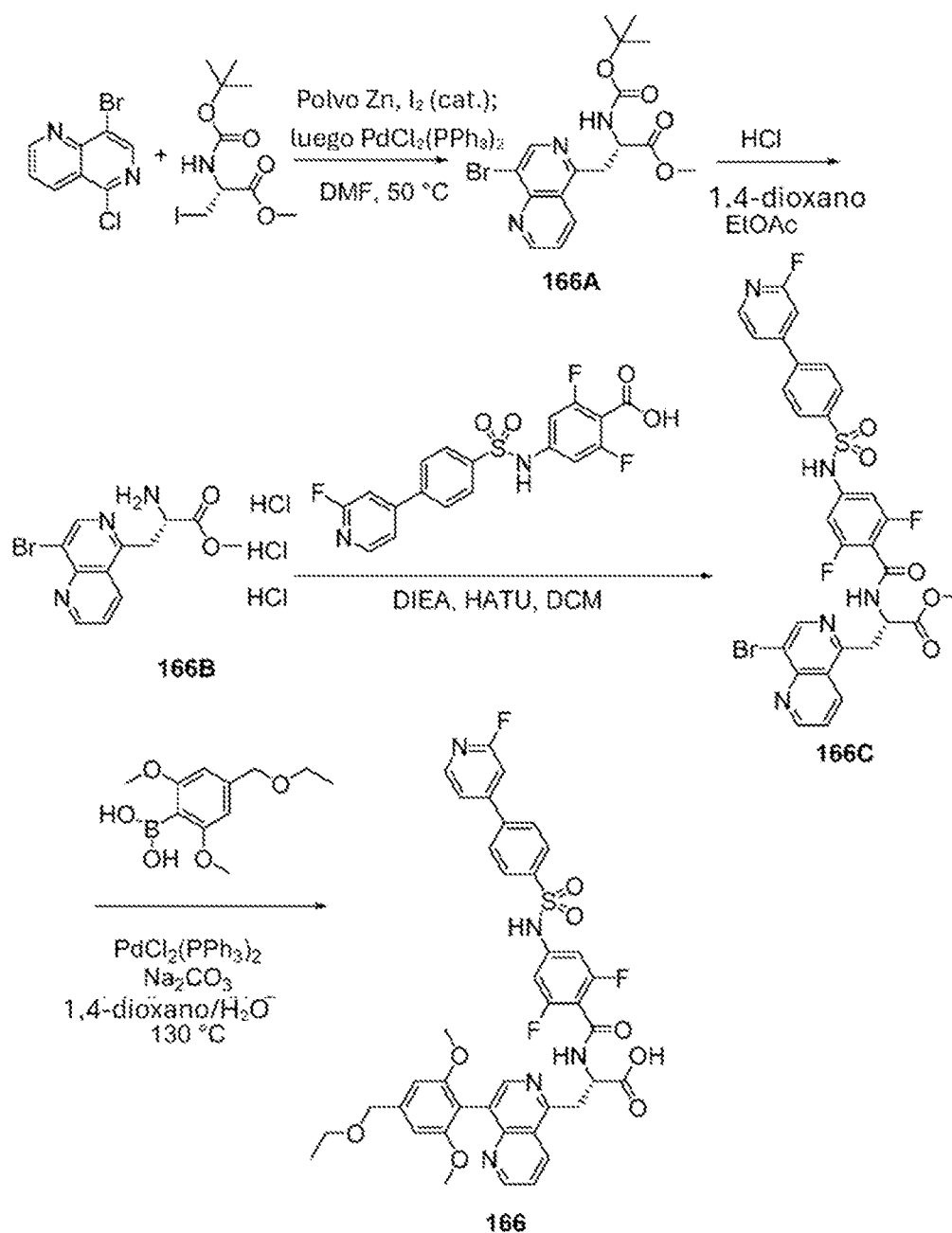
[0810] Síntesis de ácido 2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-8-il)propanoico (163): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 160 en el Ejemplo 160 partiendo de 163E y ácido 4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzoico. EM (m/z) 715,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 - 7,97 (m, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,56 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,69 (m, 4H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 14,8, 4,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 0,9 Hz, 6H).



Ejemplos 164 y 165

[0811]

[0814] Síntesis de (S)-3-(8-bromo-1,6-naftiridin-5-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (166A): Se cargó un vial equipado con una barra agitadora magnética con polvo de Zn (376 mg, 5,75 mmol) y se purgó el espacio de cabeza con N₂ durante 10 min. Se añadió DMF (2,6 ml, previamente desgasificado mediante burbujeo con N₂ durante 15 min), seguido de I₂ sólido (21 mg, 82 µmol), y el vial de reacción se selló rápidamente. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min, luego se enfrió en un baño de hielo con agitación. Se añadió (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (1,49 g, 4,52 mmol) como una solución en DMF desgasificado (2,6 ml). Después de 30 min, se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. El vial se abrió rápidamente y se añadieron 8-bromo-5-cloro-1,6-naftiridina (1,00 g, 4,11 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (130 mg, 205 µmol). A continuación, el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 410,1 [M+H]⁺.



[0815] **Síntesis de trihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(8-bromo-1,6-naftiridin-5-il)propanoato de metilo (166B):** Una suspensión de (S)-3-(8-bromo-1,6-naftiridin-5-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (166 A, 691 mg, 1,68 mmol) en EtOAc (11 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (4,21 mL, 16,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se filtró. El material se disolvió así en metanol y se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío, se coevaporó con EtOAc para eliminar el MeOH residual y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 310,0 [M+H]⁺.

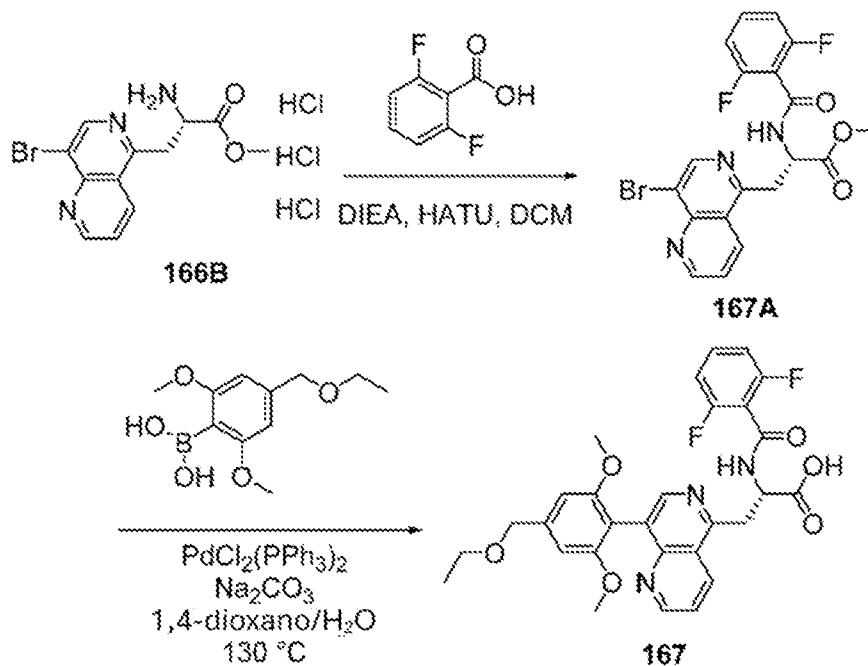
[0816] **Síntesis de (S)-3-(8-bromo-1,6-naftiridin-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (166C):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149D en el Ejemplo 149 comenzando con 166B y ácido 2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico.

[0817] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il)propanoico (166):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149 en el Ejemplo 149 partiendo de 166C y ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico. EM (m/z) 802,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,00 -

7,94 (m, 2H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,21 - 5,13 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,78 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 8H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 167

[0818]

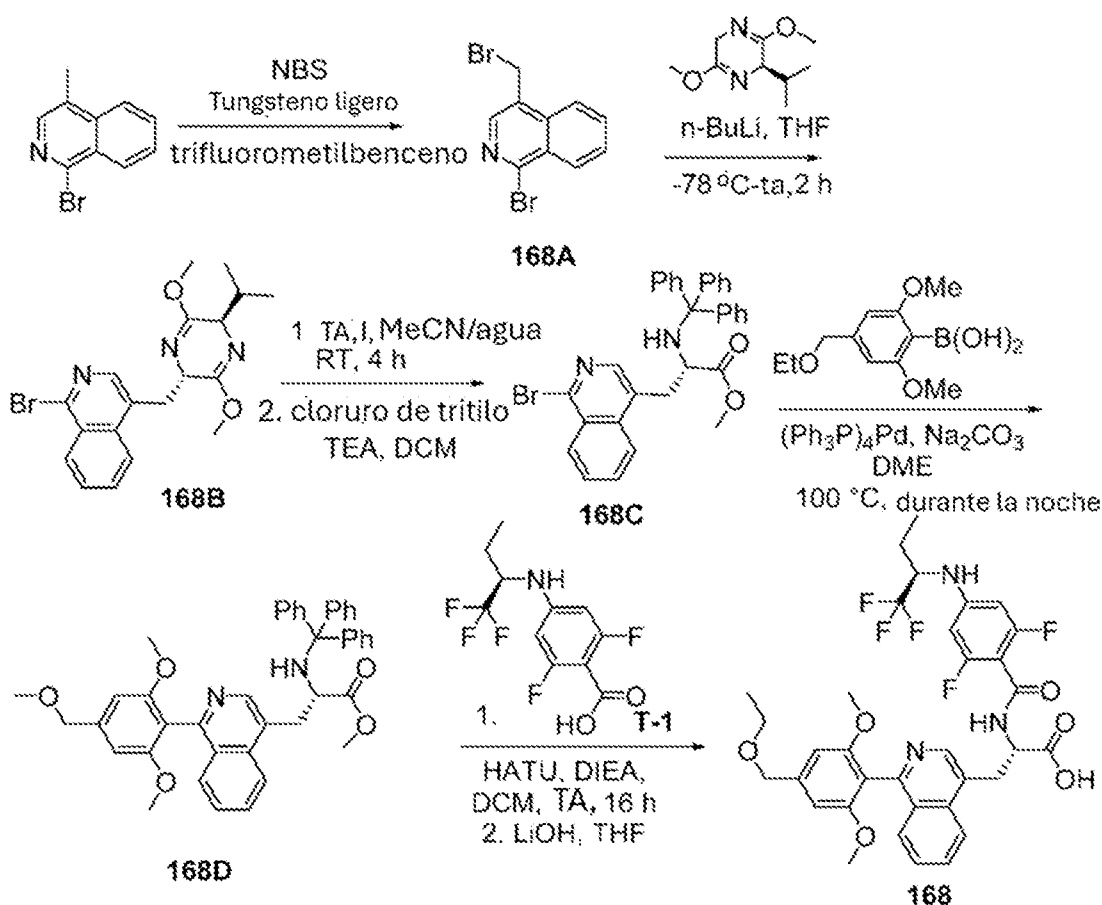


[0819] **Síntesis de (S)-3-(8-bromo-1,6-naftiridin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (167A):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149D en el Ejemplo 149 comenzando con 166B y ácido 2,6-difluorobenzoico.

[0820] **Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il)propanoico (167):** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149 en el Ejemplo 149 partiendo de 167A y ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico. EM (m/z) 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,48 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,30 - 5,20 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,84 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 8H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 168

[0821]



[0822] Síntesis de 1-bromo-4-(bromometil)isoquinolina (168A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149A en el Ejemplo 149 comenzando con 1-bromo-4-metilisquinolina y NBS.

[0823] Síntesis de 1-bromo-4-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)isoquinolina (168B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 149B en el Ejemplo 149 comenzando con 168A y (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina.

[0824] Síntesis de (S)-3-(1-bromoisoquinolin-4-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (168C): A una solución agitada de 168B (675 mg, 2 mmol) en acetonitrilo se añadió ácido clorhídrico 2 M (10 ml, 20 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró y el material crudo se disolvió en DCM, se añadió cloruro de tritilo (0,47 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

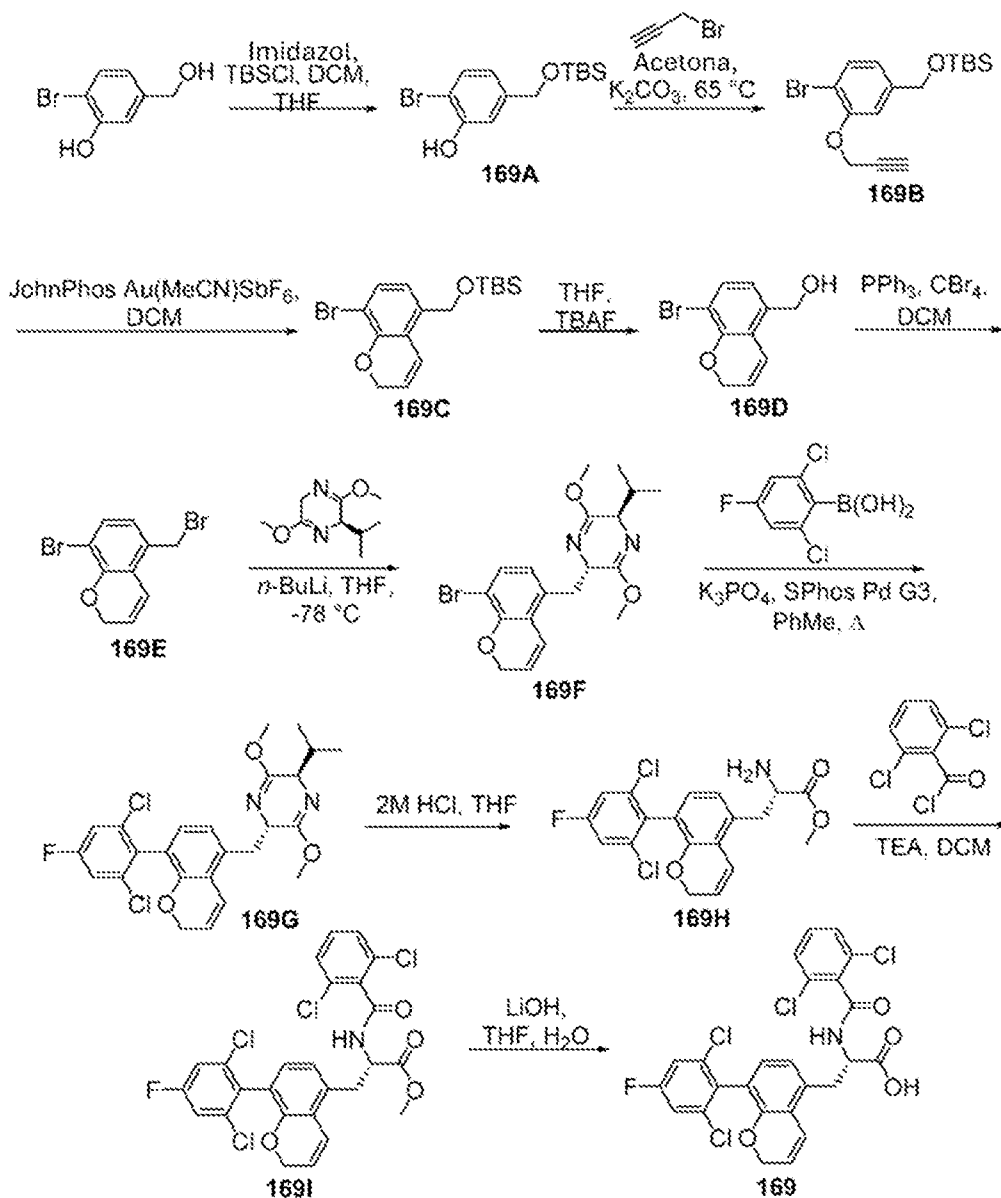
[0825] Síntesis de ácido (S)-3-(1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-4-il)-2-(tritolamino)propanoico (168D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 143B en el Ejemplo 143 comenzando con 168D y ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico.

[0826] Síntesis de ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(1-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-4-il)propanoico (168): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 160 en el Ejemplo 160 partiendo de 168D y T1. EM (m/z) 676,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 6,88 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,11 (ddd, J = 12,1, 7,0, 4,2 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 13,8, 7,8, 3,4 Hz, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,7, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 1,25 (dt, J = 10,6, 6,6 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 169

[0827] Síntesis de 2-bromo-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenol (169A): A una solución agitada de 2-bromo-5-(hidroximetil)fenol (4,9 g, 24 mmol) e imidazol (1,8 g, 27 mmol) en DCM (30 mL) y THF (10 mL) se añadió una solución

de TBSCl (4,0 g, 27 mmol) en THF (5 mL) gota a gota durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-100 %) para dar el compuesto del título.



