(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 979 245**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/395	(2006.01)	***C07D 405/12***	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	***C07D 401/12***	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)		
C07D 245/04	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 491/08	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2018 PCT/CN2018/076957**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2018 WO18149419**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2018 E 18754727 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3583096**

(54) Título: **Antibióticos macrocíclicos de amplio espectro**

(30) Prioridad:

15.02.2017 WO PCT/CN2017/073575
19.05.2017 WO PCT/CN2017/085075

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2024

(73) Titular/es:

RQX PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
11099 N. Torrey Pines Road Suite 290
La Jolla, CA 92037, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

SMITH, PETER, ANDREW;
ROBERTS, TUCKER, CURRAN;
HIGUCHI, ROBERT, I.;
PARASELLI, PRASUNA;
KOEHLER, MICHAEL, F., T.;
SCHWARZ, JACOB, BRADLEY;
CRAWFORD, JAMES, JOHN;
LY, CUONG Q.;
HANAN,EMILY, J.;
HU, HUIYONG;
CHEN, YONGSHENG;
YU, ZHIYONG;
WINSHIP, PAUL COLIN MICHAEL;
MCCLEOD, CALUM y
BLENCH, TOBY

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Antibióticos macrocíclicos de amplio espectro

Antecedentes de la invención

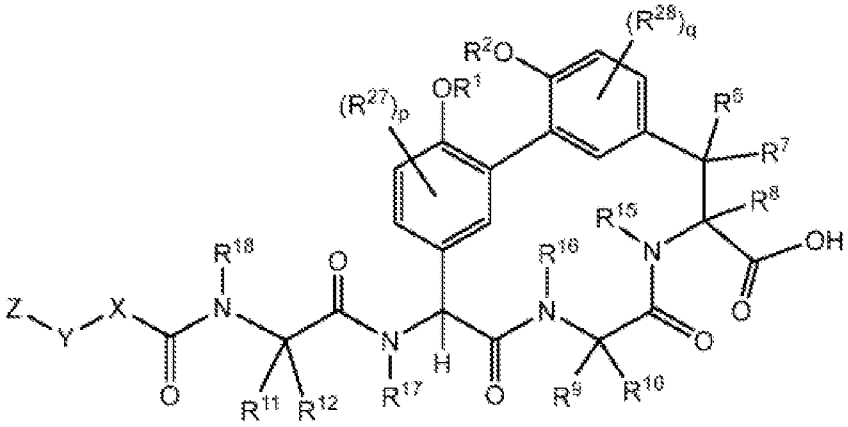
La resistencia a los antibióticos es un fenómeno grave y creciente en la medicina contemporánea y se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Por lo tanto, se necesitan clases de antibióticos de amplio espectro novedosas, especialmente las que se dirigen a mecanismos de acción novedosos, para tratar patógenos multirresistentes.

El documento WO2014/081886A1 desvela determinados compuestos macrocíclicos, algunos de los cuales tienen actividad antibacteriana de amplio espectro y que pueden actuar por inhibición de la peptidasa bacteriana señal (SpsB) de tipo (1).

Sumario de la invención

En el presente documento se describen compuestos macrocíclicos novedosos para el tratamiento de infecciones microbianas, tales como para el tratamiento de infecciones bacterianas. En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos macrocíclicos lipopeptídicos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona clases y subclases de compuestos químicos estructuralmente relacionados con la arilomicina para el tratamiento de infecciones bacterianas. En diversas realizaciones, los compuestos macrocíclicos actúan por inhibición de la peptidasa bacteriana señal (SpsB) de tipo (1), una proteína esencial en las bacterias. En algunas realizaciones, la peptidasa señal es una peptidasa señal gramnegativa. En algunas realizaciones, la peptidasa señal es LepB.

En un aspecto, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (V):



Fórmula (V);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -(heterocicloalquil) CH_2CH-CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-

$C(NH_2)=NH$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23} o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)$NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -S(O)z-alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, cuando se refiere a un valor numérico o intervalo, permite cierto grado de variabilidad en el valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10 % o dentro del 5 % de un valor indicado o de un límite indicado de un intervalo.

Todas las composiciones porcentuales se proporcionan en forma de porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa.

Todos los pesos moleculares promedio de los polímeros son pesos moleculares promedio en peso, a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, "individuo" (como en el sujeto del tratamiento) significa tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos; y animales que no son primates, por ejemplo, perros, gatos, ganado vacuno, caballos, ovejas y cabras. Los animales que no son mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

Los términos "enfermedad" o "trastorno" o "malestar" se usan indistintamente, y se usan para referirse a enfermedades o afecciones en donde una SPasa bacteriana desempeña una función en los mecanismos bioquímicos implicados en la enfermedad o malestar, de manera que puede conseguirse un efecto terapéuticamente beneficioso actuando sobre la enzima. "Actuar sobre" la SPasa puede incluir unirse a la SPasa y/o inhibir la bioactividad de una SPasa.

La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir una terapia para una persona que padece un trastorno, se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz para inhibir o actuar de otro modo sobre la SPasa en los tejidos del individuo en donde la SPasa implicada en el trastorno está activa, en donde dicha inhibición u otra acción se produce en una medida suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso.

"Prácticamente", como se usa el término en el presente documento, significa totalmente o casi totalmente; por ejemplo, una composición que está "prácticamente exenta" de un componente no tiene nada del componente o contiene una cantidad tan ínfima (traza) que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "sustancialmente puro" si sólo hay trazas insignificantes de impurezas presentes.

"Tratar" o "tratamiento", dentro del significado del presente documento, se refiere al alivio de síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o a la inhibición de la progresión o el empeoramiento de dichos síntomas, o a la prevención o la profilaxis de la enfermedad o trastorno, o a la curación de la enfermedad o trastorno. De manera similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados al trastorno o afección, o detiene o ralentiza la evolución o el empeoramiento adicionales de dichos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos descritos en el presente documento se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Por "químicamente factible" se entiende una disposición de enlaces o un compuesto en el que no se violan las reglas generalmente entendidas de la estructura orgánica; por ejemplo, una estructura dentro de una definición de una reivindicación que contuviese en determinadas situaciones un átomo de carbono pentavalente que no existiese en la naturaleza se entendería que no está dentro de la reivindicación. Las estructuras desveladas en el presente documento, en todas sus realizaciones, tienen por objeto incluir únicamente estructuras "químicamente viables", y cualquier estructura citada que no sea químicamente viable, por ejemplo, en una estructura mostrada con átomos o grupos variables, no tiene por objeto ser divulgada ni reivindicada en el presente documento.

Cuando se especifica que un sustituyente es un átomo o átomos de identidad especificada, "o un enlace", se hace referencia, cuando el sustituyente es "un enlace", a una configuración en la que los grupos inmediatamente adyacentes al sustituyente especificado están directamente conectados entre sí en una configuración de enlace químicamente factible.

Se prevén todas las formas quirales, diastereoméricas, y racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente una estereoquímica o forma isomérica particular. Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en todos o cada uno de los átomos asimétricos, como se desprende de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Ambas mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, pueden aislarse o sintetizarse de modo que estén sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, y todos ellos están dentro del alcance de la presente invención.

La inclusión de una forma isotópica de uno o más átomos en una molécula que es diferente de la distribución isotópica de origen natural del átomo en la naturaleza se denomina "forma marcada isotópicamente" de la molécula. Todas las formas isotópicas de los átomos se incluyen como opciones en la composición de cualquier molécula, a menos que se indique una forma isotópica específica de un átomo. Por ejemplo, cualquier átomo de hidrógeno o conjunto del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas del hidrógeno, es decir, protio (^{1}H), deuterio (^{2}H) o tritio (^{3}H) en cualquier combinación. De manera similar, cualquier átomo de carbono o conjunto del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de los carbonos, tales como ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C o ^{14}C, o cualquier átomo de nitrógeno o conjunto del mismo en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas del nitrógeno,

tales como ^{13}N, ^{14}N o ^{15}N. Una molécula puede incluir cualquier combinación de formas isotópicas en los átomos que componen la molécula, seleccionándose independientemente la forma isotópica de cada átomo que forma la molécula. En una muestra multimolecular de un compuesto, no todas las moléculas individuales tienen necesariamente la misma composición isotópica. Por ejemplo, una muestra de un compuesto puede incluir moléculas que contengan composiciones isotópicas diferentes, tal como en una muestra radiomarcada con tritio o ^{14}C en la que sólo una fracción del conjunto de moléculas que componen la muestra macroscópica contiene un átomo radiactivo. También se entiende que muchos elementos que no están enriquecidos isotópicamente de forma artificial son mezclas de formas isotópicas de origen natural, tales como ^{14}N y ^{15}N, ^{32}S y ^{34}S, etc. Una molécula como se cita en el presente documento incluye formas isotópicas de todos sus elementos constitutivos en cada posición de la molécula. Como se conoce bien en la técnica, los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse mediante los métodos habituales de síntesis química, excepto sustituyendo una molécula precursora marcada isotópicamente. Los isótopos, radiomarcados o estables, pueden obtenerse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como la generación por absorción de neutrones de un nucleido precursor en un reactor nuclear, por reacciones ciclotrónicas o por separación isotópica, tal como por espectrometría de masas. Las formas isotópicas se incorporan a los precursores según se requiera para su uso en cualquier vía de síntesis particular. Por ejemplo, ^{14}C y ^{3}H pueden prepararse usando neutrones generados en un reactor nuclear. Después de la transformación nuclear, ^{14}C y ^{3}H se incorporan en moléculas precursoras, seguido de tratamiento adicional en caso necesario.

La expresión "grupo protector de amino" o "protegido en N", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis y que pueden eliminarse posteriormente para revelar la amina. Se desvelan grupos protectores de amino utilizados habitualmente en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3.ª Edición, 1999). Los grupos protectores de amino incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos alcoxi o ariloxicarbonilo (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benzoiloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonil (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de amina también incluyen grupos protectores de amino cíclicos tales como ftaloílo y ditiosuccinimidilo, que incorporan el nitrógeno de amino en un heterociclo. Normalmente, los grupos protectores de amino incluyen formilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, Alloc, Teoc, bencilo, Fmoc, Boc y Cbz. Está dentro de la habilidad del experto habitual seleccionar y usar el grupo protector de amino adecuado para la tarea de síntesis en cuestión.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" o "protegido en O", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo OH contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis y que pueden eliminarse posteriormente para revelar la amina. Se desvelan grupos protectores de hidroxilo utilizados habitualmente en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3.ª Edición, 1999). Los grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benzoiloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonil (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Está dentro de la habilidad del experto habitual seleccionar y usar el grupo protector de hidroxilo adecuado para la tarea de síntesis en cuestión.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en el presente documento, en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo no de hidrógeno tal como, pero sin limitación, un halógeno (es decir, F, Cl, Br y I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquiloxi, grupos oxo(carbonil), grupos carboxilo incluyendo ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos

alquil y arilsulfuro, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que pueden unirse a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', $OC(O)N(R')_2$, CN, NO, NO_2, ONO_2, azido, CF_3, OCF_3, R', O (oxo), S (tiono), C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, $N(R')_2$, SR', SOR', SO_2R', $SO_2N(R')_2$, SO_3R', C(O)R', $C(O)C(O)R'$, $C(O)CH_2C(O)R'$, C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, $C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-2}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$, $N(R')N(R')C(O)R'$, $N(R')N(R')C(O)OR'$, $N(R')N(R')CON(R')_2$, $N(R')SO_2R'$, $N(R')SO_2N(R')_2$, $N(R')C(O)OR'$, $N(R')C(O)R'$, $N(R')C(S)R'$, $N(R')C(O)N(R')_2$, $N(R')C(S)N(R')_2$, N(COR')COR', N(OR')R', $C(=NH)N(R')_2$, C(O)N(OR')R' o C(=NOR')R', en donde R' puede ser hidrógeno o un resto a base de carbono, y en donde el resto a base de carbono puede estar a su vez sustituido adicionalmente.