[0828] Síntesis de ((4-bromo-3-(prop-2-in-1-iloxi)bencil)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (169B): A una solución agitada de **169A** (200,2 mg, 0,63 mmol) en acetona (2,10 mL) se añadió carbonato de potasio (174,4 mg, 1,26 mmol), seguido de bromuro de propargilo (69 mL, 0,92 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 65 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-10 % en hexanos para obtener el compuesto del título.

[0829] Síntesis de ((8-bromo-2H-cromen-5-il)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano (169C): Un recipiente de reacción que contenía una solución de **169B** (192,6 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5,4 mL) se envolvió en papel de aluminio para evitar la descomposición por la luz. A esta solución se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-terc-butilfosfina]oro(I) (20,9 mg, 0,027 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0830] Síntesis de (8-bromo-2H-cromen-5-il)metanol (169D): A una solución agitada de **169C** (132,6 mg, 0,37 mmol) en THF (1,87 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,45 mL, 0,45 mmol) gota a gota. La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se extinguió con agua. La reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-50 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0831] Síntesis de 8-bromo-5-(bromometil)-2H-cromeno (169E): A una solución del compuesto **169D** (20,0 g, 87,30 mmol) en DCM (0,180 L) se añadieron trifenilfosfina (34,31 g, 130,9 mmol) y tetrabromuro de carbono (43,4 g, 130,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo con EA al 2-6 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0832] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-bromo-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (169F): A una solución agitada de (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (0,44 mL, 184 mmol) en 2-MeTHF (8,1 mL) se añadió *n* BuLi (1,6 mL, solución 1,6 M en hexanos) gota a gota a -78 °C. Después de agitar durante 25 min, se añadió gota a gota una solución de **169E** (500 mg, 1,6 mmol) en 2-MeTHF (13 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 45 min. Se añadió H₂O y la mezcla de reacción se calentó a TA. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-40 % en hexanos para dar el compuesto del título.

[0833] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (169G): A una solución agitada de **169F** (303 mg, 0,74 mmol), ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico (308 mg, 1,47 mmol), K₃PO₄ (547 mg, 2,58 mmol), SPhos Pd G3 (575 mg, 0,74 mmol) se disolvieron en tolueno (5,8 mL) y se calentaron a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-50%) para dar el compuesto del título.

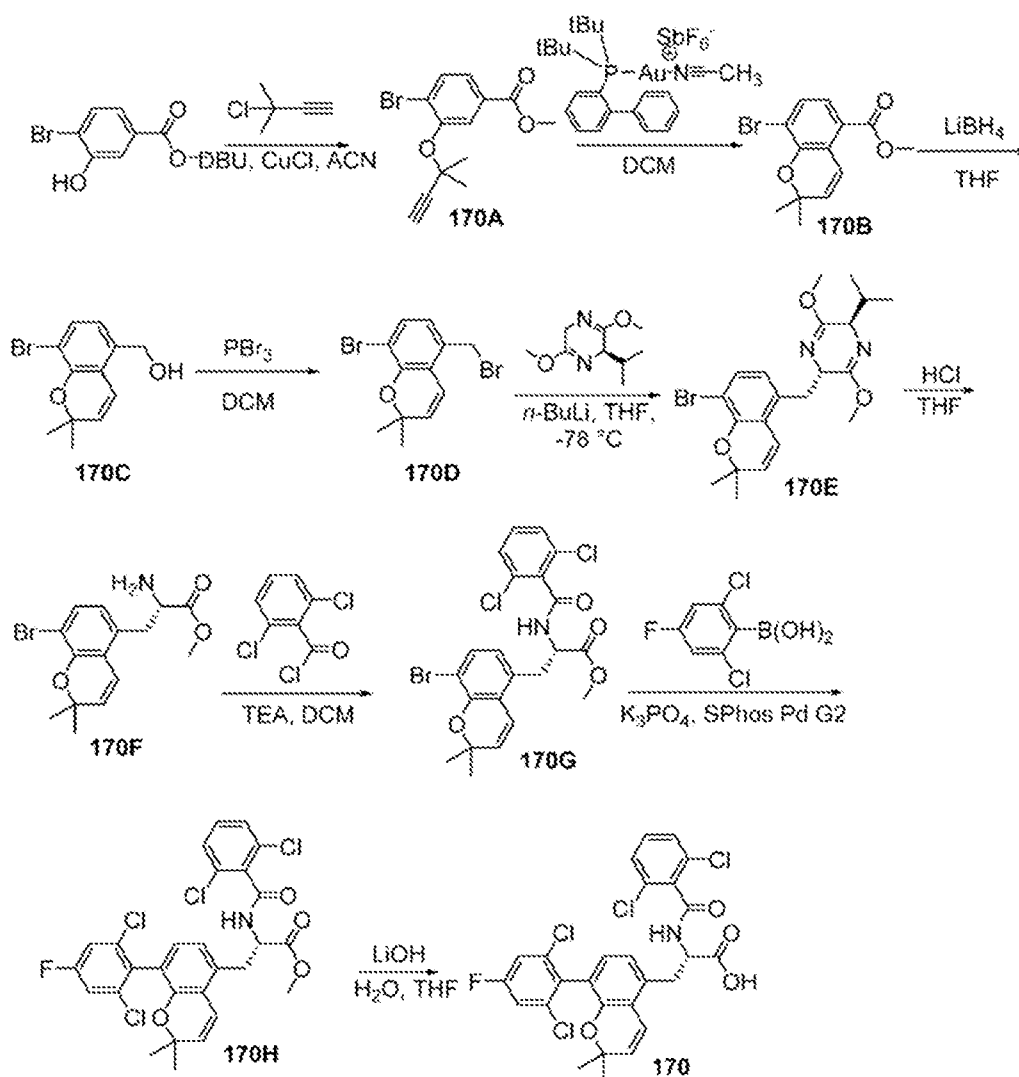
[0834] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2H-cromen-5-il)propanoato de metilo (169H): A una solución agitada de **169G** (100 mg, 0,2 mmol) en MeCN (2mL) a temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (0,5 mL, 2 M). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h y luego se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ acuoso saturado. A continuación, se añadió EtOAc a la mezcla. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x, ~10 mL) y 2-MeTHF (1x, ~10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con DCM en MeOH (0-5 %) para dar el compuesto del título.

[0835] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (169I): A una solución agitada de **169H** (0,37 mmol) en DCM (3,7 mL) se añadió cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,44 mmol) y DIPEA (0,32 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min, luego se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano (0-50%) para dar el compuesto del título.

[0836] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (169): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 a partir de 169I. EM (m/z) 554,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 9,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 6,03 (dt, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 4,0, 2,0 Hz, 2H), 4,61 (ddd, J = 10,5, 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,3, 4,1 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 14,3, 10,5 Hz, 1H).

Ejemplo 170

[0837] Síntesis de 4-bromo-3-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (170A): A un matraz secado a la llama que contenía 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2,3 g, 10 mmol) y ACN (100 mL) a 0 °C se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,94 mL, 13 mmol) y cloruro de cobre(II) (13 mg, 0,1 mmol). 3-Cloro-3-metilbut-1-ino (1,33 g, 13 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó durante 16 h, se concentró y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título.



[0838] Síntesis de 8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromeno-5-carboxilato de metilo (170B): A una solución en agitación de 4-bromo-3-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (3 g, 10,1 mmol) en DCM (50 mL) se añadió hexafluoroantimoniato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-terc-butilfosfina]oro(I) (0,39 g, 0,5 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-40%) para proporcionar el compuesto del título.

[0839] Síntesis de (8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metanol (170 C): A una solución en agitación de 8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-carboxilato de metilo (600 mg, 2 mmol) y THF (5 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de litio (5 mL, 5 mmol, 1 N) y la mezcla se agitó ON. Se añadió 1 mL de una solución concentrada de sal de Rochelle y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y el eluyente se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-60 %) para proporcionar el compuesto del título.

[0840] Síntesis de 8-bromo-5-(bromometil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (170D): A una solución en agitación de (8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metanol (527 mg, 1,96 mmol) en DCM (3 mL) se añadió tribromuro de fósforo (1 N en DCM, 1,96 mL, 1,96 mmol) y la mezcla se agitó ON, se cargó directamente sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con EtOAc en hexanos (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título.

[0841] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-

2,5-dihidropirazina (170E): A un vial secado a la llama que contiene (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (1,01 mL, 5,66 mmol) y THF (28 mL) a -78 °C se añadió n-butililitio 2,5 M en hexanos (2,26 mL, 5,66 mmol) gota a gota a una disolución de THF (28 mL) a -78 °C. La reacción se agitó durante 20 minutos, después se añadió 8-bromo-5-(bromometil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (1,044 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió cloruro de amonio (sat) y la mezcla se extrajo con EtOAc, se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

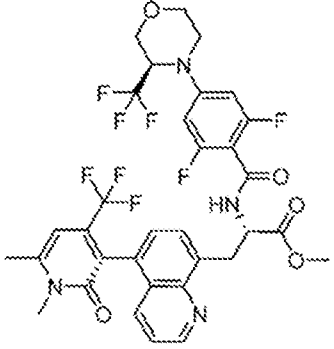
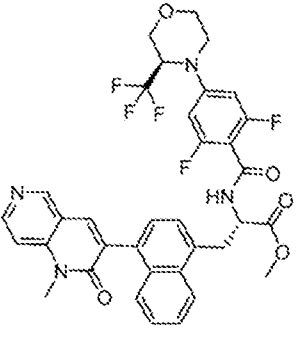
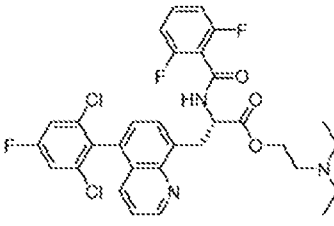
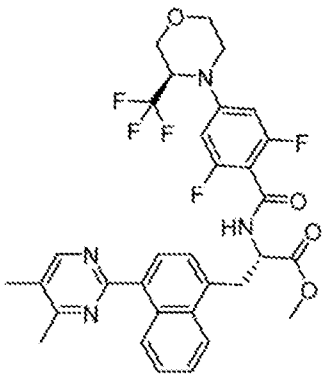
[0842] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)propanoato de metilo (170F): A una solución agitada de (2S,5R)-2-((8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina y THF (20 mL) se añadió HCl 2 N (11,5 mL, 23 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se trató con bicarbonato de sodio (sat) hasta que se volvió básica. La capa orgánica se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título.

[0843] Síntesis de (S)-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (170G): A una solución agitada de (S)-2-amino-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)propanoato de metilo (360 mg, 1,06 mmol) y DCM (5 mL) a 0 °C se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,37 mL, 2,12 mmol) y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,15 mL, 1,06 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 h y se añadió bicarbonato de sodio (sat, 1 ml) y la capa orgánica se concentró y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100 %) para obtener el compuesto del título.

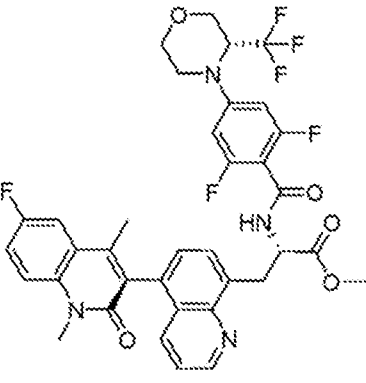
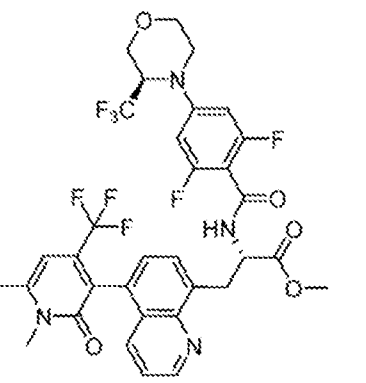
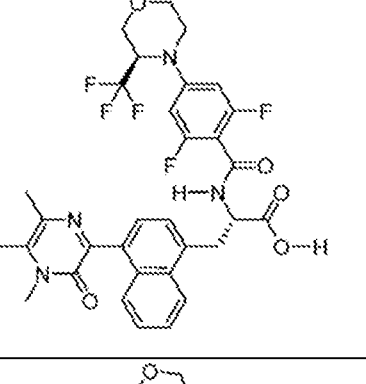
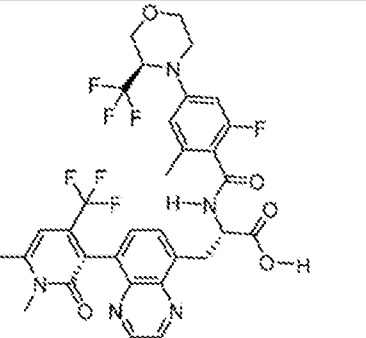
[0844] Síntesis de ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (170): A una solución agitada de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (38 mg, 0,06 mmol) y THF (2mL) se añadió hidróxido de litio (1 N, 0,5 mL, 0,5 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró, se añadió TFA y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida y se cromatografió en fase inversa eluyendo con ACN y agua que contenía 0,4 % de TFA para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 583,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,28 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 14,2, 4,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,3, 10,6 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 7,7 Hz, 7H).

[0845] Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon mediante los procesos descritos en este documento.

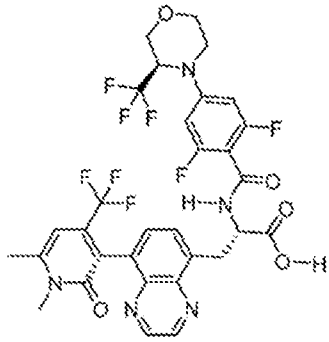
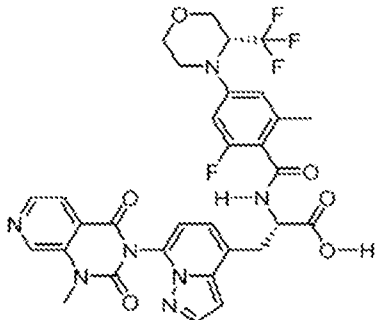
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H	M/Z [M+H] ⁺
171		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 4,90 (ddd, J = 15,7, 11,1, 5,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,44 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).	713,2
172		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19-9,02 (m, 2H), 8,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,11 (m, 2H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 11,2, 5,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,99 - 4,85 (m, 1H), 4,77 (q, J = 7,7, 7,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 14,6 Hz, 2H).	681,4
173		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 3H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 5,13 (ddd, J = 10,0, 7,6, 5,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 13,6, 10,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 4H), 1,18 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 6H).	618,1
174		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 13,5, 7,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,91 (dd, J = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,77 (td, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,8, 3,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,3, 4,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	629,2

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H	M/Z [M+H] ⁺
175		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,60 (td, J = 9,2, 8,6, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 13,0, 5,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).	713,2
176		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,01 - 4,87 (m, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 13,2, 5,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,24 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).	713,2
177		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 6,78 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,91 (p, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	645,2
178		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,53 (m, 4H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,72 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 4H), 3,40 - 3,19 (m, 2H), 2,53 (s, 4H), 1,95 (s, 3H).	696,2

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN ¹ H	M/Z [M+H] ⁺
179		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,90 - 8,81 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,89 (td, J = 9,3, 4,5 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,54 (s, 0H), 3,49 (s, 3H), 3,46 - 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).	700,2
180		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,61 (m, 4H), 4,87 (ddt, J = 12,1, 8,6, 3,7 Hz, 3H), 4,15 (dd, J = 12,7, 6,2 Hz, 2H), 3,95 (dt, J = 11,4, 4,4 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,55 (tt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 14,8, 3,9 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 3H), 2,04 (d, J = 2,2 Hz, 3H).	670,2

Ensayo de captura de células de integrina α4β7

[0846] La potencia de los inhibidores para prevenir la interacción de la integrina α4β7 con MadCAM-1 se midió mediante el control de la captura de células que expresaban la integrina α4β7 en una placa recubierta con el dominio extracelular de MadCAM-1 recombinante.