Cuando un sustituyente es monovalente, tal como, por ejemplo, F o Cl, se une al átomo que sustituye mediante un enlace simple. Cuando un sustituyente es más que monovalente, tal como O, que es divalente, puede unirse al átomo que sustituye mediante más de un enlace, es decir, un sustituyente divalente se une mediante un doble enlace; por ejemplo, un C sustituido con O forma un grupo carbonilo, C=O, que también puede escribirse "CO", "C(O)" o "C(=O)", en donde el C y el O tienen un doble enlace. Cuando un átomo de carbono está sustituido con un grupo oxígeno con doble enlace (=O), el sustituyente oxígeno se denomina grupo "oxo". Cuando un sustituyente divalente tal como NR tiene un doble enlace con un átomo de carbono, el grupo C(=NR) resultante se denomina grupo "imino". Cuando un sustituyente divalente tal como S tiene un doble enlace con un átomo de carbono, el grupo C(=S) resultante se denomina grupo "tiocarbonilo".

Como alternativa, un sustituyente divalente tal como O, S, C(O), S(O) o $S(O)_2$ pueden estar conectados mediante dos enlaces simples a dos átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, O, un sustituyente divalente, puede unirse a cada uno de dos átomos de carbono adyacentes para proporcionar un grupo epóxido, o el O puede formar un grupo éter puente, denominado grupo "oxi", entre átomos de carbono adyacentes y no adyacentes, por ejemplo, uniendo con puente los carbonos 1,4 de un grupo ciclohexilo para formar un sistema [2.2.1]-oxabiciclo. Además, cualquier sustituyente puede unirse a un carbono u otro átomo mediante un enlazador, tal como $(CH_2)_n$ o $(CR'_2)_n$ en donde n es 1, 2, 3 o más, y cada R' se selecciona independientemente.

Los grupos C(O) y $S(O)_2$ pueden unirse a uno o dos heteroátomos, tales como nitrógeno, en lugar de a un átomo de carbono. Por ejemplo, cuando un grupo C(O) se une a un átomo de carbono y uno de nitrógeno, el grupo resultante se denomina "amida" o "carboxamida". Cuando un grupo C(O) se une a dos átomos de nitrógeno, el grupo funcional se denomina urea. Cuando un grupo $S(O)_2$ se une a un átomo de carbono y a uno de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfonamida". Cuando un grupo $S(O)_2$ se une a dos átomos de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfamato".

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo sustituidos, así como otros grupos sustituidos, también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o un heteroátomo tal como, pero sin limitación, oxígeno en los grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroxiiminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos.

Grupos de anillos sustituidos tales como los grupos cicloalquilos, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se reemplaza con un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alquenilo y alquinilo como se definen en el presente documento.

Por "sistema de anillos", como se usa el término en el presente documento, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden estar sustituidos con grupos no de anillo o con otros sistemas de anillos, o ambos, que pueden estar totalmente saturados, parcialmente insaturados, totalmente insaturados, o ser aromáticos, y cuando el sistema de anillos incluye más de un anillo individual, los anillos pueden estar condensados, unidos con puente o ser espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están condensados con un único átomo de carbono tetraédrico, como se conoce bien en la técnica.

En cuanto a cualquiera de los grupos descritos en el presente documento, que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea poco práctica estéricamente y/o no factible sintéticamente. Además, los compuestos de la presente materia objeto divulgada incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos descritos en el presente documento están presentes en grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otra instancia de sí mismo o de otro sustituyente que a su vez cite al primer sustituyente. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, puede haber presente un gran número en cualquier reivindicación dada. Un experto habitual en la técnica de la química médica y la química orgánica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto previsto. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas, tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P,

propiedades de aplicación, tales como la actividad frente a la diana prevista, y propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis.

Los sustituyentes recursivos son un aspecto previsto de la materia objeto divulgada. Un experto habitual en la técnica de la química médica y orgánica entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una reivindicación de la materia objeto divulgada, el número total debe determinarse como se ha expuesto anteriormente.

Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 1 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen aquellos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero sin limitación, los grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" abarca los grupos n-alquilo, isoalquilo y anteisoalquilo, así como otras formas de cadena ramificada de alquilo. Los grupos alquilo sustituido pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

El término "alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de uno a seis átomos de carbono a menos que se indique otra cosa, tales como metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "carbonilo" significa C=O.

Los términos "carboxi" y "hidroxicarbonilo" significan COOH.

Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo cíclicos tales como, pero sin limitación, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede tener de 3 a aproximadamente 8-12 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones, el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 4, 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitación, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitación, decalinilo y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos incluyen grupos cicloalquilo que pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación, grupos ciclohexilo 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- o 2,6-disustituidos o grupos norbornilo o cicloheptilo mono-, di- o trisustituidos, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno. El término "cicloalquenilo", solo o en combinación, indica un grupo alquenilo cíclico.

Los términos "carbocíclico", "carbociclilo," y "carbociclo" indican una estructura de anillo en donde los átomos del anillo son carbono, tal como un grupo cicloalquilo o un grupo arilo. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono de anillo es de 4, 5, 6, o 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico puede estar sustituido con tantos sustituyentes como N-1, en donde N es el tamaño del anillo carbocíclico, con, por ejemplo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, arilo, hidroxi, ciano, carboxi, heteroarilo, heterociclilo, nitro, tio, alcoxi y halógeno, u otros grupos enumerados anteriormente. Un anillo de carbociclilo puede ser un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo o un anillo de arilo. Un carbociclilo puede ser monocíclico o policíclico y, si es policíclico, cada anillo puede ser independientemente un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo o un anillo de arilo.

Los grupos (cicloalquil)alquilo, también indicados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un átomo de hidrógeno o carbono unido al grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquenilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, y cíclicos, como se ha definido anteriormente, excepto por que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación
vinilo, -CH=CH(CH_3), -CH=C(CH_3)$_2$, -C(CH_3)=CH_2, -C(CH_3)=CH(CH_3), -C(CH_2CH_3)=CH_2, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros.

Los grupos cicloalquenilo incluyen los grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre 2 carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, los grupos ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclohexadienilo. Los grupos cicloalquenilo pueden tener aproximadamente 3 a 8-12 miembros de anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono de anillo varía de 3 a 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitación, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitación, decalinilo y similares, a condición de que incluyan al menos un doble enlace dentro de un anillo. Los grupos cicloalquenilo también incluyen

anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente.

Los grupos (cicloalquenil)alquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un átomo de hidrógeno o carbono unido al grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquinilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto por que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -C=CH, -C≡C(CH_3), -C=C(CH_2CH_3), -CH_2C≡CH, -CH_2C≡C(CH_3), y -CH_2C≡C(CH_2CH_3) entre otros.

El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo estable de cadena lineal o ramificada que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos pueden colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que está unido, así como unido al átomo de carbono más distal del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen:
-O-CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2CH_2-OH, -CH_2-CH_2-NH-CH_3, -CH_2-S-CH_2-CH_3, -CH_2CH_2-S(=O)-C H_3 y -CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3. Pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos, tal como, por ejemplo, -CH_2-NH-OCH_3 o -CH_2-CH_2-S-S-CH_3.

Un anillo de "heterocicloalquilo" es un anillo de cicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo. Un anillo de heterocicloalquilo también puede denominarse "heterociclilo", que se describe a continuación.

El término "heteroalquenilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada monoinsaturado o diinsaturado que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Pueden colocarse hasta dos heteroátomos consecutivamente. Los ejemplos incluyen -CH=CH-O-CH_3, -CH=CH-CH_2-OH, -CH_2-CH=N-OCH_3, -CH=CH-N(CH_3)-CH_3, -CH_2-CH=CH-CH_2-SH y -CH=CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos en el anillo. Por lo tanto, los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos fenilo, azulenilo, heptalenilo, bifenilo, indacenilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftacenilo, crisenilo, bifenilenilo, antracenilo y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono en las partes del anillo de los grupos. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, como se ha definido anteriormente. Los grupos arilo sustituidos representativos incluyen grupos cicloalquilo que pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación, grupos fenilo 2, 3, 4, 5 o 6-sustituidos o naftilo 2-8 sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos de carbono o no carbonados tales como aquellos enumerados anteriormente.

Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un hidrógeno o enlace de carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo. Los grupos aralquenilo son grupos alquenilo como se ha definido anteriormente en los que un hidrógeno o enlace de carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos heterociclilo o el término "heterociclilo" incluyen compuestos de anillo aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitación, N, O y S. Por lo tanto, un heterociclilo puede ser un heterocicloalquilo, o un heteroarilo, o si es policíclico, cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a aproximadamente 20 miembros de anillo, mientras que otros de dichos grupos tienen de 3 a aproximadamente 15 miembros de anillo. Un grupo heterociclilo designado como heterociclilo C_2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Análogamente, un heterociclilo C_4 puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suman para igualar el número total de átomos de anillo. Un anillo de heterociclilo también puede incluir uno o más dobles enlaces. Un anillo de heteroarilo es una realización de un grupo heterociclilo. La expresión "grupo heterociclilo" incluye especies de anillos condensados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos condensados. Por ejemplo, un anillo de dioxolanlanilo y un sistema de anillos de benzodioxolanilo (sistema de anillos de metilenodioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo comprendidos en el significado del presente documento. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tales como, pero sin limitación, quinuclidilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos como se ha analizado anteriormente. Los grupos

heterociclilo incluyen, pero sin limitación, grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitación, los grupos piperidinilo o quinolinilo, que están 2, 3, 4, 5 o 6-sustituidos, o disustituidos con grupos tales como aquellos enumerados anteriormente.

Los grupos heteroarilo son compuestos de anillo aromático que contienen 5 o más miembros de anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitación, N, O y S; por ejemplo, los anillos de heteroarilo pueden tener de 5 a aproximadamente 8-12 miembros de anillo. Un grupo heteroarilo es una diversidad de un grupo heterociclilo que posee una estructura electrónica aromática. Un grupo heteroarilo designado como heteroarilo C_2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Análogamente, un heteroarilo C_4 puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suman para igualar el número total de átomos de anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con grupos como se ha analizado anteriormente. Los grupos heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos tales como los enumerados anteriormente.

Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antracenilo (1-antracenilo, 2-antracenilo, 3-antracenilo), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzohidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzoimidazolilo (1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo, 6-benzoimidazolilo, 7-benzoimidazolilo, 8-benzoimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo) y similares.

Los grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un hidrógeno o enlace de carbono de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente se reemplaza por un enlace a un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero sin limitación, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se han definido anteriormente en los que un hidrógeno o enlace de carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, pero sin limitación, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, pero sin limitación, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. Un grupo alcoxi puede incluir de uno a aproximadamente 12-20 átomos de carbono unidos al átomo de oxígeno, y además puede incluir enlaces dobles o triples, y también puede incluir heteroátomos. Por ejemplo, un grupo aliloxi es un grupo alcoxi en el sentido que tiene

en el presente documento. Un grupo metoxietoxi es también un grupo alcoxi en el sentido que tiene en el presente documento, como lo es un grupo metilendioxi en un contexto en el que dos átomos adyacentes de una estructura están sustituidos con el mismo.

El término "tioalcoxi" se refiere a un grupo alquilo definido anteriormente unido a la molécula precursora a través de un átomo de azufre.

El término "glicosiloxi" se refiere a un glucósido unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxicarbonilo" representa un grupo éster; es decir, un grupo alcoxi, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno" o "haluro", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo.

Un grupo "haloalquilo" incluye grupos monohaloalquilo, grupos poli-haloalquilo en donde todos los átomos de halo pueden ser iguales o diferentes, y grupos per-haloalquilo, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, tales como fluoro. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 1,1-dicloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropilo, perfluorobutilo, y similares.

Un grupo "haloalcoxi" incluye grupos monohaloalcoxi, grupos poli-haloalcoxi en donde todos los átomos de halo pueden ser iguales o diferentes, y grupos per-haloalcoxi, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, tales como fluoro. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropoxi, perfluorobutoxi y similares.

La expresión "perfluoroalquilo (C_x-C_y)", en donde x < y, un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquilo (C_1-C_6), se prefiere más -perfluoroalquilo (C_1-C_3), se prefiere mucho más -CF_3.

La expresión "perfluoroalquileno (C_x-C_y)", en donde x < y, un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Se prefiere -perfluoroalquileno (C_1-C_6), se prefiere más -perfluoroalquileno (C_1-C_3), se prefiere mucho más -CF_2-.

Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren a, respectivamente, un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno del resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

Un grupo "acilo", como se usa el término en el presente documento, se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en donde el grupo está unido mediante el átomo de carbono de carbonilo. El átomo de carbono carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquil cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similares. En el caso especial en donde el átomo de carbono de carbonilo está unido a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo, como el término se define en el presente documento. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir enlaces dobles o triples en el sentido del presente documento. Un grupo acriloílo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también incluye heteroátomos con el significado del presente documento. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo en el sentido del presente documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinnamoílo y acriloil y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina un grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula $N(grupo)_3$ en donde cada grupo puede ser independientemente H o no H, tal como alquilo, arilo y similares. Las aminas incluyen, pero sin limitación, R-NHz, por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; RzNH en donde cada R se selecciona independientemente, tales como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterociclilaminas y similares; R_3N en donde cada R selecciona independientemente, tales como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas y similares. El término "amina" también incluye iones amonio como se usa en el presente documento.

Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma -NH_2, -NHR, -NR_2, -NR_3^+, en donde cada R se selecciona independientemente, y formas protonadas de cada uno, excepto -NR_3^+, que no puede protonarse. En consecuencia, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino se puede considerar una amina. Un "grupo amino" en el presente documento puede ser un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario. Un grupo "alquilamino" incluye un grupo monoalquilamino, dialquilamino y trialquilamino.

Un ion "amonio" incluye el ion amonio sin sustituir NH_4^+, pero a menos que se especifique otra cosa, también incluye

cualesquiera formas protonadas o cuaternizadas de aminas. Por lo tanto, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son los dos iones de amonio y aminas, en el sentido del presente documento.

El término "amida" (o "amido") incluye grupos C-amida y N-amida, es decir, grupos -C(O)NR_2, y -NRC(O)R, respectivamente. Los grupos amida incluyen, pero sin limitación, grupos carboxamida primarios (-C(O)NH_2) y grupos formamida (-NHC(O)H). Un grupo "carboxamido" o "aminocarbonilo" es un grupo de la fórmula C(O)NR_2, en donde R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

El término "azido" se refiere a un grupo N_3. Una "azida" puede ser una azida orgánica o puede ser una sal del anión azida (N_3^-). El término "nitro" se refiere a un grupo NO_2 unido a un resto orgánico. El término "nitroso" se refiere a un grupo NO unido a un resto orgánico. El término nitrato se refiere a un grupo ONO_2 unido a un resto orgánico o a una sal del anión nitrato (NO_3^-).

El término "uretano" ("carbamoílo" or "carbamilo") incluye los grupos N y O-uretano, es decir, los grupos -NRC(O)OR y -OC(O)NR_2, respectivamente.

El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S-sulfonamida y N-sulfonamida, es decir, grupos -SO_2NR_2 y -$NRSO_2R$, respectivamente. Por lo tanto, los grupos sulfonamida incluyen, pero sin limitación, grupos sulfamoílo (-SO_2NH_2). Se entiende que una estructura organoazufrada representada por la fórmula -S(O)(NR)- se refiere a una sulfoximina, en donde tanto el átomo de oxígeno como el de nitrógeno están unidos al átomo de azufre, que también está unido a dos átomos de carbono.

El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de fórmula -C(NR)NR_2. Normalmente, un grupo amidino es -C(NH)NH_2.

El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de fórmula -NRC(NR)NR_2. Normalmente, un grupo guanidino es -NHC(NH)NH_2.

El término "anillo derivado de un azúcar" se refiere a un compuesto que forma un anillo eliminando los átomos de hidrógeno de dos grupos hidroxilo de cualquier azúcar.

Una "sal", como es bien sabido en la técnica, incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes de metales, por ejemplo, sodio, potasio y similares; con sales de amonio tales como NH_4^+ o los cationes de diversas aminas, incluyendo sales de tetraalquilamonio tales como tetrametilamonio, u otros cationes tales como trimetilsulfonio, y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ion que se ha autorizado para consumo humano y por lo general no es tóxica, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "ion híbrido" es una sal interna tal como la que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno que forma un anión y el otro que forma un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, aminoácidos tales como glicina pueden existir en forma de ion híbrido. Un "ion híbrido" es una sal dentro del significado del presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden adoptar la forma de sales. El término "sales" abarca las sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos descritos en el presente documento. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden tener propiedades tales como una elevada cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente divulgación, tal como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la presente divulgación.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánicos o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos incluyen el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreo y metales de transición, tales como, por ejemplo, calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas fabricadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, *N*,*N*'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente no aceptables incluyen

sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente no aceptables generalmente no son útiles como medicamentos, dichas sales pueden ser útiles, por ejemplo, como intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), por ejemplo, en su purificación mediante recristalización. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base adecuados con el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o base orgánicas o inorgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit *et al*., *Salt Selection for Basic Drugs* (1986), *Int J. Pharm*., 33, 201-217, incorporado por referencia en el presente documento.

Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, tal como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Como se usa el término en el presente documento, un "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución acuosa, que aunque puede estar hidratado, no es un hidrato como se usa el término en el presente documento.

Un "solvato" tiene una composición similar excepto por que un disolvente distinto del agua reemplaza el agua. Por ejemplo, metanol o etanol puede formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Como se usa el término en el presente documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, que aunque puede estar solvatado, no es un solvato como se usa el término en el presente documento.

Un "profármaco", como es bien sabido en la técnica, es una sustancia que puede administrarse a un paciente y que se transforma *in vivo* por la acción de sustancias bioquímicas en el organismo del paciente, tales como enzimas, en el principio activo farmacéutico. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácidos carboxílicos, que pueden hidrolizarse mediante las esterasas endógenas que se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos. Los ejemplos adicionales de profármacos incluyen ésteres de boronato que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas para producir el ácido borónico correspondiente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, cuando se describen características o aspectos de la presente divulgación en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que los compuestos descritos en el presente documento también se describen en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro se describen en su totalidad. Además, cuando se describen características o aspectos de la presente divulgación en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la presente divulgación también se describe de este modo en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos de Markush. Por lo tanto, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo se describen en su totalidad.

Si el valor de una variable es necesariamente un número entero, por ejemplo, el número de átomos de carbono de un grupo alquilo o el número de sustituyentes de un anillo, se describe en forma de un intervalo, por ejemplo, 0-4, lo que significa que el valor puede ser cualquier número entero entre 0 y 4, ambos inclusive, es decir, 0, 1, 2, 3 o 4.

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tales como se usan en los métodos de la invención, puede ser cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

En diversas realizaciones, se proporciona un compuesto como se muestra en cualquiera de los Ejemplos, o entre los compuestos de ejemplo.

Pueden aplicarse condiciones a cualquiera de las categorías o realizaciones divulgadas en donde una o más de las otras realizaciones o especies divulgadas anteriormente pueden excluirse de dichas categorías o realizaciones.

La presente divulgación abarca además compuestos aislados de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc). La expresión "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una mezcla de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), en donde el compuesto aislado se ha separado de los reactivos utilizados, y/o de los subproductos formados, en la síntesis del compuesto o compuestos. "Aislado" no significa que la preparación sea técnicamente pura (homogénea), pero es suficientemente pura para componerla en una forma en la que pueda usarse terapéuticamente. Preferentemente, un "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una mezcla de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), que contenga el compuesto o la mezcla de

compuestos mencionados de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en una cantidad de al menos el 10 por ciento en peso del peso total. Preferentemente, la preparación contiene el compuesto o la mezcla de compuestos mencionados en una cantidad de al menos el 50 por ciento en peso del peso total; más preferentemente al menos el 80 por ciento en peso del peso total; y mucho más preferentemente al menos el 90 por ciento, al menos el 95 por ciento o al menos el 98 por ciento en peso del peso total de la preparación.

Los compuestos descritos en el presente documento y los intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción y purificarse mediante técnicas convencionales tales como filtración, extracción líquido-líquido, extracción en fase sólida, destilación, recristalización o cromatografía, incluyendo la cromatografía en columna ultrarrápida o HPLC.

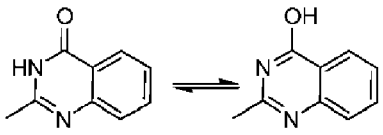
Isomería y tautomería en los compuestos descritos en el presente documento

Tautomería

Dentro de la presente divulgación ha de entenderse que un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal del mismo, puede presentar el fenómeno de tautomería por el que dos compuestos químicos que son capaces de interconvertirse fácilmente mediante el intercambio de un átomo de hidrógeno entre dos átomos, a cualquiera de ellos, forma un enlace covalente. Puesto que los compuestos tautoméricos existen en equilibrio móvil entre sí, pueden considerarse formas isoméricas diferentes del mismo compuesto. Ha de entenderse que los dibujos de las fórmulas de la presente memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas. Sin embargo, también ha de entenderse que la presente divulgación abarca cualquier forma tautomérica, y no ha de limitarse meramente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas. Las fórmulas dibujadas en la presente memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas y ha de entenderse que la memoria descriptiva abarca todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos dibujados y no sólo aquellas formas que ha sido conveniente mostrar gráficamente en el presente documento. Por ejemplo, un grupo pirazolilo unido como indica la línea ondulada puede presentar tautomería. Aunque ambos sustituyentes se denominarían grupo 4-pirazolilo, es evidente que un átomo de nitrógeno diferente lleva el átomo de hidrógeno en cada estructura.