[0847] Se recubrieron placas de 384 pocillos (Corning 3702) con el dominio extracelular de MadCAM-1 dispensando 20 μL de MADCAM-1 a 1,0 μg/mL por pocillo e incubando durante la noche a 4 °C. A continuación, las placas se lavan con PBS y se bloquean con BSA al 3 % durante 2 horas antes de lavarlas de nuevo.

[0848] Las células RPMI8866 se centrifugaron y se resuspendieron en un medio de ensayo (DMEM + 0,5 % FBS + 0,5 mM MnCl₂) a una densidad de 0,5x10⁶ células/mL. A continuación, las células se dispensaron (60 μL/pocillo) en una placa de 384 pocillos (Greiner 781280) que previamente se había salpicado con 60 nL de compuesto de prueba por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 hora. Se transfirieron 50 ml de células a las placas bloqueadas recubiertas con MadCAM-1 y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Se añadieron a las células 10 μL de glutaraldehído al 12 % que contenía Hoechst 33342 (0,06 mg/ml) (glutaraldehído al 2 % y concentraciones finales de 0,01 mg/ml). Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se lavaron 3 veces con 70 μL/pocillo de PBS por pocillo y se obtuvieron imágenes en un instrumento Cellomics ArrayScan. Se contaron las células unidas a la placa y se graficaron frente a la concentración del compuesto para determinar la CE₅₀ de los compuestos de prueba. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados del ensayo de captura de células de integrina $\alpha 4\beta 7$

Ejemplo N.º	CE ₅₀ $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Ejemplo N.º	CE ₅₀ $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Ejemplo N.º	CE ₅₀ $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Ejemplo N.º	CE ₅₀ $\alpha 4\beta 7$ (nM)
1	210,3	46	32,2	91	686,0	136	0,8
2	416,7	47	28,6	92	89,4	137	0,9
3	392,6	48	2,1	93	26,8	138	0,3
4	26,0	49	46,2	94	110,8	139	0,4
5	702,0	50	151,7	95	15,2	140	0,1
6	139,0	51	45,1	96	571,5	141	3,6
7	522,2	52	43,8	97	97,2	142	0,5
8	0,8	53	149,6	98	469,5	143	30,2
9	4,1	54	38,8	99	50,4	144	4,9
10	1,1	55	63,1	100	22,2	145	34,9
11	0,5	56	68,5	101	1,7	146	0,6
12	19,5	57	23,6	102	1,0	147	0,4
13	66,9	58	19,2	103	1,9	148	3,6
14	57,7	59	10,7	104	0,8	149	0,3
15	85,0	60	2,7	105	0,8	150	180,6
16	144,0	61	15,1	106	195,7	151	5,8
17	356,2	62	3,2	107	138,6	152	57,8
18	416,5	63	33,8	108	3,4	153	28,4
19	26,3	64	4,4	109	2,1	154	2,6
20	373,7	65	26,8	110	14,2	155	1,6
21	5,8	66	6,2	111	76,6	156	135,4
22	123,2	67	2,5	112	53,3	157	160,7
23	18,5	68	2,7	113	12,3	158	0,4
24	49,5	69	9,2	114	29,9	159	1,9
25	20,0	70	55,1	115	21,7	160	0,6
26	290,5	71	15,4	116	72,6	161	0,5
27	57,7	72	11,2	117	82,0	162	1,7
28	193,6	73	8,4	118	2,5	163	0,9
29	16,7	74	130,8	119	82,9	164	1,3
30	46,4	75	23,0	120	1,5	165	37,8
31	23,2	76	55,7	121	3,9	166	24,4
32	6,0	77	60,4	122	1,1	167	8 35,8
33	12,2	78	12,4	123	10,2	168	26,6
34	4,0	79	45,7	124	0,2	169	142,1
35	53,5	80	17,0	125	0,5	170	206,34
36	115,3	81	6,6	126	6,4	171	N/A
37	65,6	82	39,0	127	0,4	172	N/A
38	211,8	83	109,3	128	1,7	173	N/A

(Continuación)

5

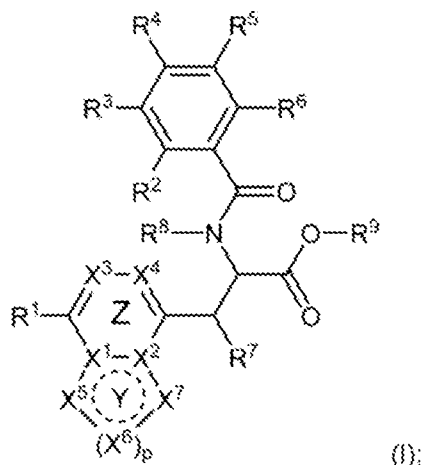
10

15

Ejemplo N.º	CE₅₀ α4β7 (nM)	Ejemplo N.º	CE₅₀ α4β7 (nM)	Ejemplo N.º	CE₅₀ α4β7 (nM)	Ejemplo N.º	CE₅₀ α4β7 (nM)
39	74,0	84	10,9	129	0,1	174	N/A
40	32,7	85	3,0	130	0,6	175	N/A
41	7,5	86	0,3	131	0,5	176	N/A
42	152,5	87	2,9	132	13,7	177	0,22
43	160,5	88	0,1	133	0,5	178	0,08
44	538,3	89	172,7	134	8,3	179	0,10
45	243,0	90	4280,7	135	1,0	180	0,09

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I):

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre -L-A¹, -L-A², -L-A³ y -L-A⁴; L se selecciona entre un enlace, -O-, -OC(O)-*, -NH-, -C(O)-N(H)-* y -N(H)-C(O)-*;

donde * indica un punto de unión de L a A¹, A², A³ o A⁴;

A¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno a seis R^a;

A² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre S, N y O, y opcionalmente uno o dos C(O); donde A² está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a;

A³ es cicloalquilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 14 miembros; donde A³ está opcionalmente sustituido con uno a seis R^a; y

A⁴ es -NR^{a1}R^{a2};

en donde cada R^a se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, -S(O)_m-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-(heterociclilo de 3-6 miembros), -O-alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenilo y -O-cicloalquilo C₃₋₈;

cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ y -S(O)_m-alquilo C₁₋₆ de R^a están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{a3}; donde cada R^{a3} se selecciona independientemente de hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros; donde cada cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros de R^{a3} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{a4}; donde cada R^{a4} se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 3-6 miembros; y

cada cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-(heterociclilo de 3-6 miembros), -O-alquilenilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenilo y -O-cicloalquilo C₃₋₈ de R^a está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆;

cada R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxilo C₁₋₈, -NR^{b1}R^{b2}, -R^{b3}S(O)_mR^{b4}, -S(O)_mR^{b4}, -NR^{b1}S(O)_vR^{b4}, -COOR^{b1}, -CONR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}COOR^{b2}, -NR^{b1}COR^{b4}, -R^{b3}NR^{b1}R^{b2}, -S(O)_vNR^{b1}R^{b2}, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros;

cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈ y haloalcoxilo C₁₋₈ de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos R^c; donde cada R^c se selecciona independientemente de azido, oxo, ciano, halo, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y

heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

5 cada heteroarilo C₆₋₁₀ y de 5-6 miembros de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cinco R^b; y

10 cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre =CR^{b1}R^{b2} y R^b;

15 en donde cada R^b se selecciona independientemente de azido, ciano, halo, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^b está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄;

20 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;

25 cada alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₆ de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno a dos R^{b5}; y cada cicloalquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;

30 R^{b3} es alquileo C₁₋₄;

35 R^{b4} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y el heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{b6}; cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y fenilo; y

40 cada R^{b6} se selecciona independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄;

45 o R² y R³, R³ y R⁴, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, alquileo C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀ y alquileo C₁₋₄-(heteroarilo de 5-6 miembros);

50 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

55 R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

60 R⁹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-C(O)NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-OC(O)-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-OC(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-OC(O)-alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y -alquileo C₁₋₄-(heterociclilo de 4-6 miembros);

65 en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 4-6 miembros de R⁹ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o

70 R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros; en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀; en donde arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

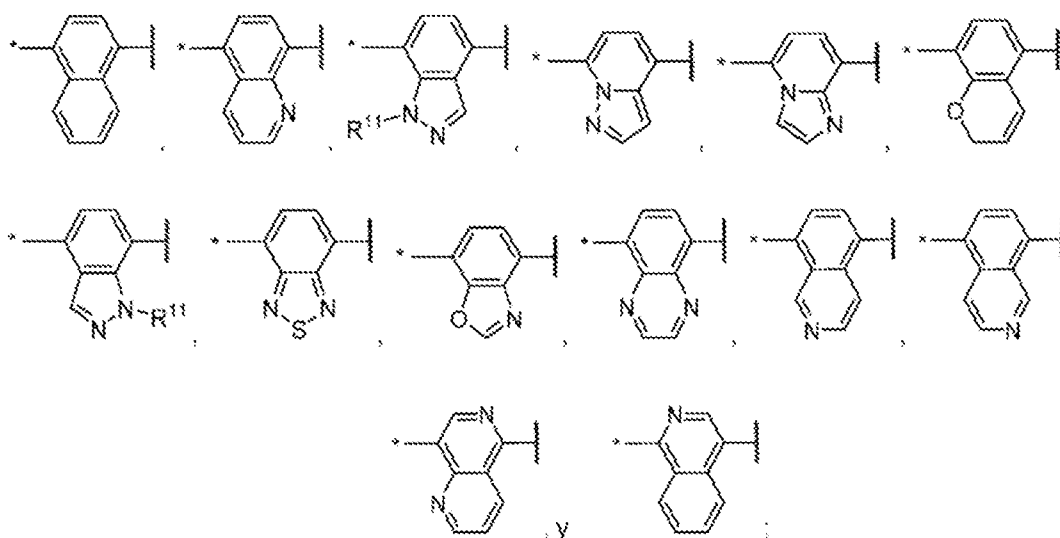
cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; en donde cada alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} de R^{11} está independientemente sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

v se selecciona entre 1 y 2; y

El anillo formado por Y y Z se selecciona entre:



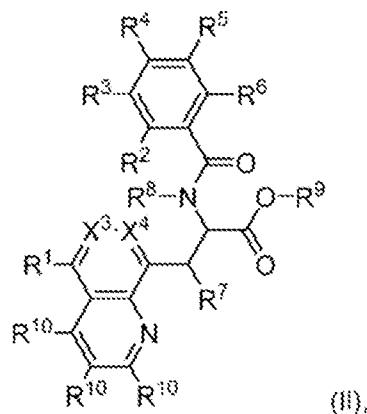
donde * indica un punto de unión a R^1 ;

donde cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{10} ;

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y $-NR^{a1}R^{a2}$; en donde cada alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .

2. Compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una de las siguientes fórmulas:

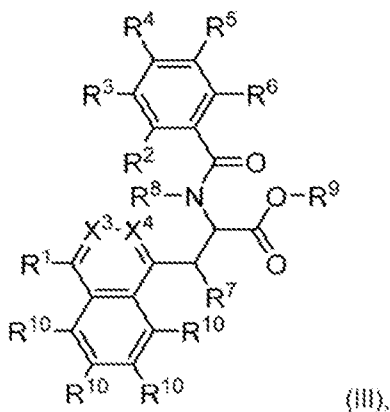
(i) Fórmula (II)



(II).

donde cada X^3 y X^4 es independientemente CR^{10} ;

(ii) Fórmula (III)

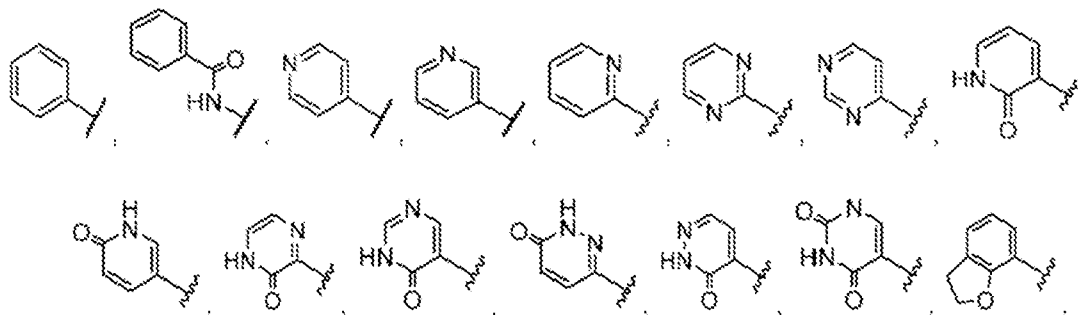


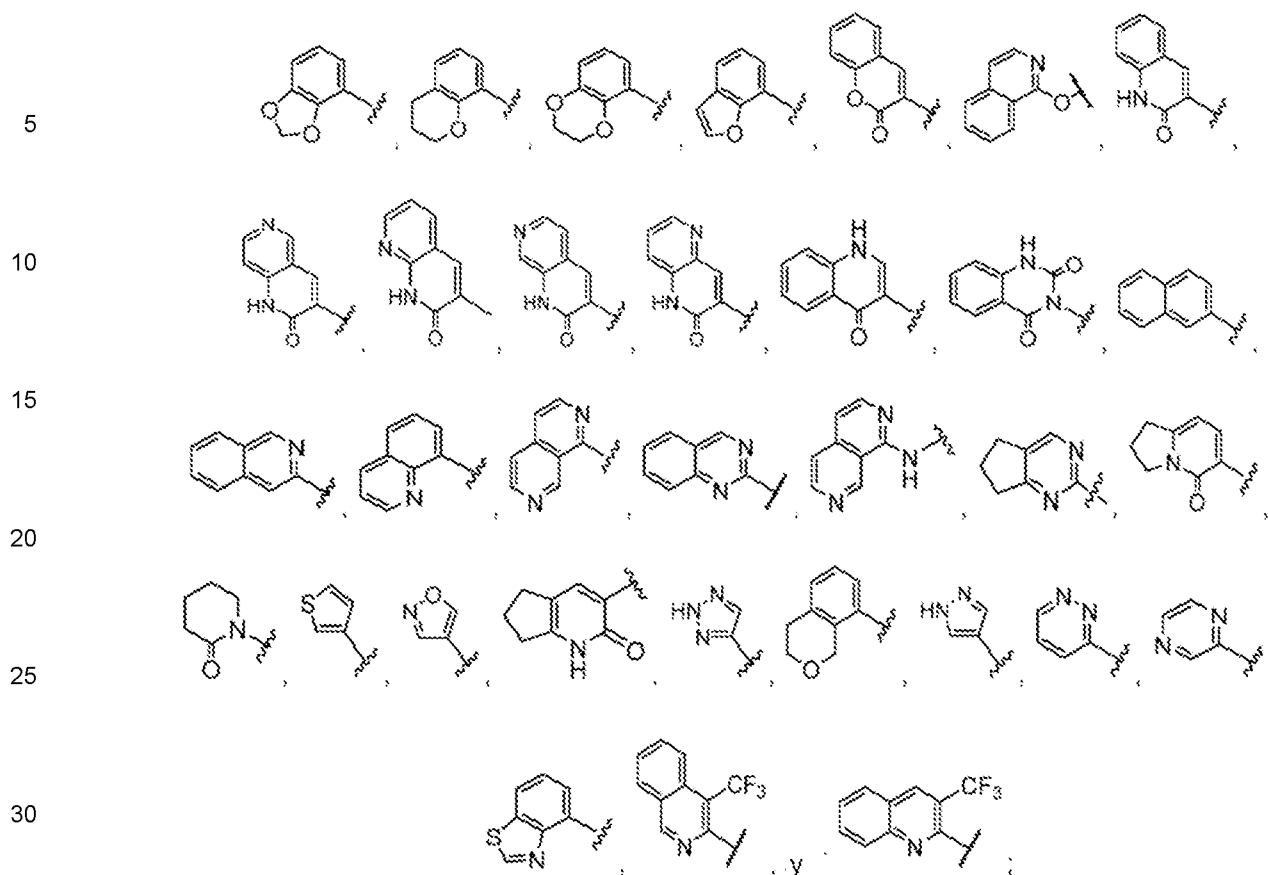
donde cada X^3 y X^4 es independientemente CR^{10} .

3. Compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A^1 , A^2 o A^3 se selecciona de fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzotiazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, isoquinolinonilo, quinazolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, benzofuranilo, tetrahidrociclopenta[b]piridinonilo, naftiridinonilo, cromanilo,

isocromanilo y cromenonilo, y en donde cada R^1 está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^a .

4. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona entre:

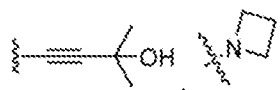
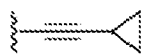




donde cada R^1 está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^a .

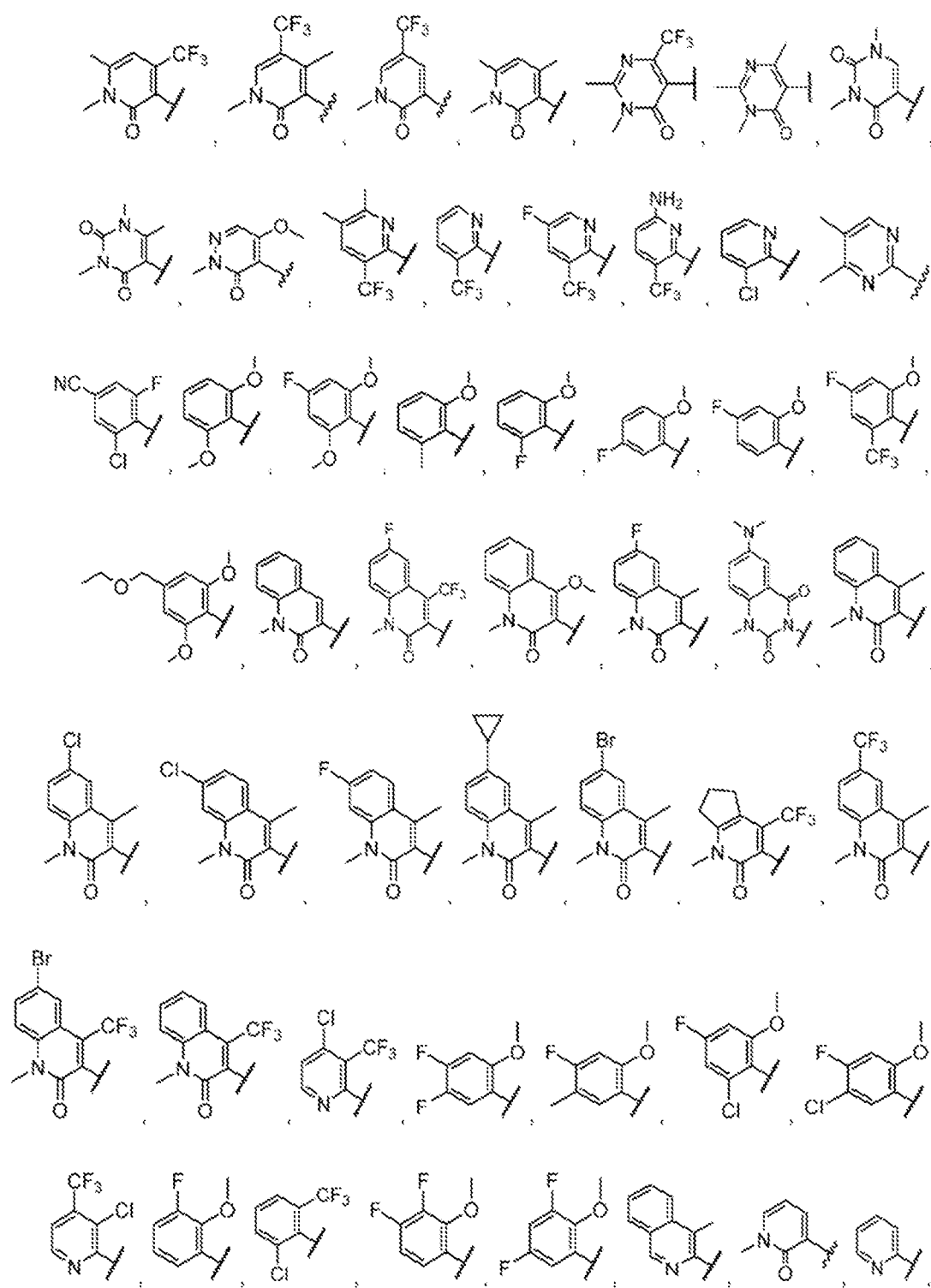
5. Compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

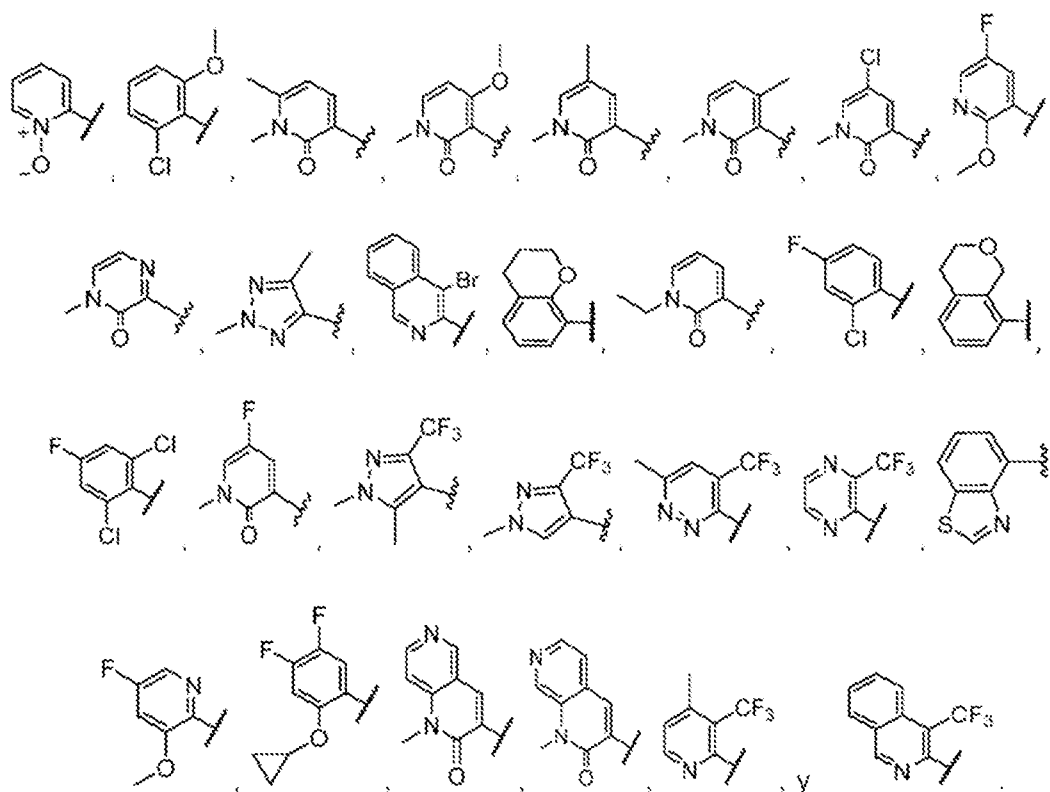
(a) R^1 está sustituido con uno a tres R^a , y cada R^a se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, ciano, hidroxilo, -
 NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCD₃, -
 OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₃OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -
 CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃,



ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, -O-ciclopropilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-
 CH₂ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-CH₂ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-CH₂ciclohexilo y -O-fenilo; o

(b) R^1 se selecciona entre:





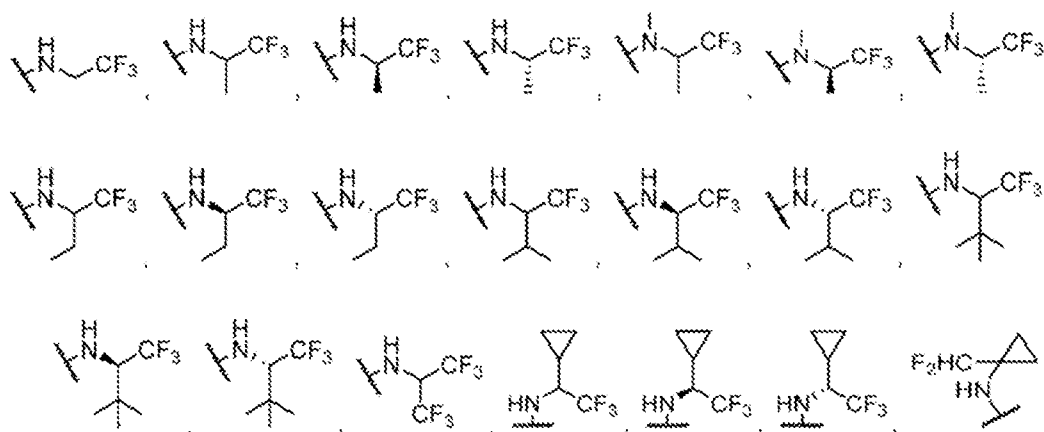
6. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

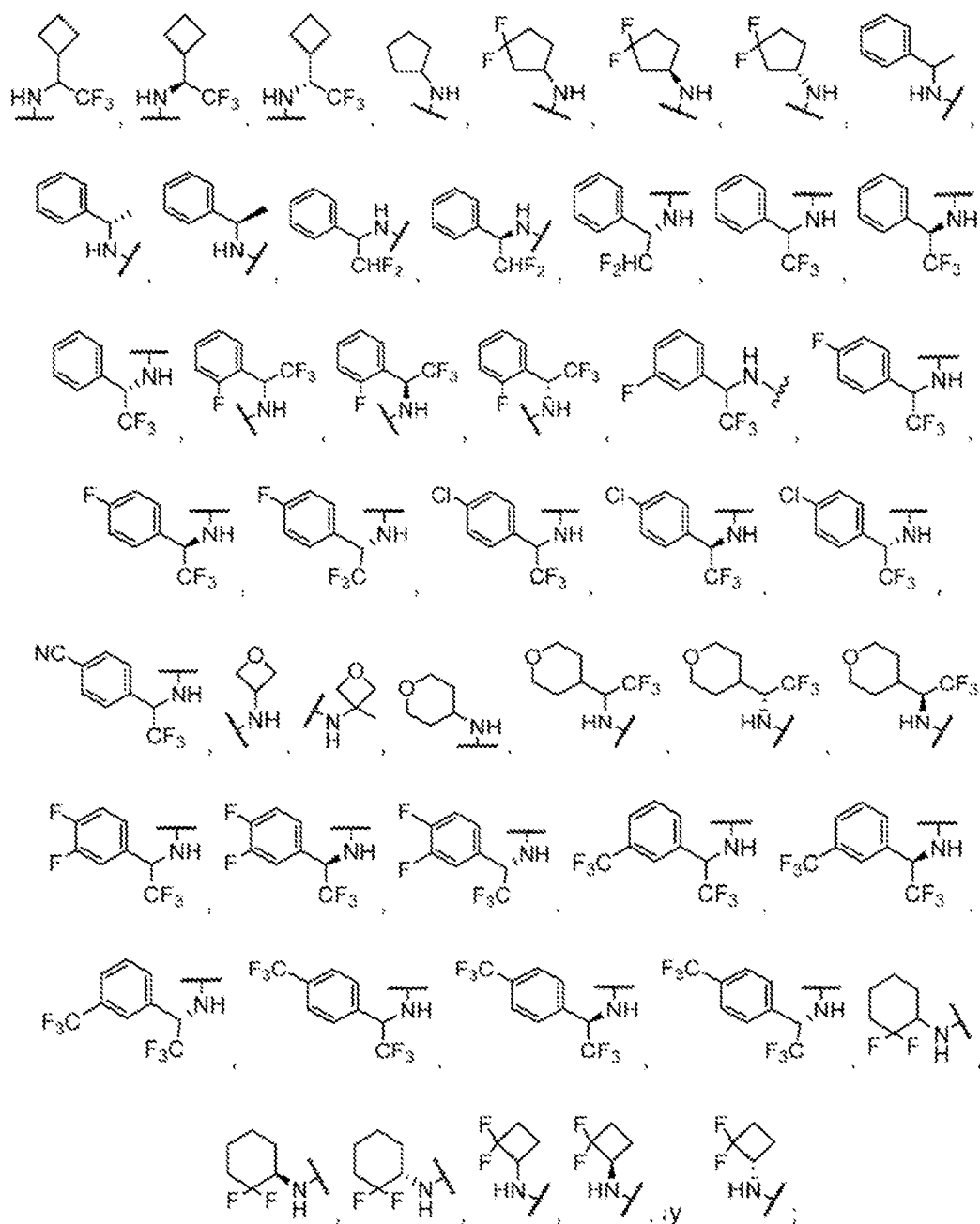
(I) cada R^2 y R^6 se selecciona independientemente entre F, Cl, ciano, hidroxilo, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$ y $-N(CH_3)_2$; y/o

(II) cada R^3 y R^5 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo C_{1-4} .

7. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

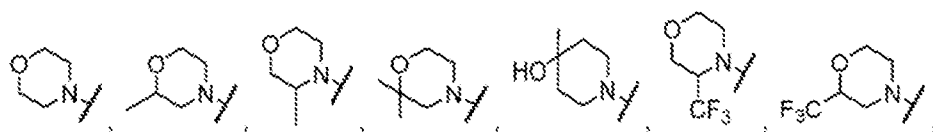
(I) R^4 se selecciona entre:

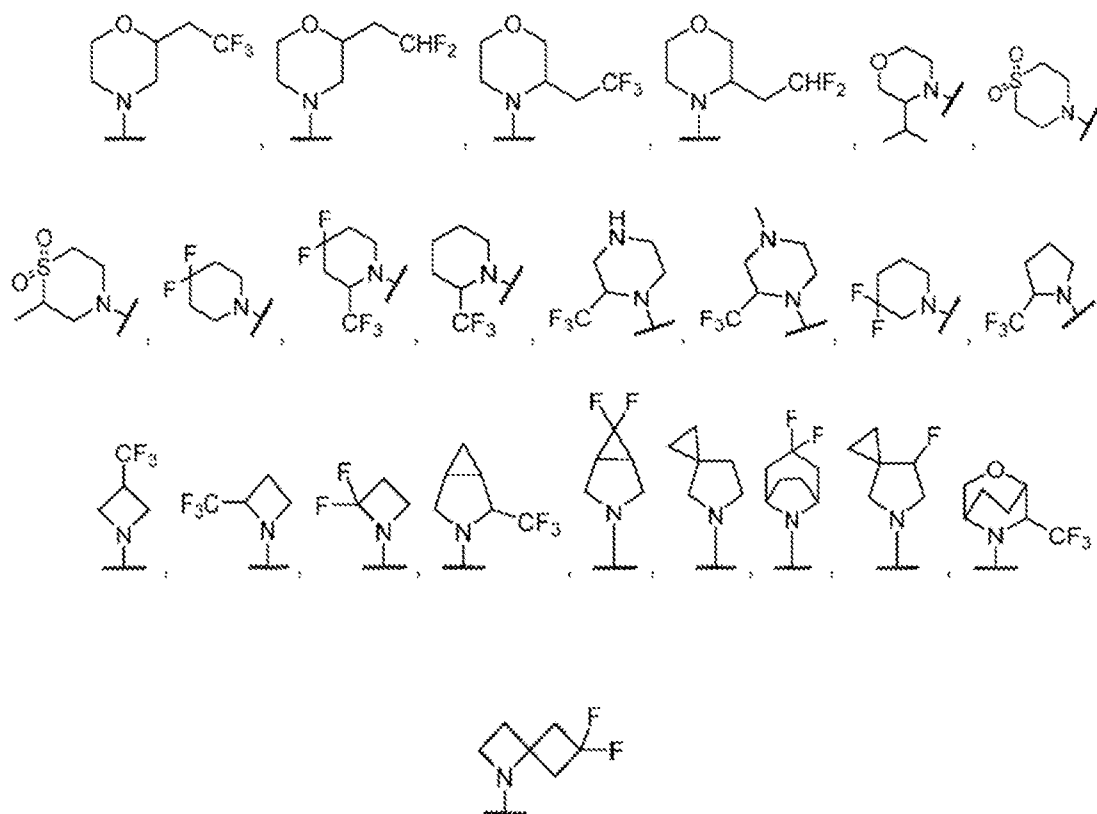




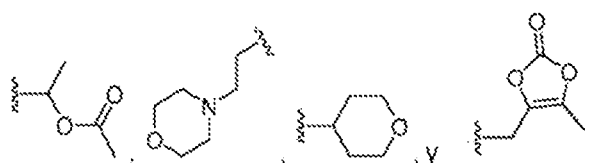
o

(II) R⁴ se selecciona entre:





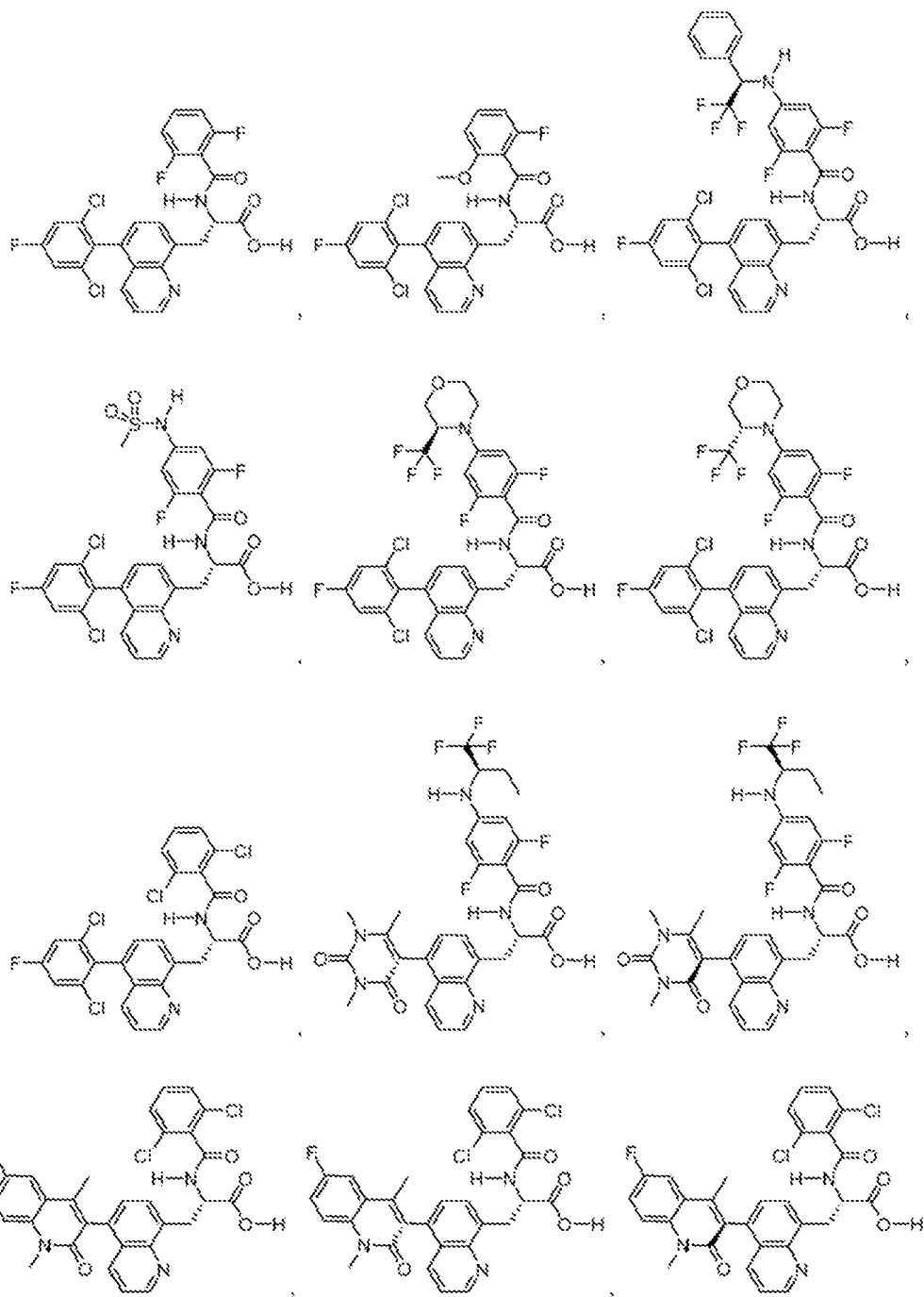
8. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, butilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,

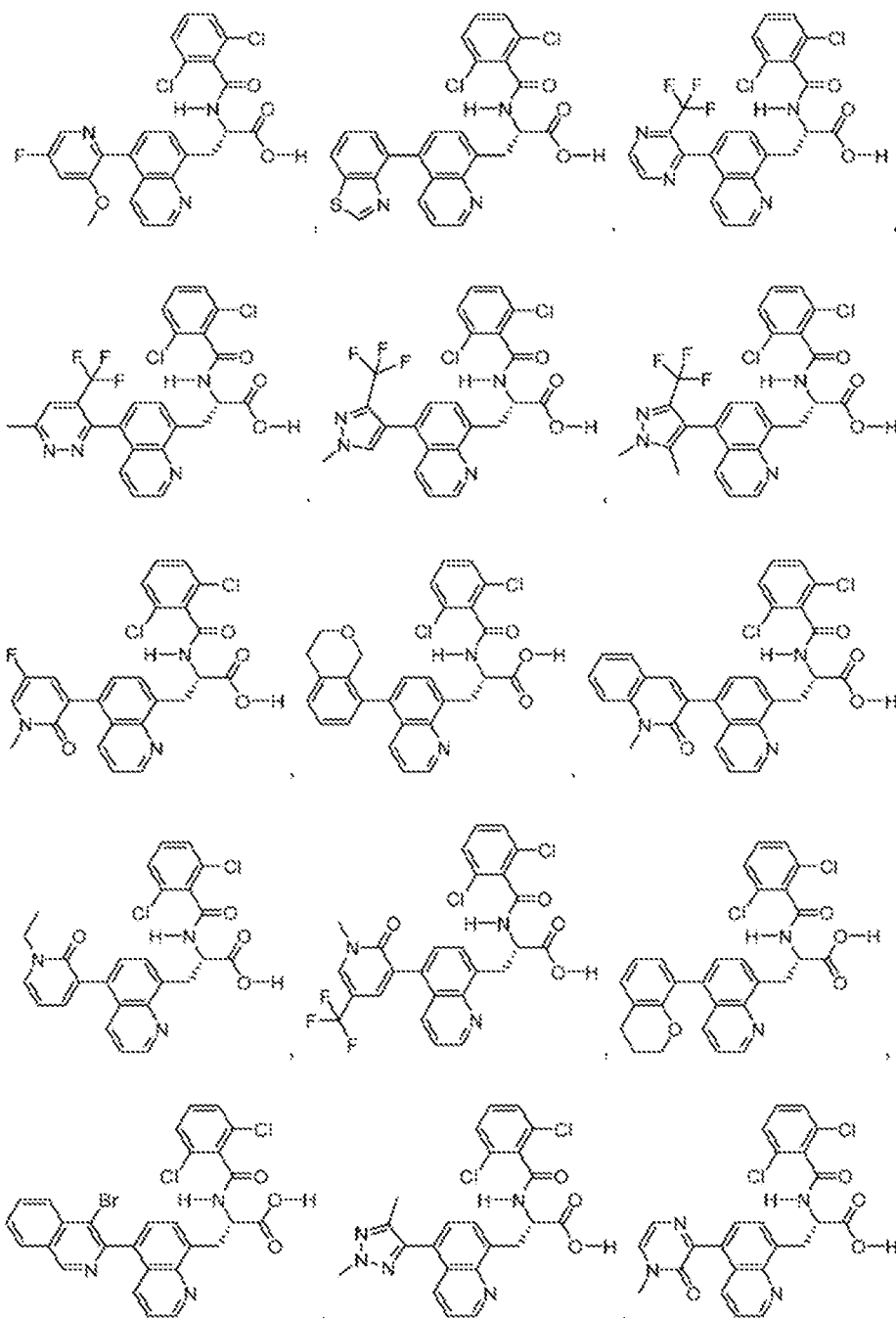


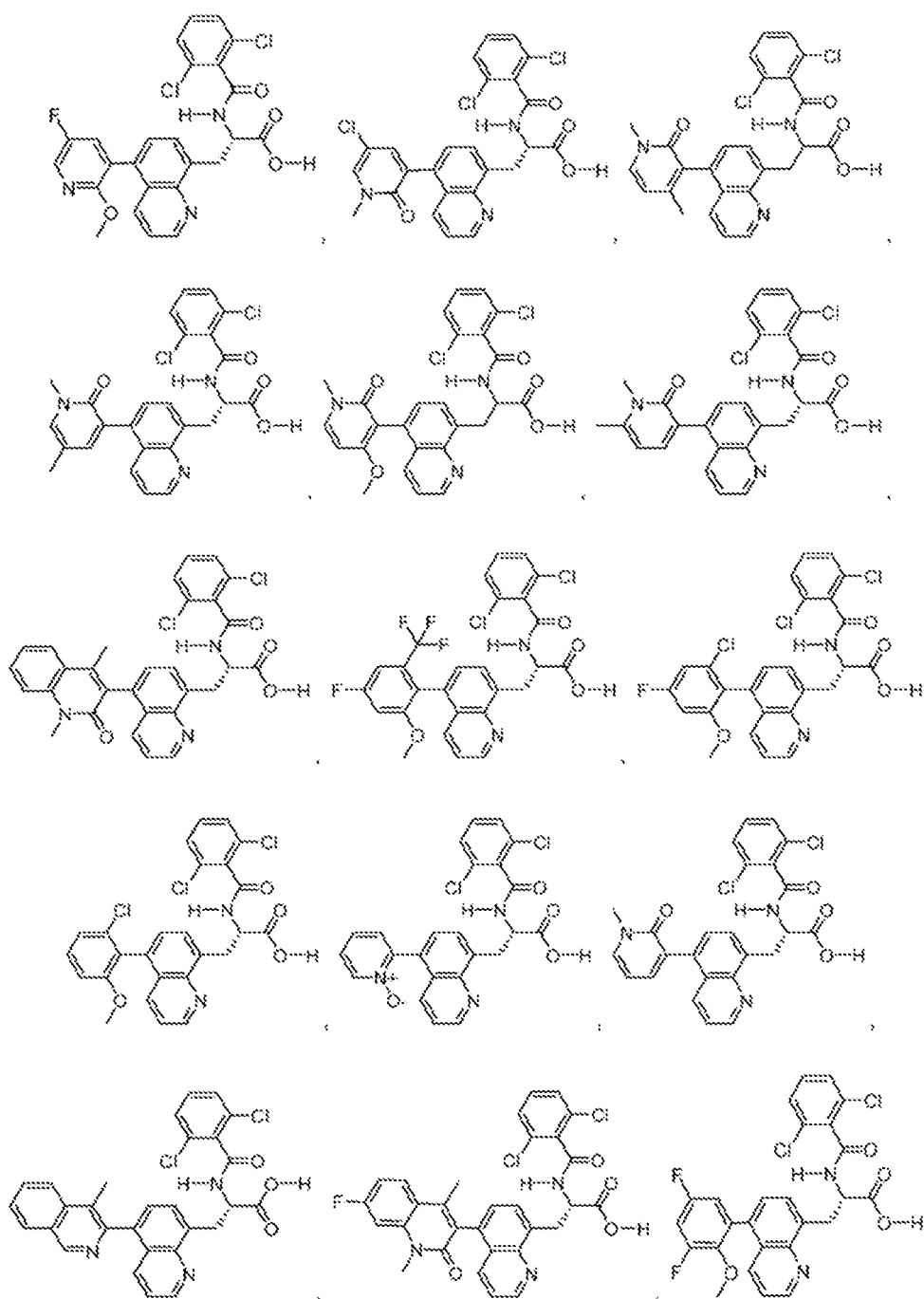
o R^9 se selecciona entre H, metilo y etilo.

9. Compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

(A)







5

10

15

20

25

30

35

40

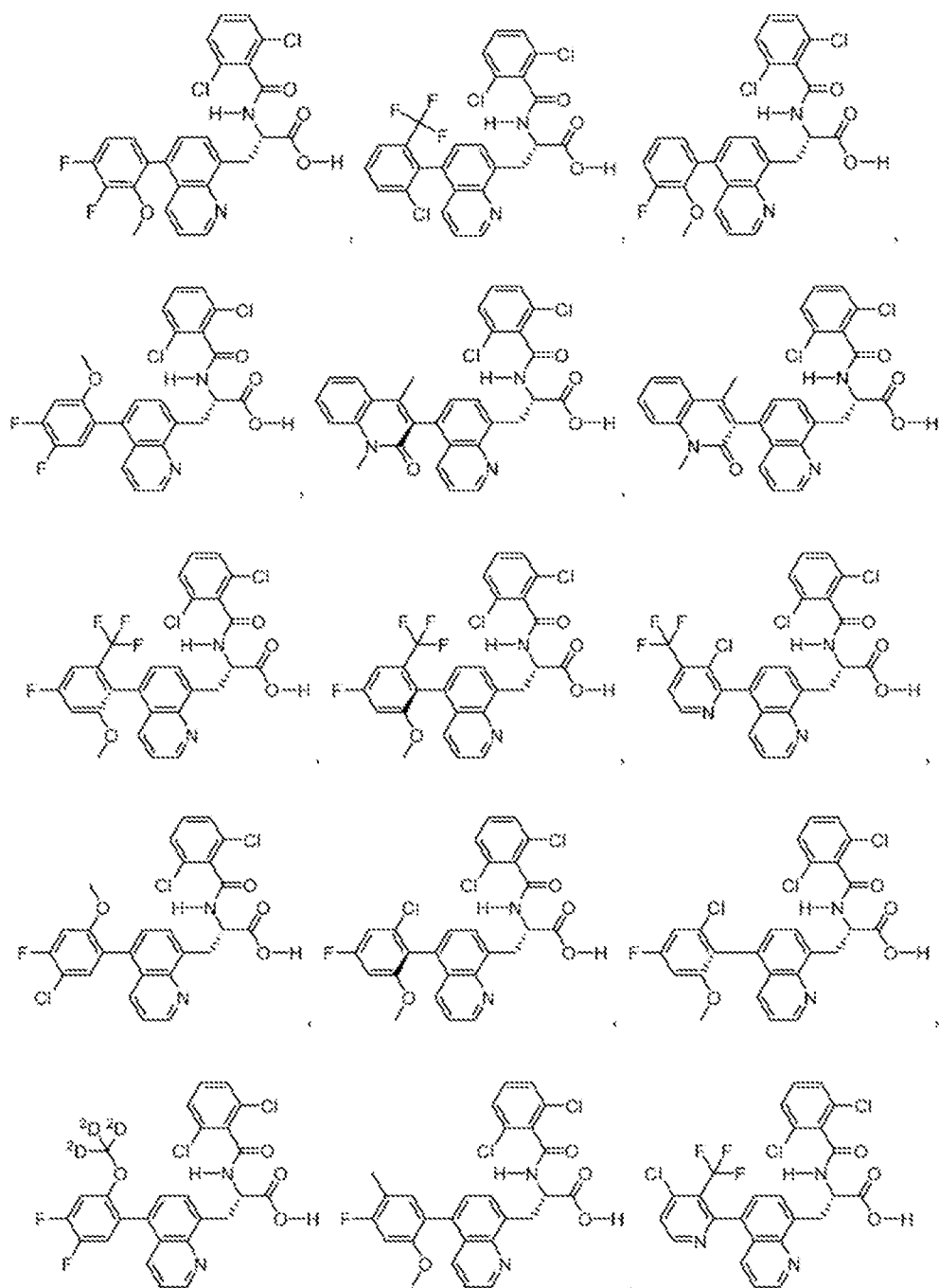
45

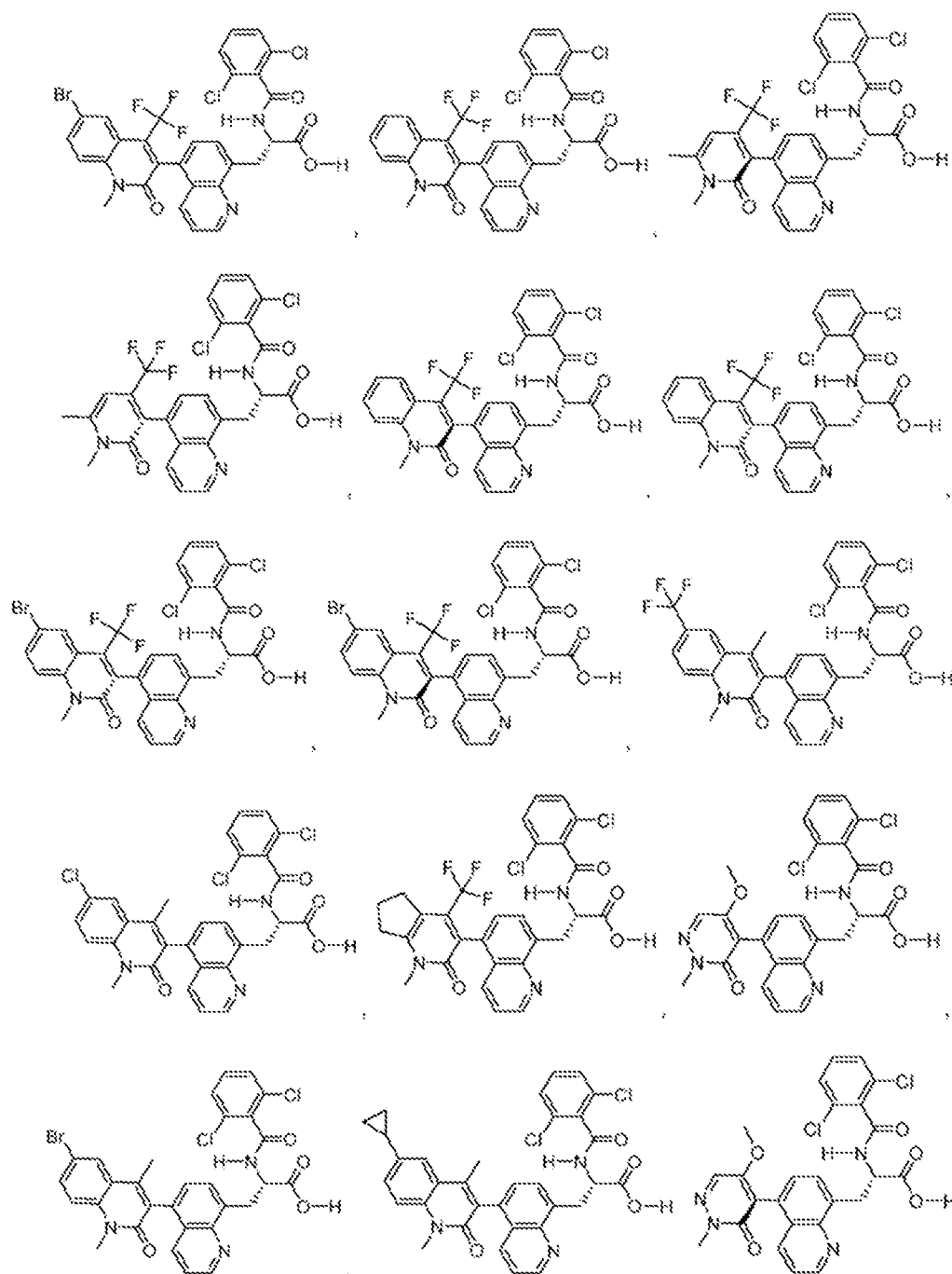
50

55

60

65





5

10

15

20

25

30

35

40

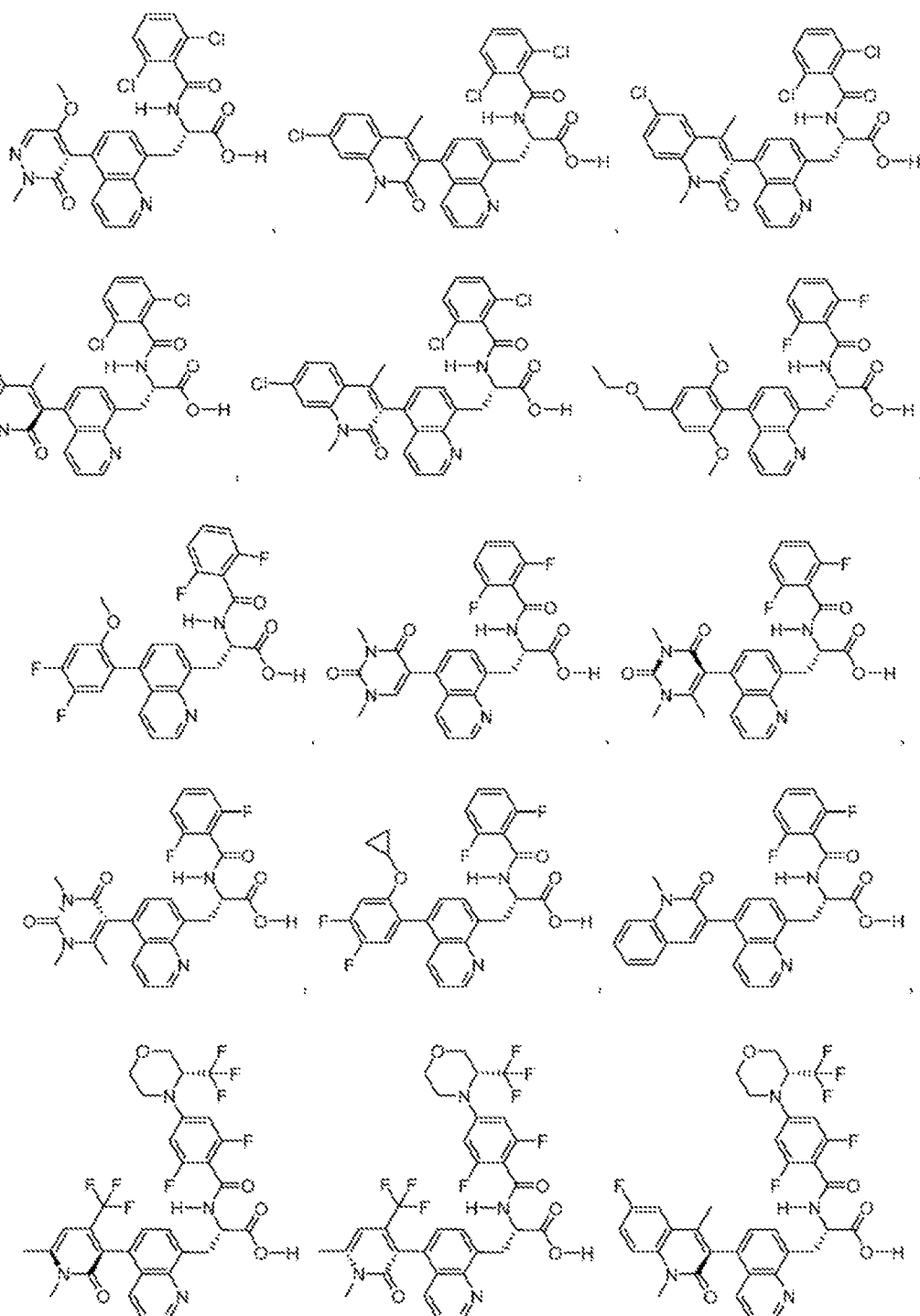
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