Dicha tautomería también puede producirse con pirazoles sustituidos tales como 3-metil, 5-metil o 3,5-dimetilpirazoles, y similares. Otro ejemplo de tautomería es la tautomería amido-imido (lactama-láctima cuando es cíclica), tal como se observa en compuestos heterocíclicos que llevan un átomo de oxígeno adyacente a un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, el equilibrio:



es un ejemplo de tautomería. En consecuencia, una estructura representada en el presente documento como un tautómero pretende incluir también al otro tautómero.

Isomería óptica

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente divulgación contengan uno o más centros quirales, los compuestos pueden existir y aislarse como formas enantioméricas o diastereoméricas puras o en forma de mezclas racémicas. Por lo tanto, la presente divulgación incluye todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos de los compuestos descritos en el presente documento.

Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Los enantiómeros individuales se diseñan de acuerdo con el sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. La prioridad de los sustituyentes se establece basándose en los pesos atómicos, teniendo un mayor peso atómico, determinado mediante el procedimiento sistemático, un mayor orden de prioridad. Una vez que ha determinado el orden de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de forma que el grupo con el orden inferior apunta en el sentido opuesto al observador. Después, si el orden descendiente del resto de los grupos se realiza en sentido horario, la molécula se designa (*R*) y si el orden descendente de los demás grupos procede en sentido contrario a las agujas del reloj, la molécula se designa (*S*). En el ejemplo a continuación, el orden *Cahn-Ingold-Prelog* es A > B > C > D. El átomo de ordenación inferior, D se orienta en sentido opuesto al observador.



configuración (R) configuración (S)

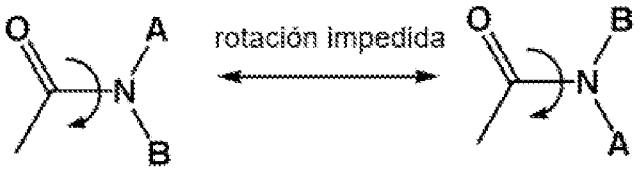
La presente divulgación pretende abarcar los diastereómeros así como sus formas diastereoméricamente y enantioméricamente puras, racémicas y resueltas, y sales de los mismos. Los pares diastereoméricos pueden resolverse mediante técnicas de separación conocidas, incluyendo cromatografía en fase normal e inversa, y cristalización.

"Isómero óptico aislado" significa un compuesto que está sustancialmente purificado del isómero o isómeros ópticos correspondientes de la misma fórmula. Preferentemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente un 80 %, más preferentemente al menos un 90 % puro, incluso más preferentemente al menos un 98 % puro, mucho más preferentemente al menos aproximadamente un 99 % puro, en peso.

Los isómeros ópticos aislados pueden purificarse a partir de mezclas racémicas mediante técnicas de separación quirales bien conocidas. De acuerdo con un método de este tipo, una mezcla racémica de un compuesto descrito en el presente documento, o un intermediario quiral del mismo, se separa en isómeros ópticos puros en un 99 % en peso mediante HPLC usando una columna quiral adecuada, tales como un miembro de la serie de la familia de columnas DAICEL® CHIRALPAK® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se hace funcionar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

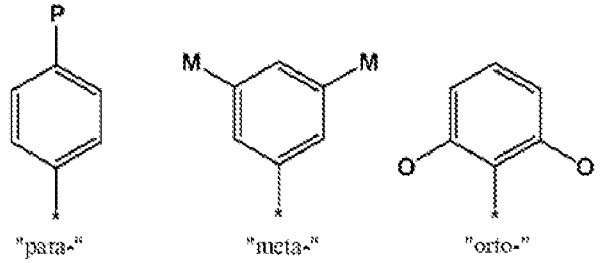
Isomería rotacional

Se entiende que, debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia que conduce a cierto carácter de doble enlace al enlace C-N) de rotación restringida alrededor del enlace amida (como se ilustra a continuación) es posible observar las especies de rotámeros separadas e incluso, en algunas circunstancias, aislar dichas especies (véase a continuación). Se entiende además que determinados elementos estructurales, incluyendo el impedimento estérico o los sustituyentes del nitrógeno amida, pueden potenciar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto pueda aislarse, y existir de forma indefinida, en forma de un rotámero estable individual. Por lo tanto, la presente divulgación incluye cualquier posible rotámero estable de fórmula (I) que sea biológicamente activo en el tratamiento del cáncer u otras patologías proliferativas.



Regioisomería

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen una disposición espacial particular de los sustituyentes en los anillos aromáticos, relativa a la relación entre la estructura y la actividad demostrada por la clase de compuestos. Frecuentemente, dicha disposición de sustituciones se indica mediante un sistema de numeración; sin embargo, frecuentemente los sistemas de numeración no son coherentes entre diferentes sistemas de anillos. En sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" en la sustitución 1,4, "meta" en la sustitución 1,3 y "orto" en la sustitución 1,2 como se muestra a continuación.



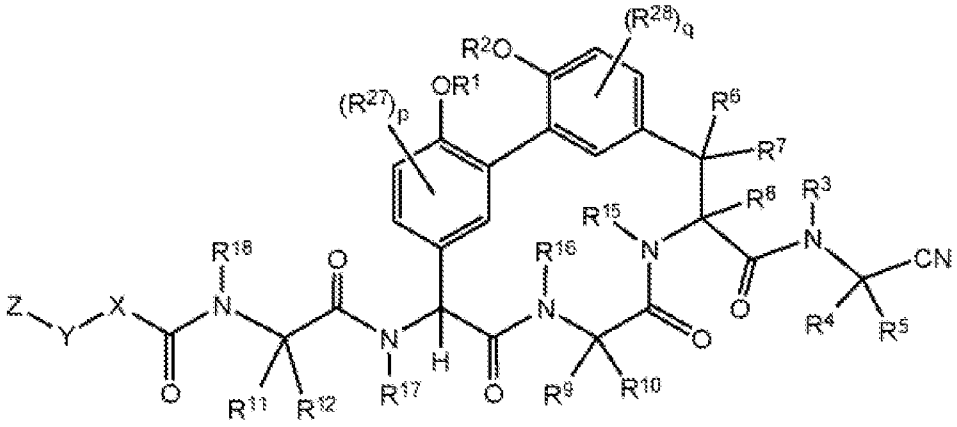
"para-" "meta-" "orto-"

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tal como se encuentra entre los compuestos de la invención o se usa en los métodos de la invención, puede ser cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

Compuestos

Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmula (V) como se definen en las reivindicaciones adjuntas. También se describen de forma general en el presente documento, pero abarcando compuestos que no se reivindican explícitamente, compuestos adicionales de las fórmulas generales (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV) y (IVa)-(IVc).

Por ejemplo, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)-opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{15} y R^{16} son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto

de Fórmula (I), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es $-C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto

de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H.

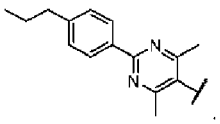
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (1), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (1), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es un enlace.

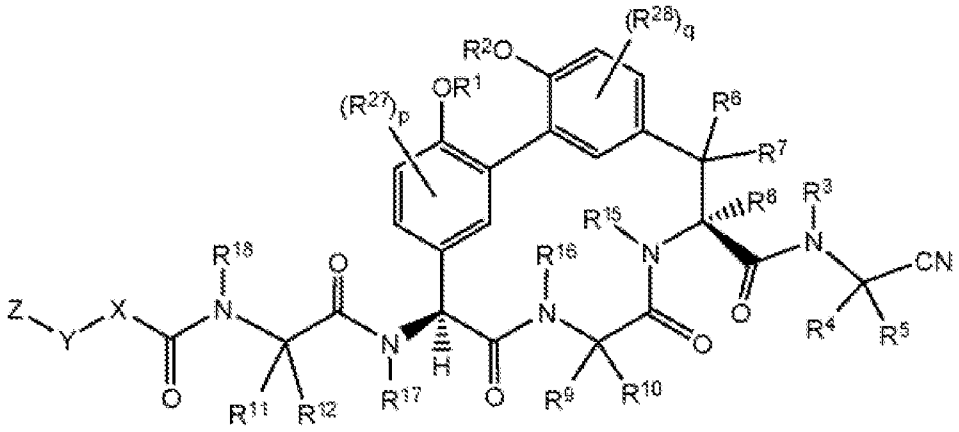
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula

(I), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)(C_1$-$C_6)$alquilo, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil [($C_1$-$C_6$)-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo ($C_1$-$C_6$) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)-opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente

documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 es $-C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto

de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H.

También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

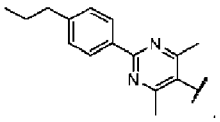
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Y es un enlace.

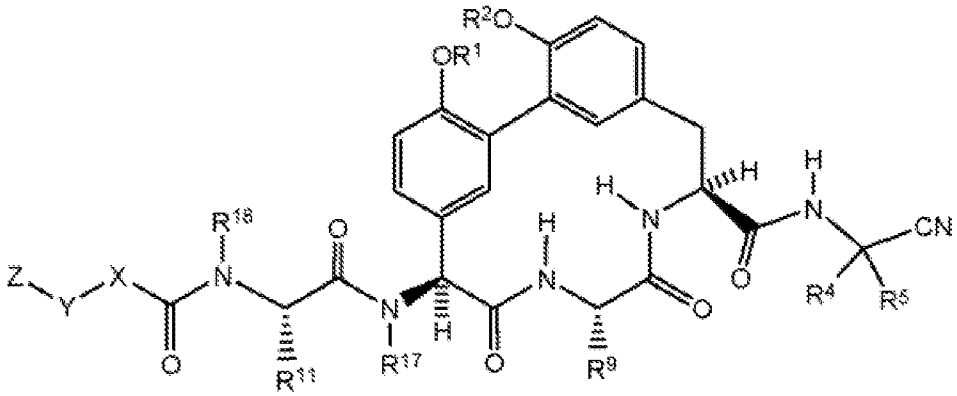
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en

donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ia), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)$C(O)N(H)$[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$N(H)C(O)$alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$C(O)N(H)$heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), $-C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), $-C(=NH)N(R^{31})_2$, $-C(O)N(R^{31})_2$ o $-SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 es $-C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por

ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H.

También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

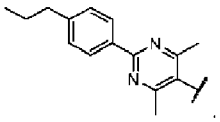
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el

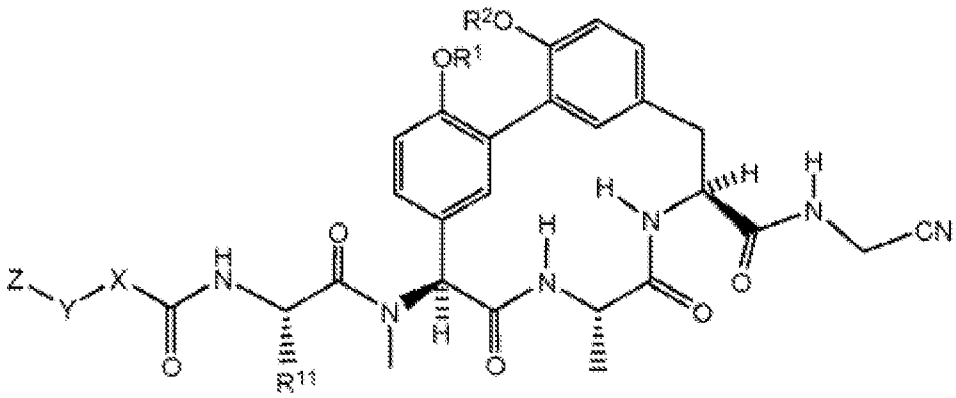
presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ib), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (Ic):



Fórmula (Ic);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil [($C_1$-$C_6$)-$NR^{21}R^{22}$]$_2$, -heteroalquilo ($C_1$-$C_6$) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -

alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)C(O)N$R^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-N$R^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)C(O)N$R^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;

X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;

Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);

cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);

cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)N$R^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2C(O)NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2CH_2C(O)NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$N$R^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es -CH_2N(H)S(O)$_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ o -CH_2CH(OH)CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de

Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H.

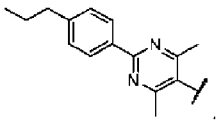
También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

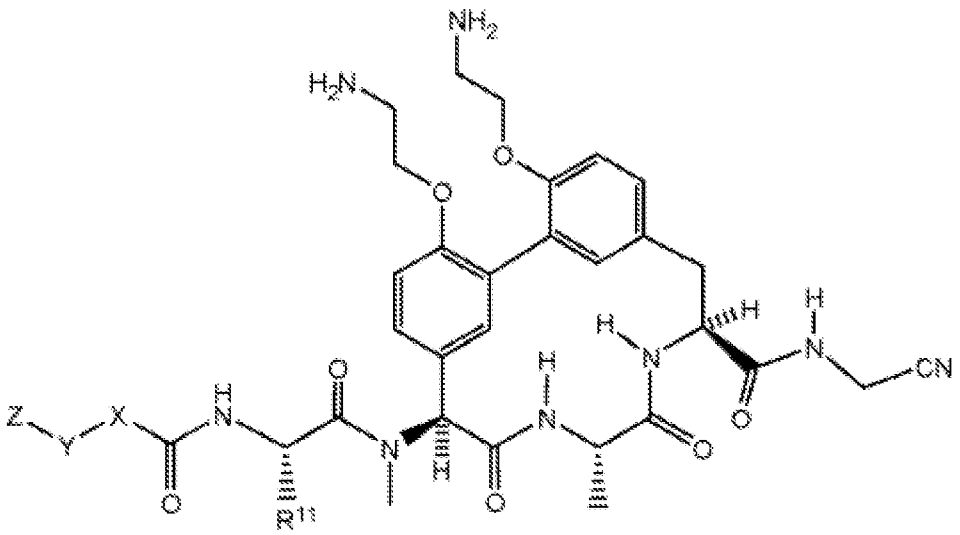
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ic), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (Id):



Fórmula (Id);

en donde:

R^{11} es $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, $-CO_2H$, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Id), en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$.

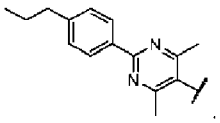
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un

compuesto de Fórmula (Id), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

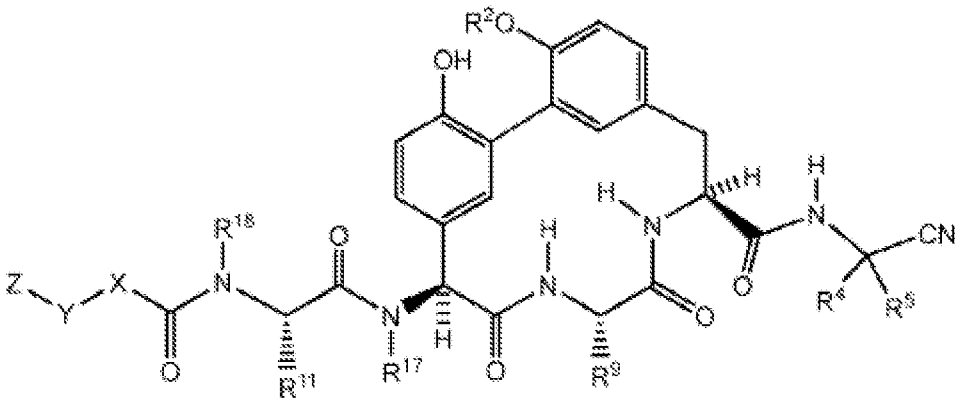
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Id), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (Ie):



Fórmula (Ie);

en donde:

R^2 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -(heterocicloalquil) CH_2CH-CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$N(H)C(O)$alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente

documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 es $-C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$.

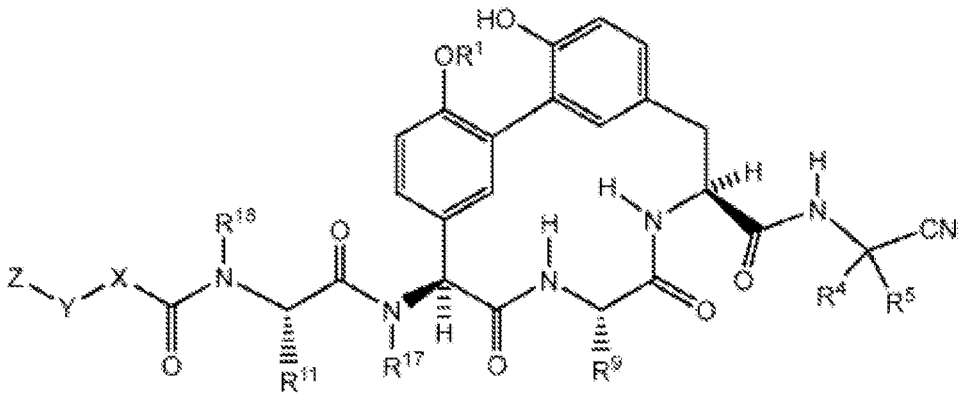
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es

heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (Ie), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura de Fórmula (If):



Fórmula (If);

en donde:

R^1 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -(heterocicloalquil) CH_2CH-CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$N(H)C(O)$alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente

documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 es -C(O)NH_2.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -CH_2CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$.

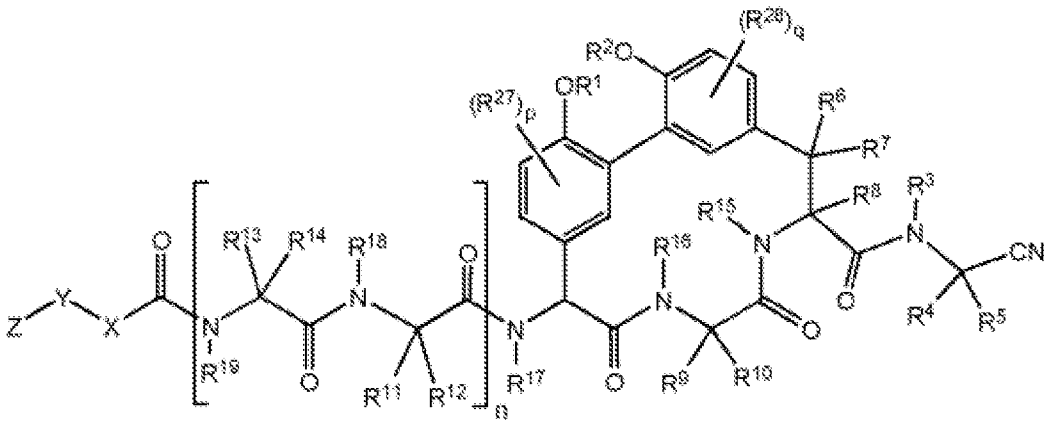
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X

es piridinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (If), en donde Z es halógeno.

En otro aspecto en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{14} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)N$(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

n es 0 o 1;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (II), en donde n es 0. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde n es 1.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{19} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 es -C(O)NH_2.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{11} es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H

y R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{14} es H y R^{13} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{14} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el

presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

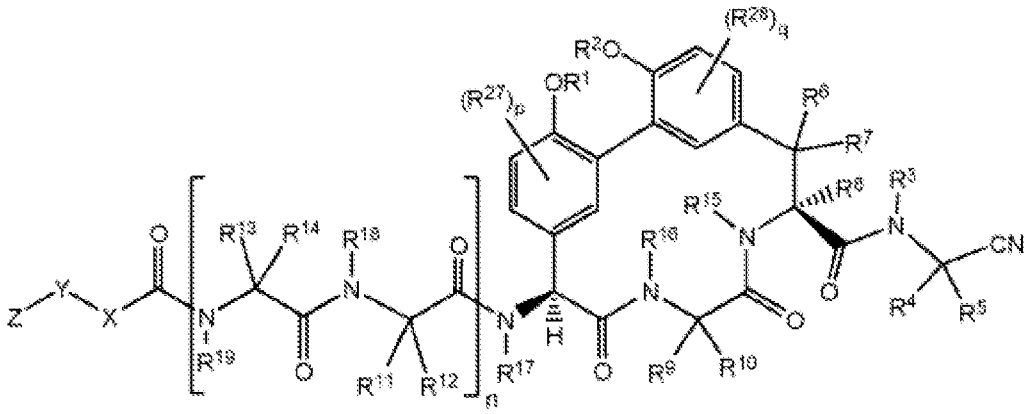
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula

(IIa):



Fórmula (IIa);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{14} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)$NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-

cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
n es 0 o 1;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIa), en donde n es 0. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde n es 1.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{19} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 es -C(O)NHz.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^4 y R^5 y el átomo de

carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIs), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIs), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por

ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{14} es H y R^{13} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{14} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

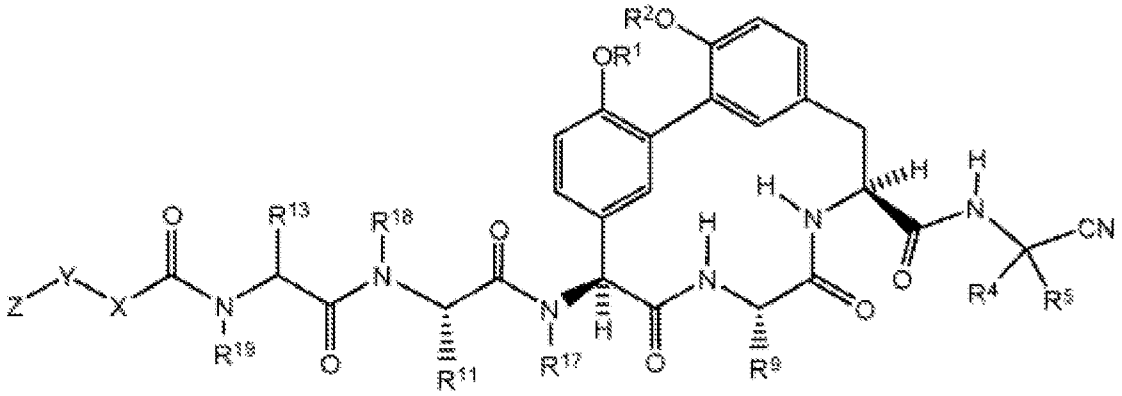
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,

en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIa), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o $-C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, $-NH_2$, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-

N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
R^{13} es H, $-NH_2$, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{14} es H;
R^{17}, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, $-N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, $-N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, $-N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), $-C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), $-N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), $-C(O)N(R^{31})_2$ o $-SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{19} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 es $-C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo,

en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^{13} y R^{19} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{14} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en