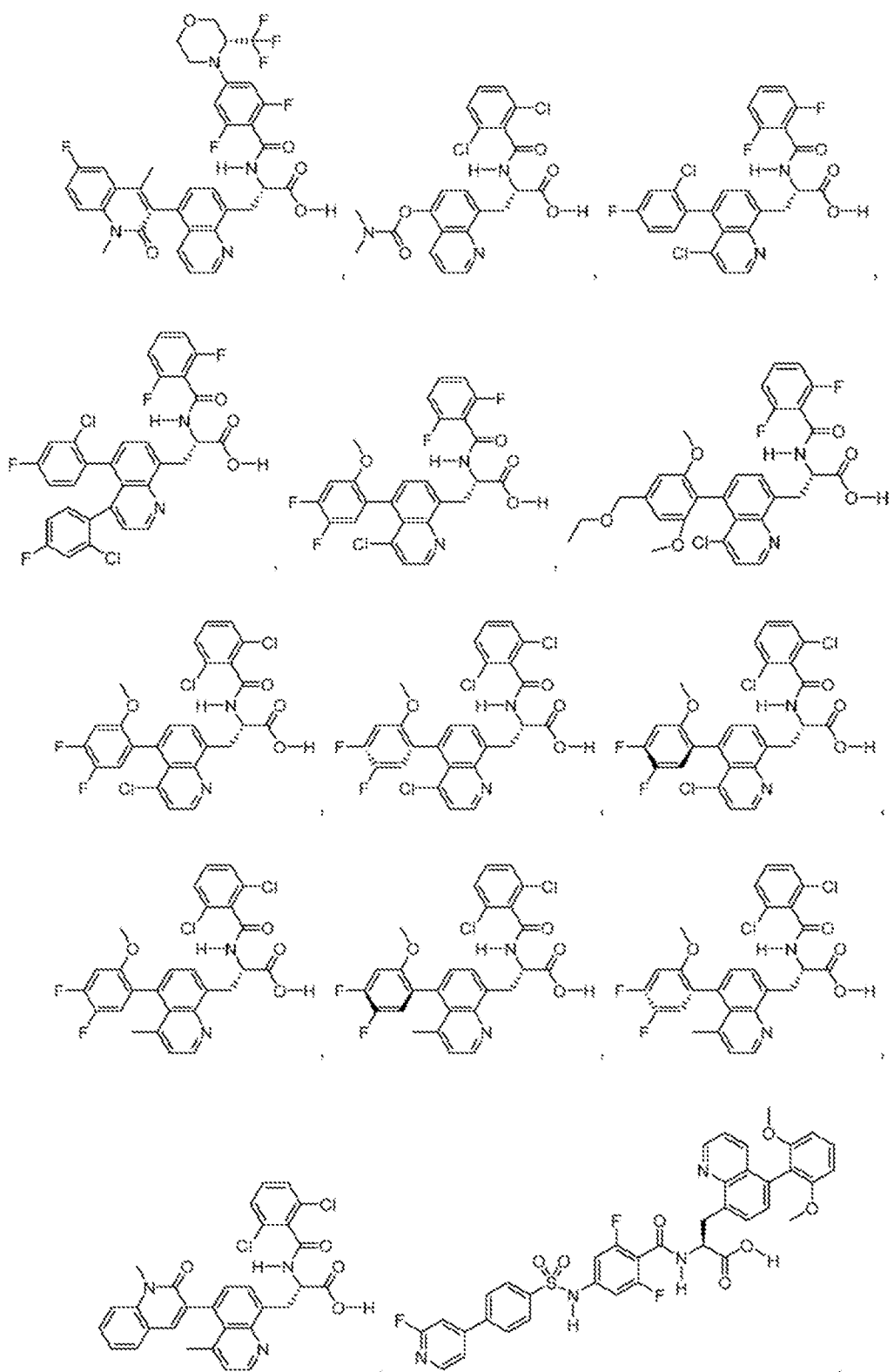
45

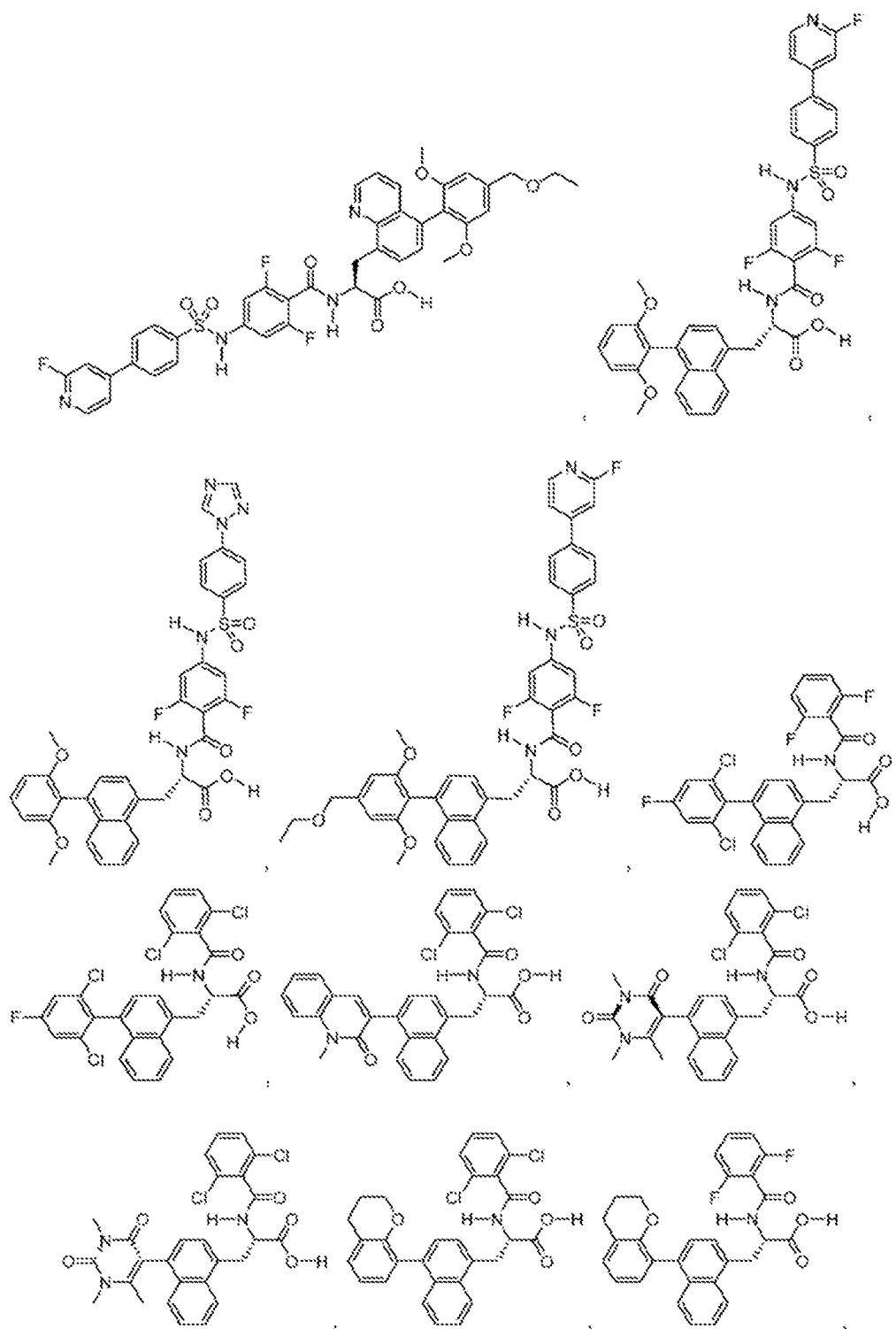
50

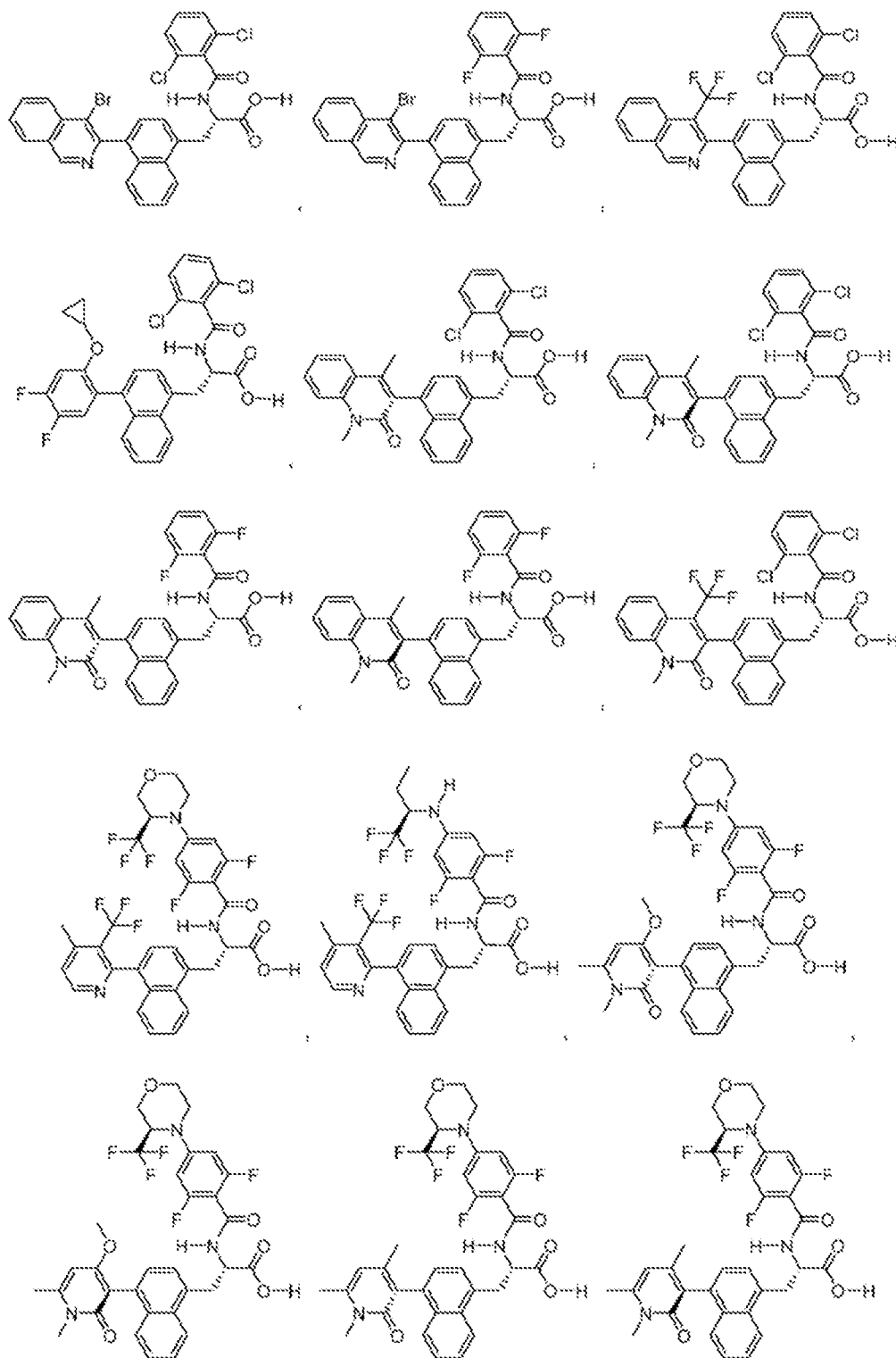
55

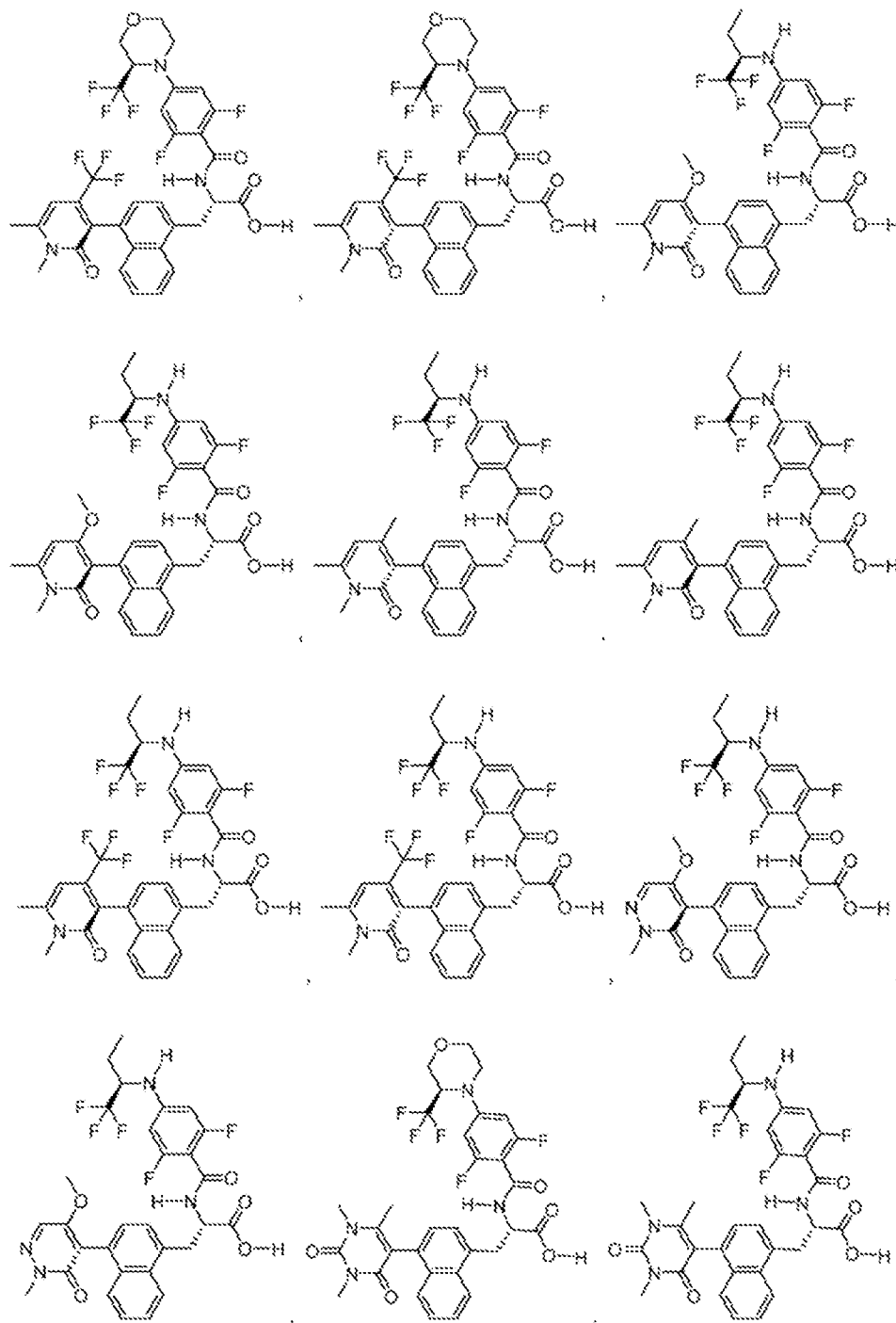
60

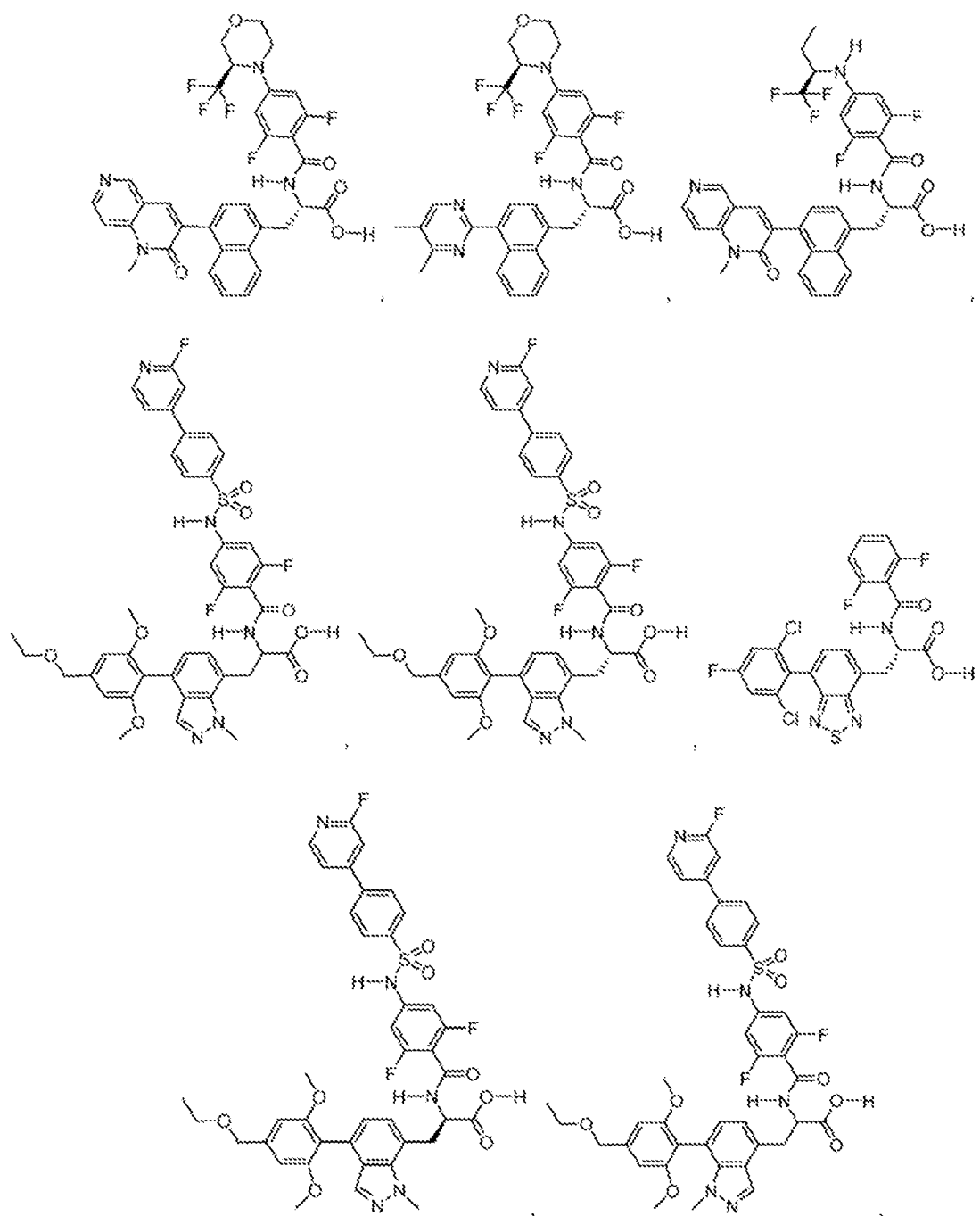
65

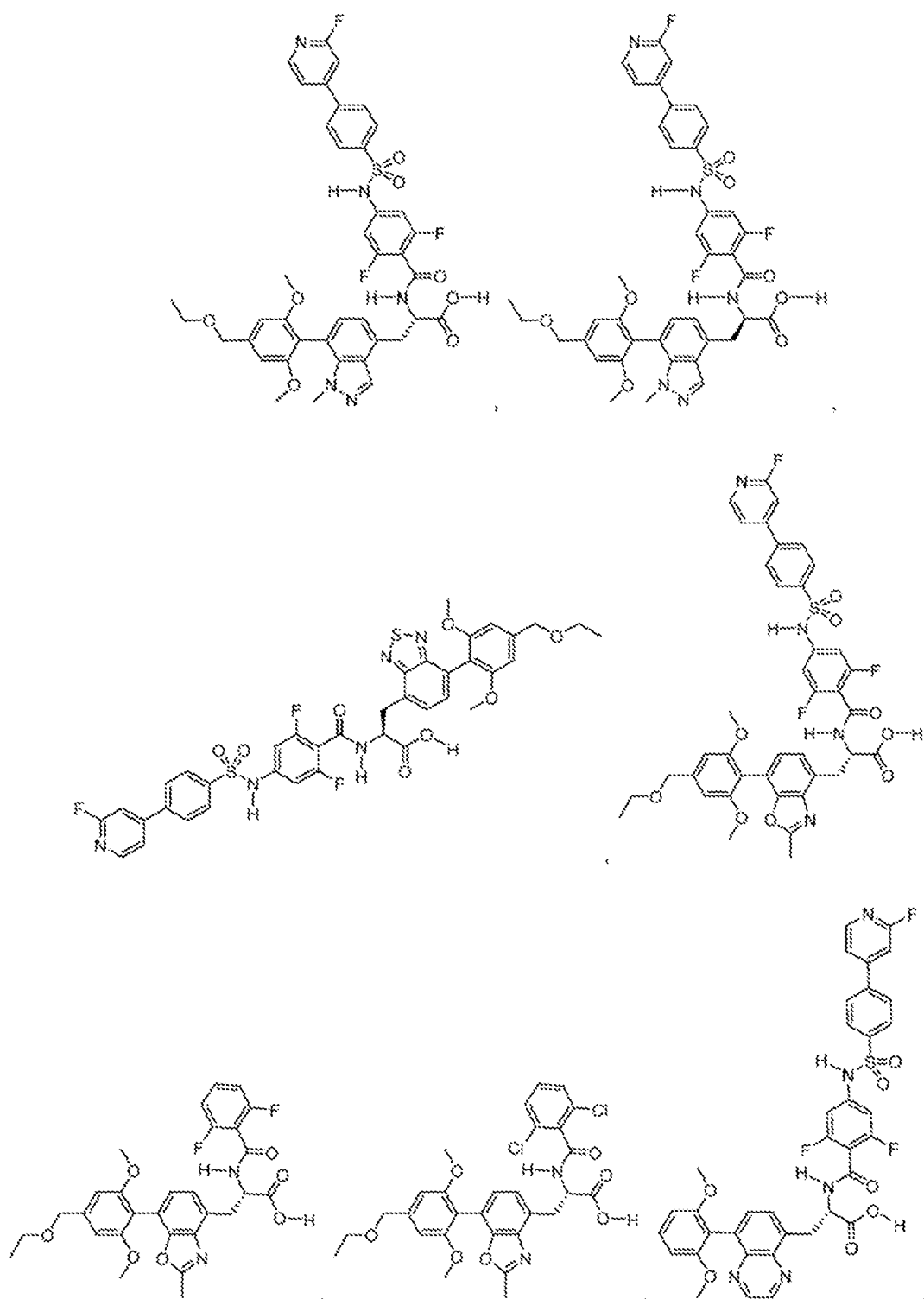


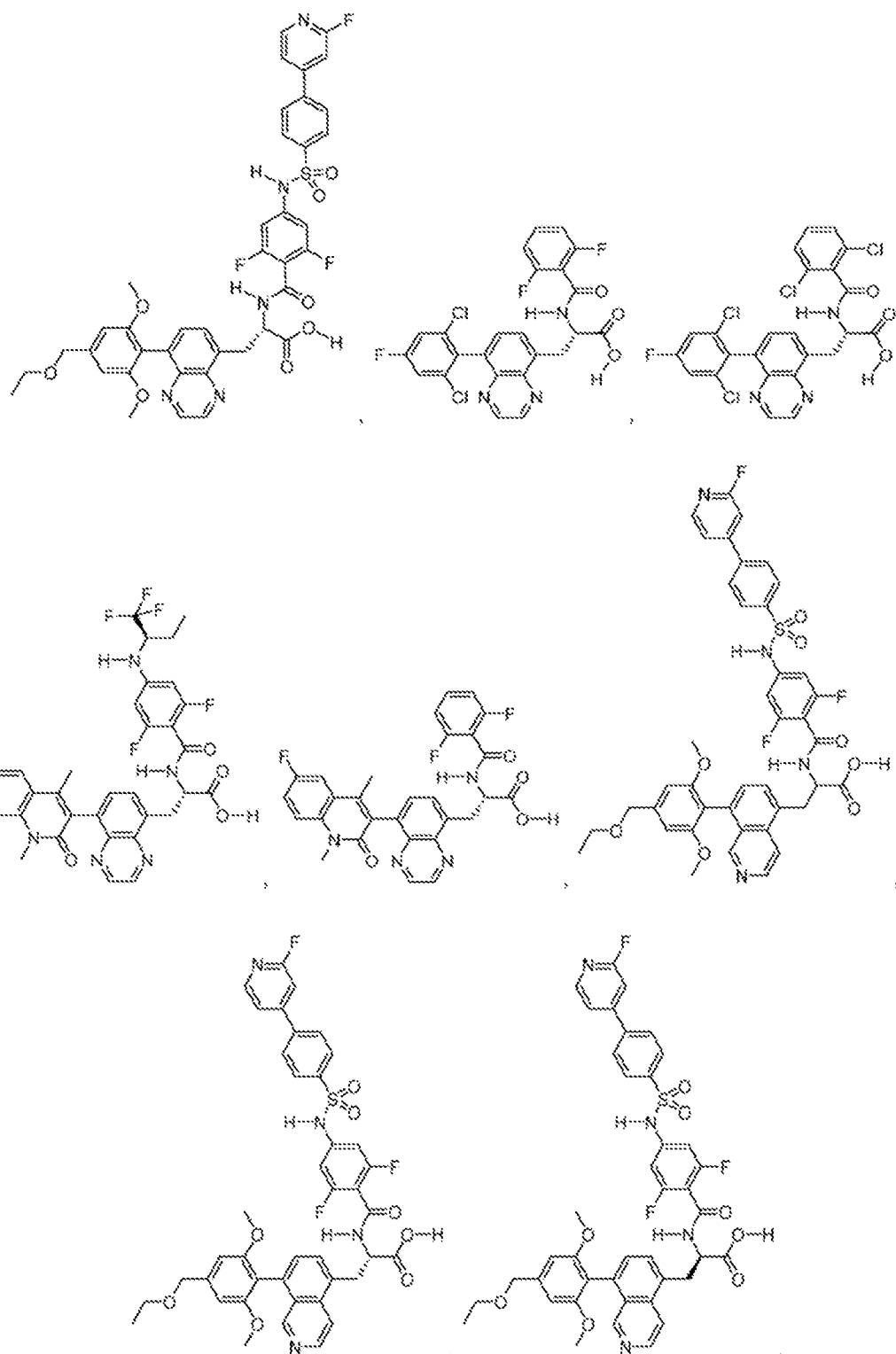


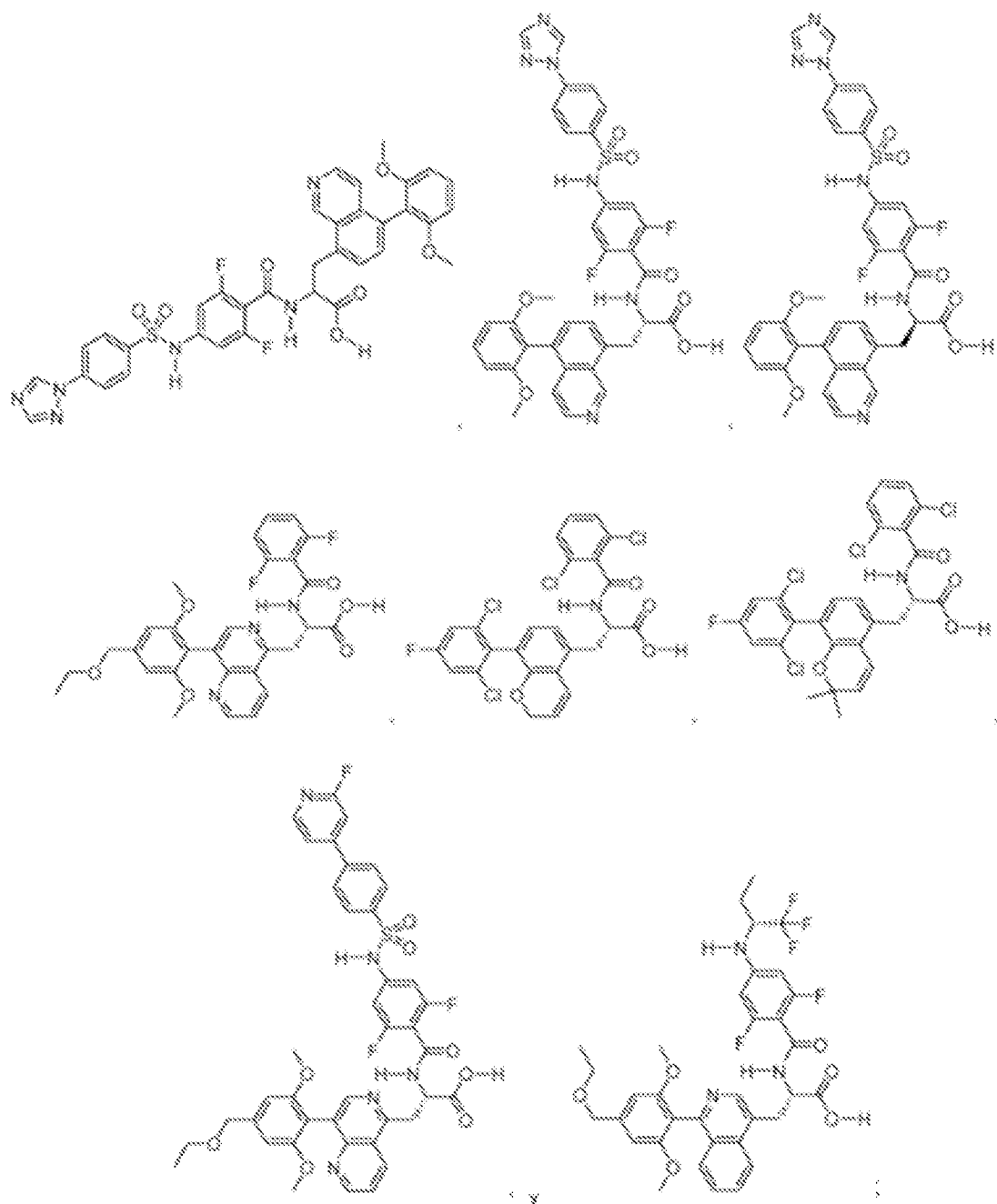




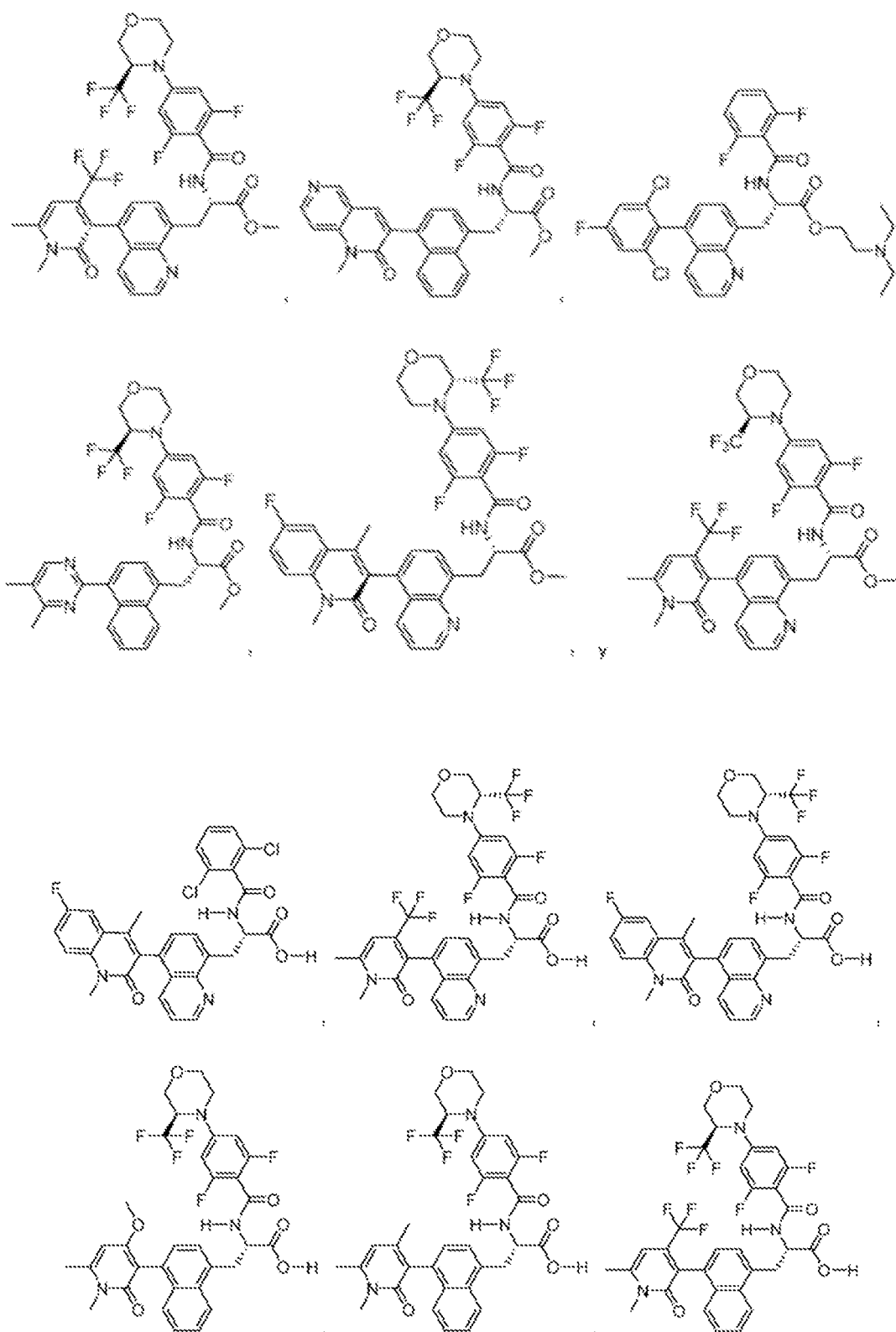




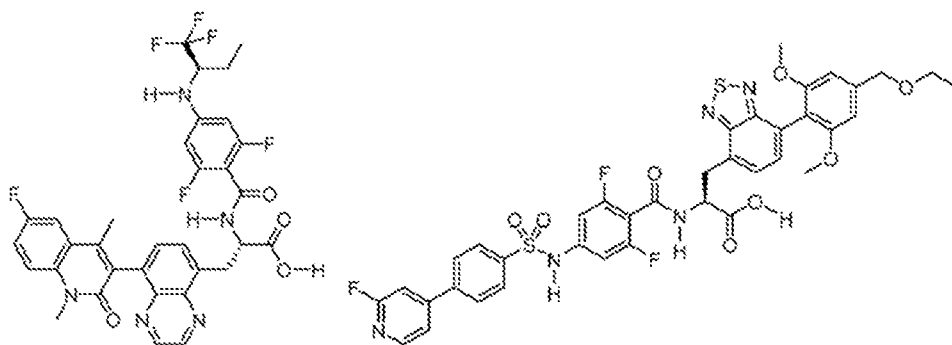
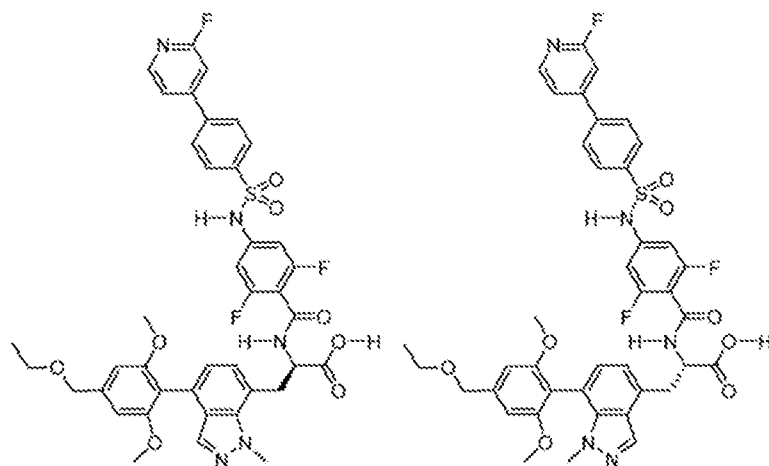
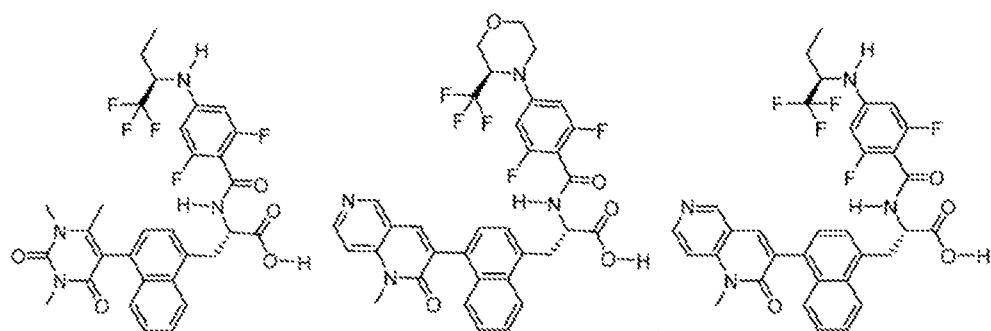
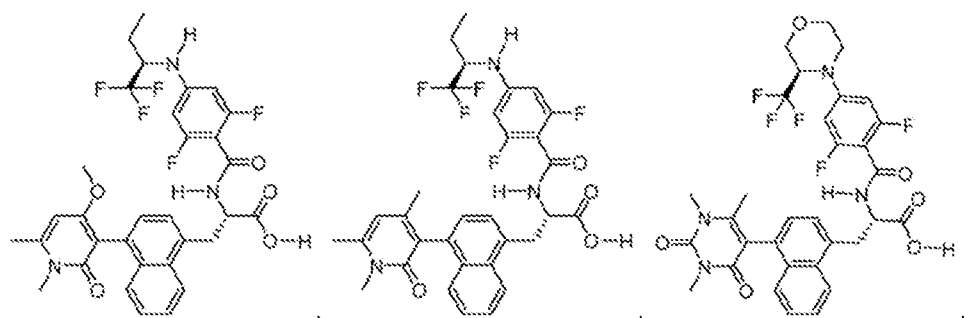


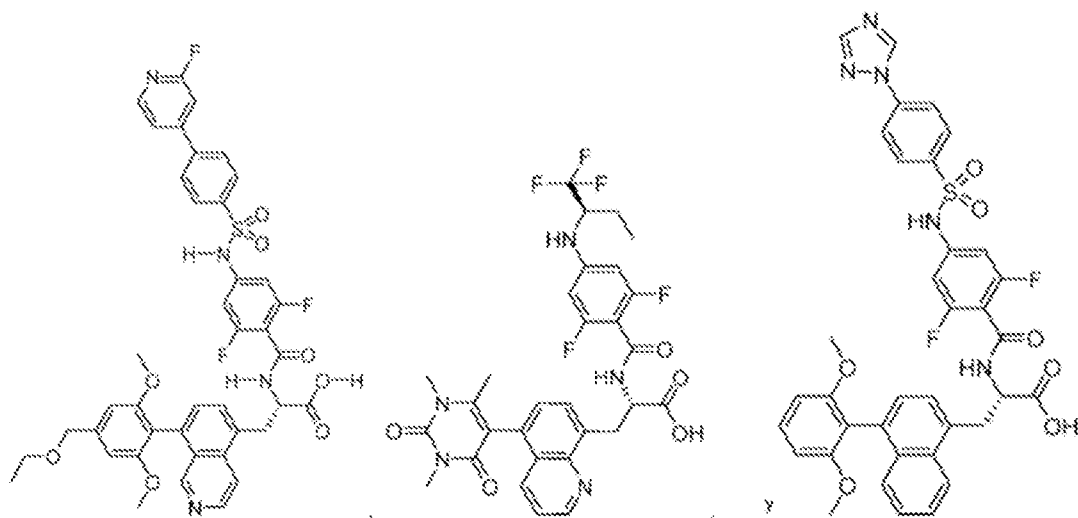


(B)