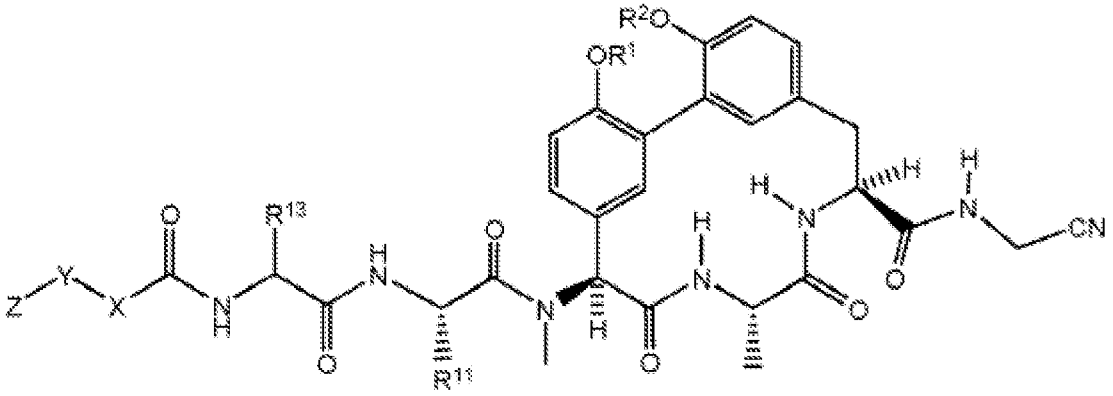
donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIb), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o $-CH_2CH_2NH_2$;

R^{11} es H, $-NH_2$, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;

R^{13} es H, $-NH_2$, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;

X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-;

Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, $-N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, $-N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, $-SO_1$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, $-N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, $-N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), $-C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), $-N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), $-N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), $-C(O)N(R^{31})_2$ o $-SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);

cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);

cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y

o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-

NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^{13} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

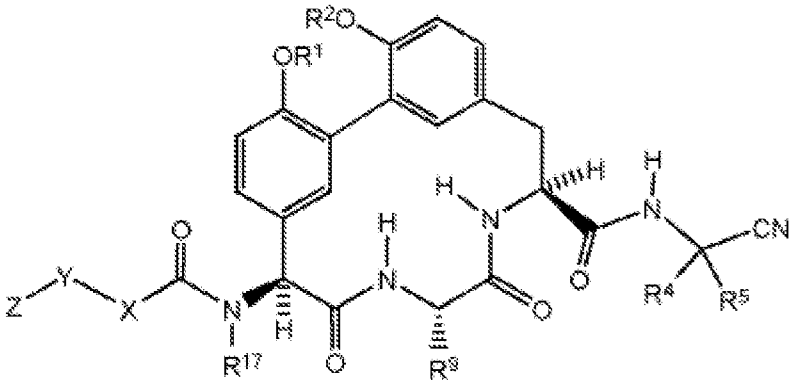
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por

ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIc), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (II) que tienen la estructura de Fórmula (IId):



Fórmula (IId);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{17} es H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 es -C(O)NH_2.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId) en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el

presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

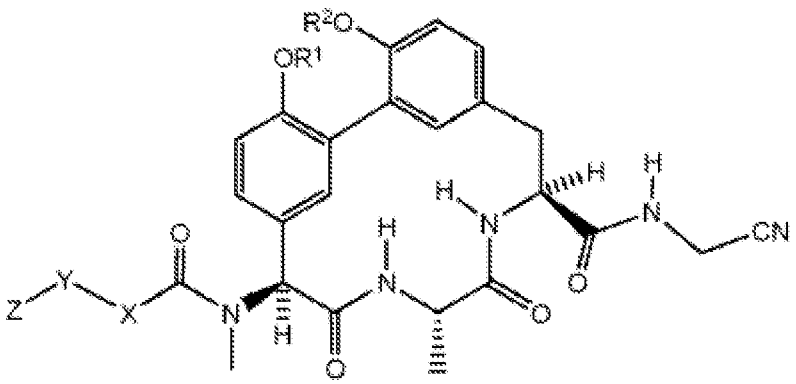
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IId), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (II) que tienen la estructura de Fórmula

(IIe):



Fórmula (IIe);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o $-CH_2CH_2NH_2$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, $-SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido; y o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIe), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$.

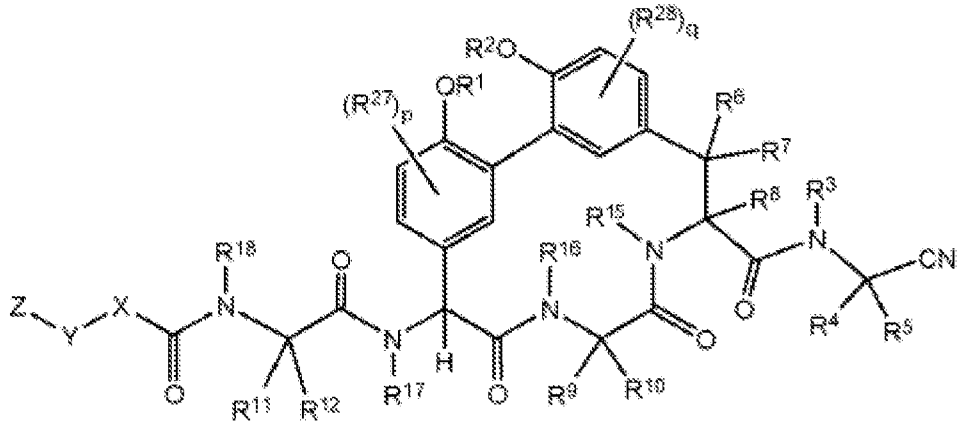
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es pirimidinilo

disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIe), en donde Z es halógeno.

En un aspecto, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (III):



Fórmula (III);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;

o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23} o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es heteroarilo disustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)$NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -S(O)$_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -S(O)$_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (III), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento

se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 es -C(O)NHz.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula

(III), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde p es 0 y q es 0.

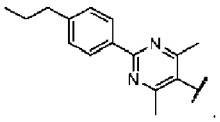
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo.

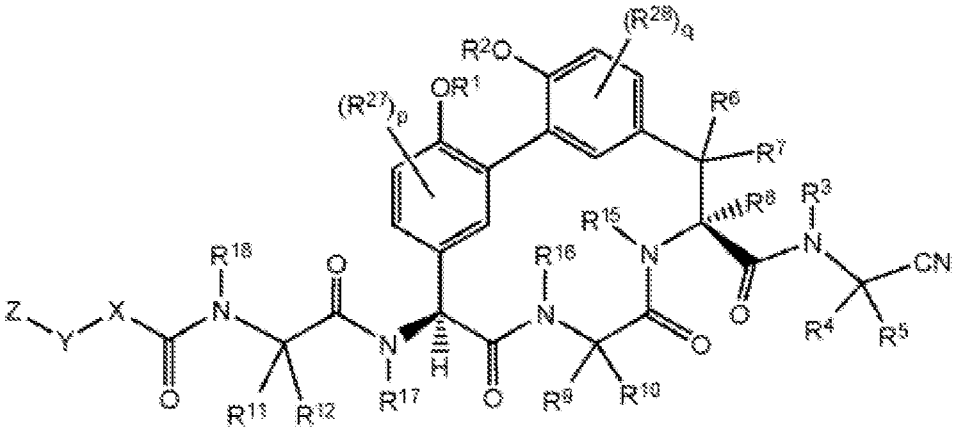
`;;;;;·:: : ; Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III) que tiene la estructura de Fórmula (IIIa):



Fórmula (IIIa);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);

o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-C(NH_2)=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23} o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es heteroarilo disustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)$NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -S(O)$_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)$NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -S(O)$_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 es -C(O)NHz.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2OH$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa),

en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

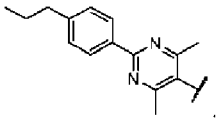
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido.

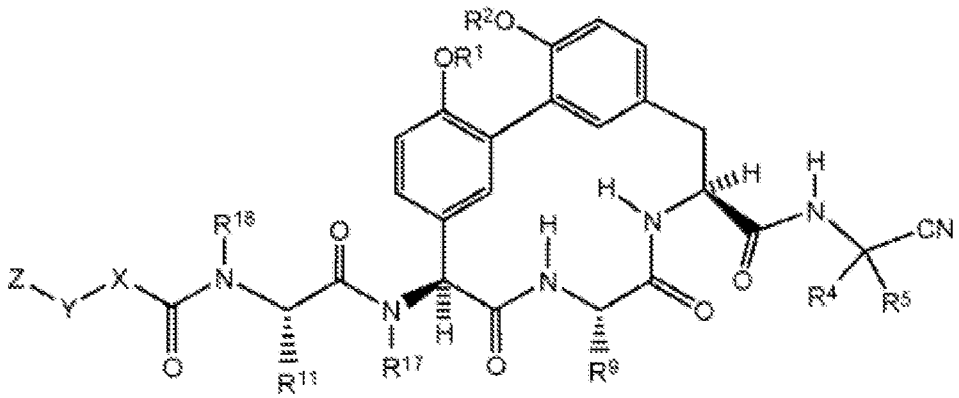
También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIa), en donde Z-Y-X- no es



.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III) que tiene la estructura de Fórmula (IIIb):



Fórmula (IIIb);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es heteroarilo disustituido;

Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -CH_2CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 es -$C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por

ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -CH_2CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

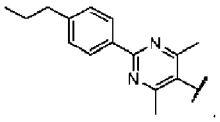
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente

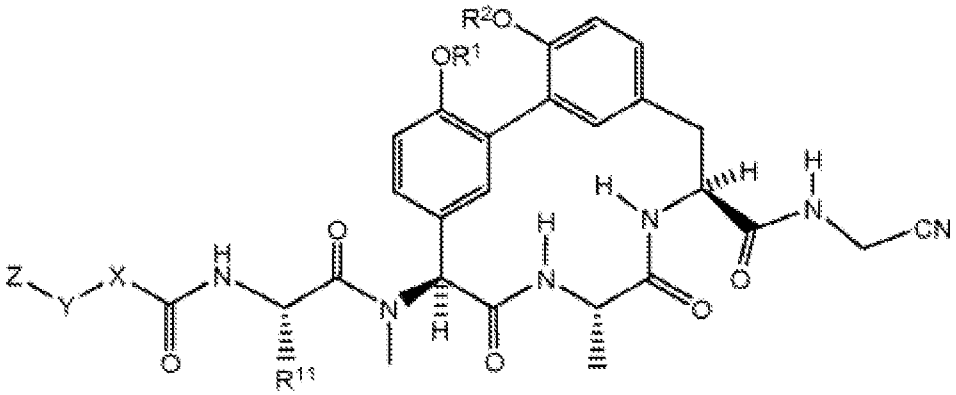
documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIb), en donde Z-Y-X- no es



Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (III) que tiene la estructura de Fórmula (IIIc):



Fórmula (IIIc);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{24}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-

$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)C(O)$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
X es heteroarilo disustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)$NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CH_2CN. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es -CH_2N(H)S(O)$_2$$NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^{11} es H.
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe

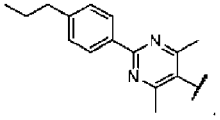
un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo.