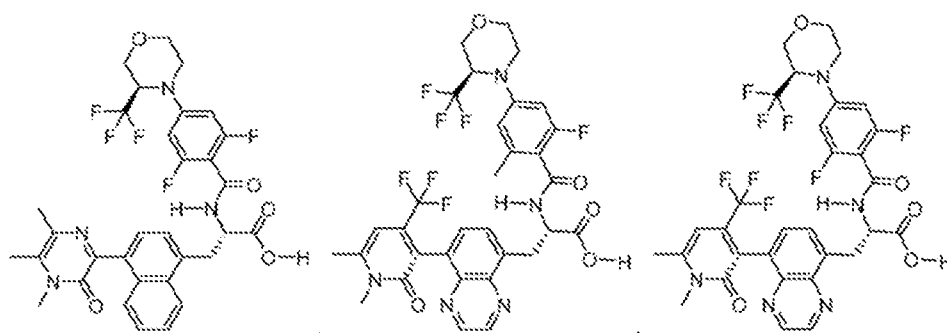
(C)



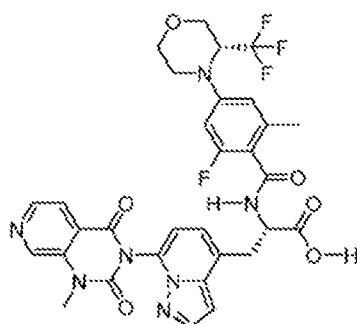


o

(D)



y



10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el al menos un agente terapéutico adicional es independientemente seleccionado entre inhibidores de la tirosina quinasa JAK, inhibidores del locus de progresión tumoral

2 (TPL2) e inhibidores de IRAK4 o en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina quinasa JAK y el inhibidor de la tirosina quinasa JAK es filgotinib.

5 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria.

10 14. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y colangitis esclerosante primaria (CEP).