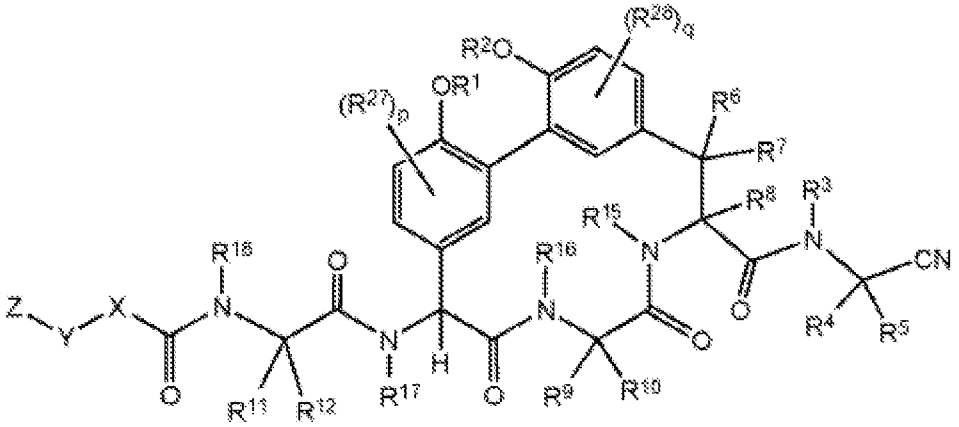
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IIIc), en donde Z-Y-X- no es



En un aspecto, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil [($C_1$-$C_6$)-$NR^{21}R^{22}$]$_2$, -heteroalquilo ($C_1$-$C_6$) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -$C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -$C(O)NH$-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -$C(O)$alquilo (C_1-C_6), -$C(O)O$-alquilo (C_1-C_6), -$C(O)O$-haloalquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)$alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-

C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -CH_2OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 es -$C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$N$R^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2N(H)S(O)$_2$NH_2.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-N$R^{21}R^{22}$ o -CH_2CH(OH)CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -CH_2CH(OH)CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es H y R^2 es -CH_2CH(OH)CH_2NH_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 es -CH_2CH(OH)CH_2NH_2 y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

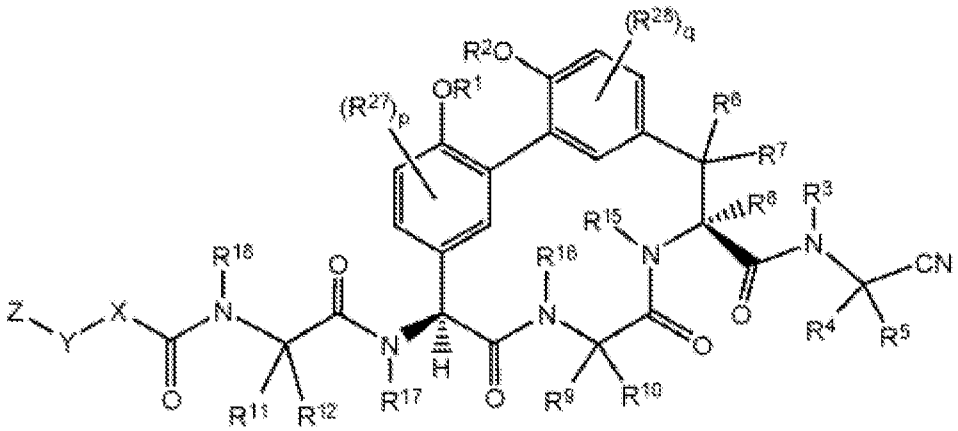
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -N$R^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en

el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV) que tiene la estructura de Fórmula (IVa):



Fórmula (IVa);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^3 es H o -alquilo (C_1-C_6);
R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
o R^3 y R^4 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H y -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23},

-alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23} o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(R^{24})alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -N(R^{24})alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})SO_2alquil (C_1-C_6)-, -N(R^{24})C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -C(O)N(R^{24})aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})C(O)aril- opcionalmente sustituido, -N(R^{24})SO_2aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -C(O)N$R^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})alquilo (C_1-C_{12}), -N(R^{24})C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -N$R^{23}R^{24}$, -NHC(O)R^{23}, -NHC(O)N$R^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^3 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en

el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 es -$C(O)NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^3, R^4 y R^5 son H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{12} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^{12} es H y R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde p es 0 y q es 0.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

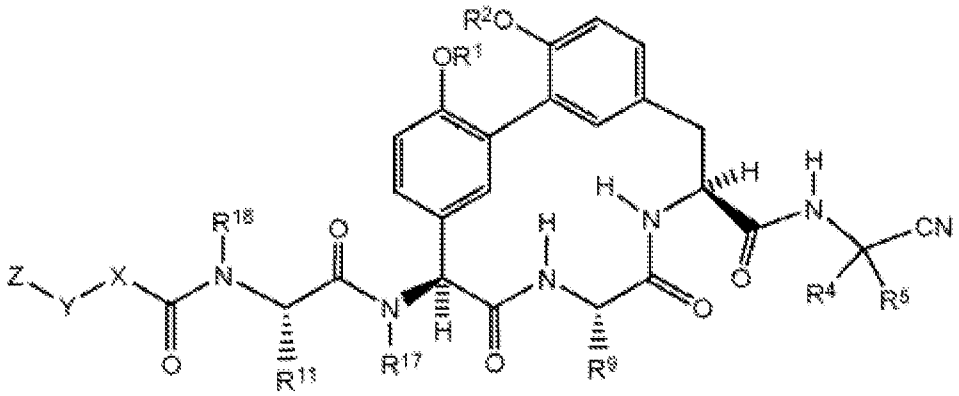
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es heteroarilo

opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-Cs). También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVa), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV) que tiene la estructura de Fórmula (IVb):



Fórmula (IVb);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil [($C_1$-$C_6$)-$NR^{21}R^{22}$]$_2$, -heteroalquilo ($C_1$-$C_6$) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^4 es H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OH, -cicloalquilo (C_3-C_6) o -$C(O)NH_2$;
R^5 es H o -alquilo (C_1-C_6);
o R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. Por ejemplo, en el presente documento

se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{17} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{18} es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^5 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -alquil (C_1-C_6)-OH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -CHzOH. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 es -C(O)NHz.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^4 y R^5 y el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -CH_2CH_3. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -CH_2F. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -CHF_2. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es ciclopropilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^9 es H.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

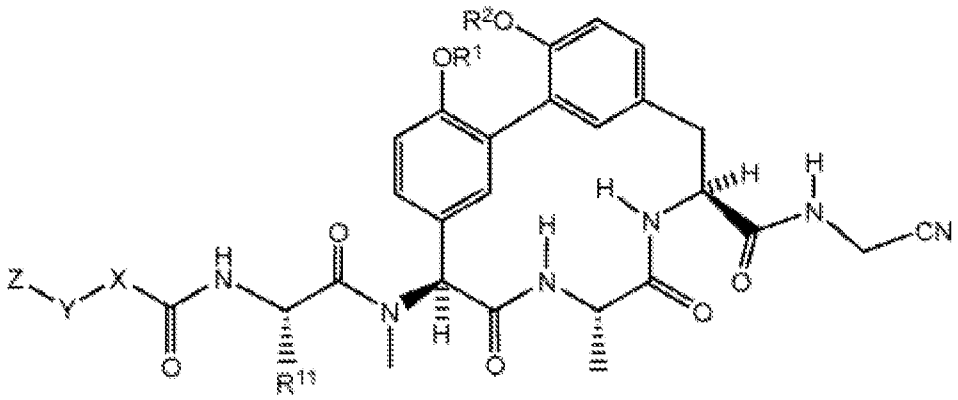
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada

uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Y es un enlace.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVb), en donde Z es halógeno.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IV) que tiene la estructura de Fórmula (IVc):



Fórmula (IVc);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, $-CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-

$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$;
X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -O-alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$aril (C_6-C_{10})- o -SO_2alquil (C_1-C_6)-;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es heteroarilo disustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es heteroarilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es heteroarilo disustituido con metilo. También se

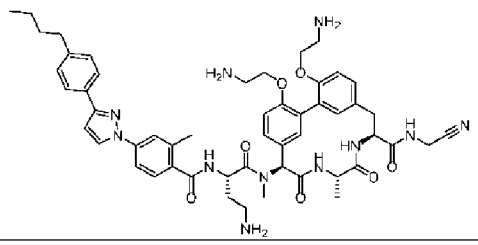
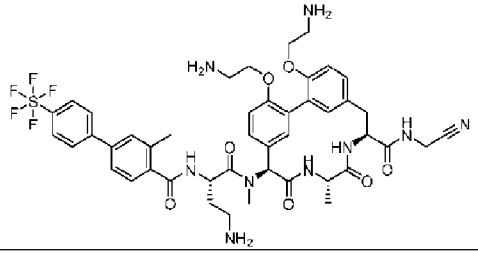
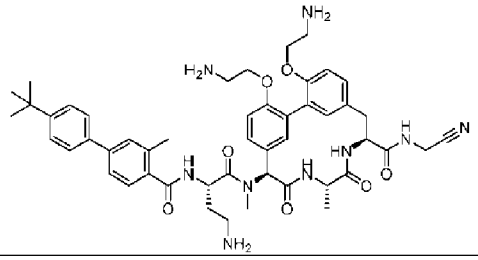
describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es piridinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es piridinilo disustituido con metilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es pirimidinilo disustituido con sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de -alquilo (C_1-C_6). También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es pirimidinilo disustituido con metilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde X es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es -O-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Y es un enlace.

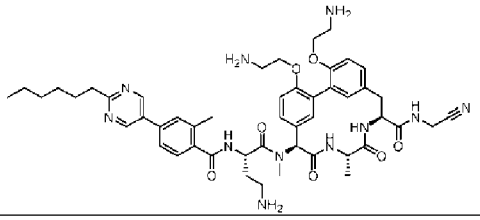
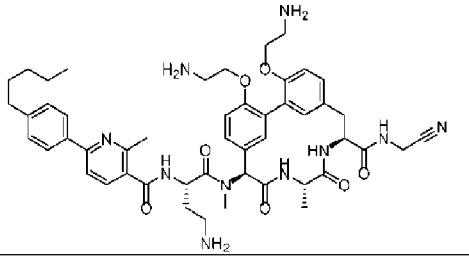
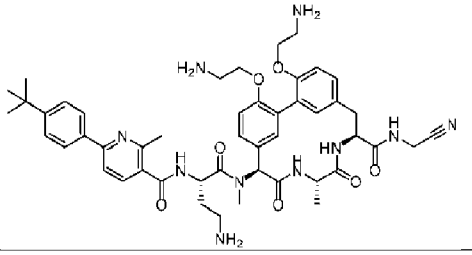
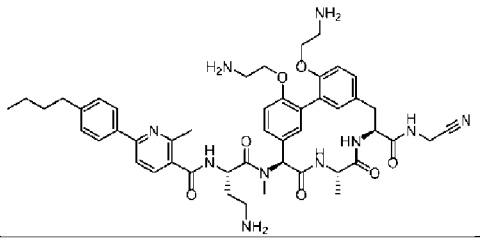
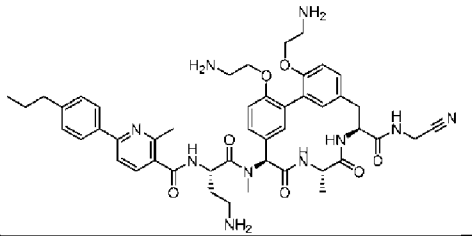
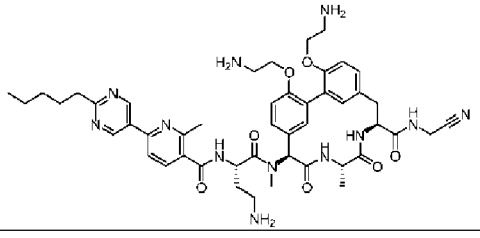
Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-Cs). También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. También se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (IVc), en donde Z es halógeno.

El compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb) y (IVc) se selecciona de un compuesto de la tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo (Los compuestos de la Tabla 1 no pertenecen a la invención).

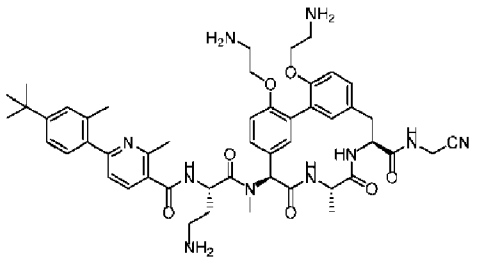
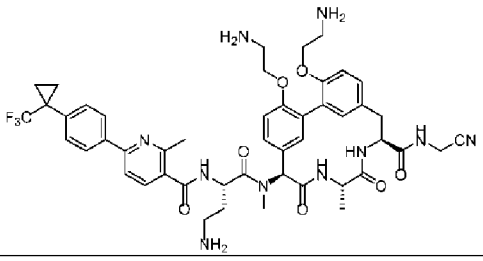
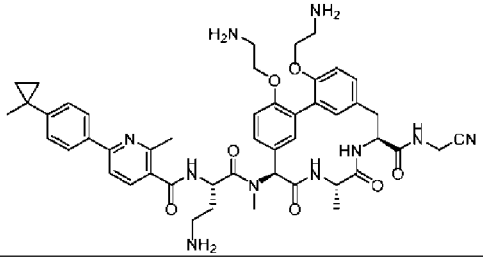
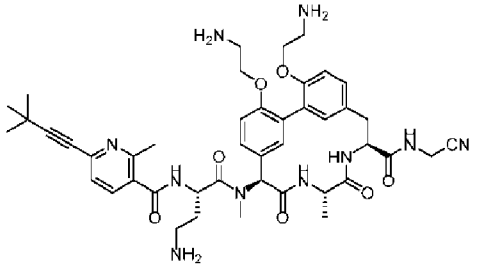
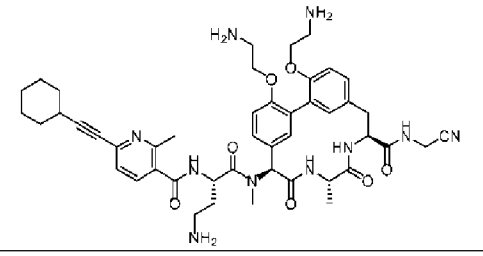
Tabla 1

Cp. N.°	Nombre	Estructura
201	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-[3-(4-butilfenil)pirazol-1-il]-2-metilbenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
202	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-4-[4-(pentafluoro-lambda6-sulfanil)fenil]benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
203	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)-2-metilbenzoil]amino]butanoil]amino-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

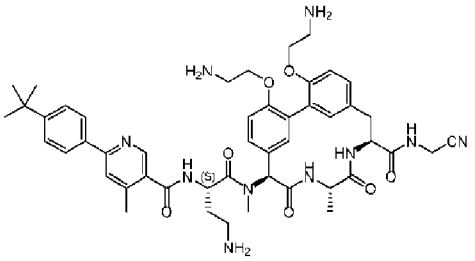
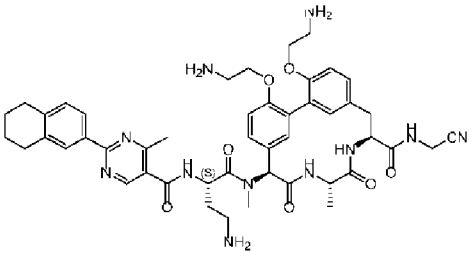
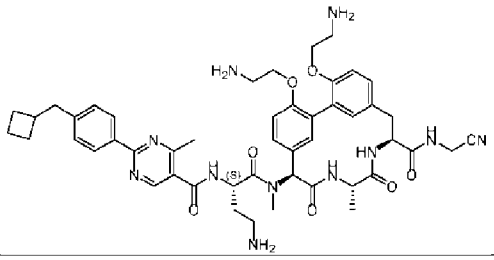
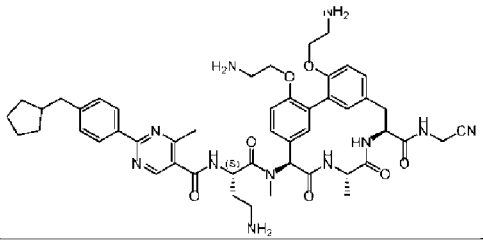
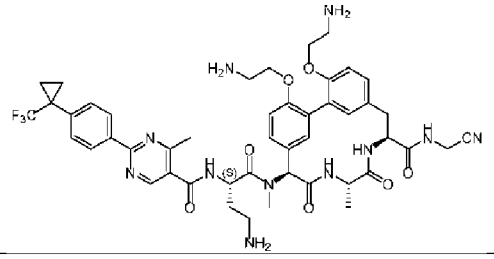
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
204	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(2-hexilpirimidin-5-il)-2-metilbenzoil]amino]butanoil]amino-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
205	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-6-(4-pentilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
206	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
207	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
208	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-6-(4-propilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
209	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-6-(2-pentilpirimidin-5-il)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

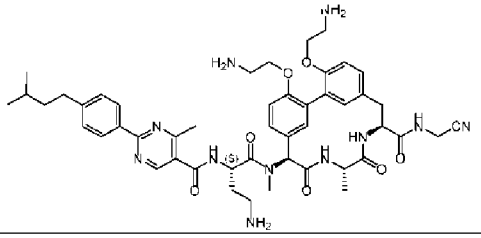
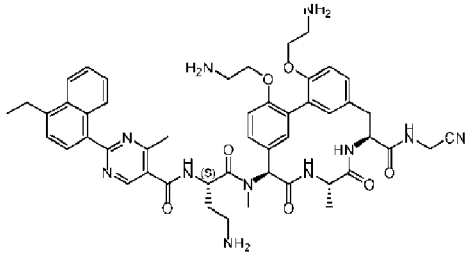
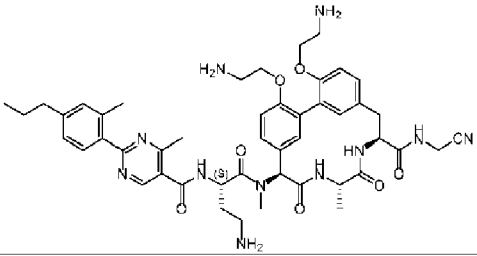
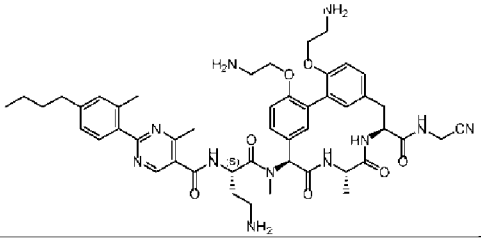
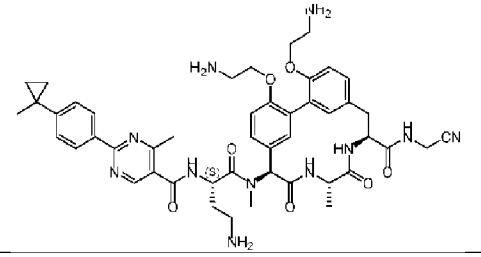
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
210	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butil-2-metilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
211	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-6-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
212	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-metil-6-[4-(1-metilciclopropil)fenil]piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
213	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
214	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(2-ciclohexiletinil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

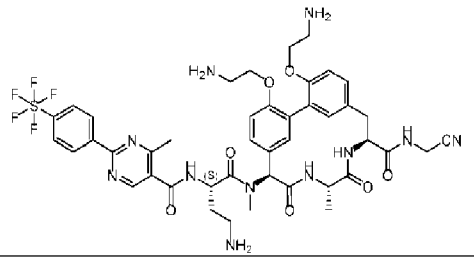
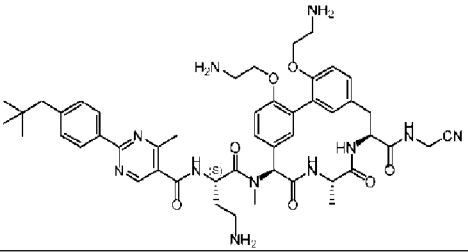
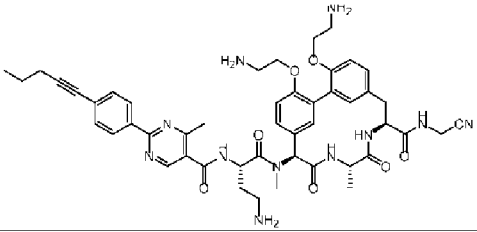
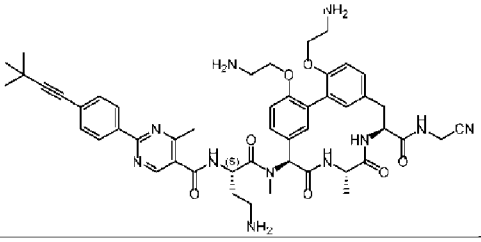
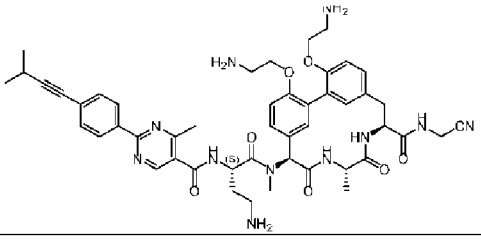
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
215	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-4-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
216	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-metil-2-tetralin-6-il-pirimidin-5-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
217	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclobutilmetil)fenil]-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
218	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclopentilmetil)fenil]-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
219	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

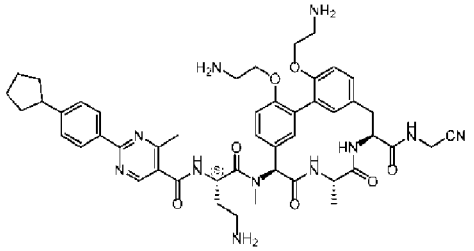
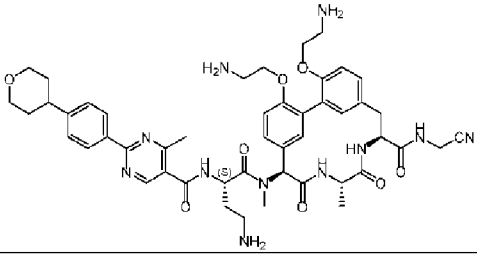
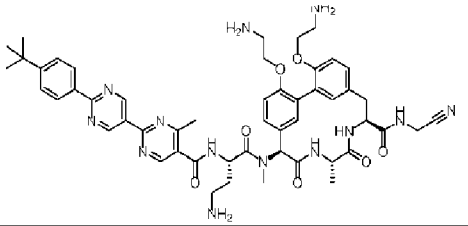
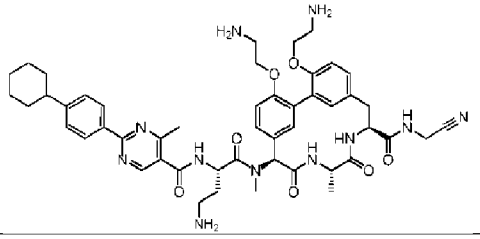
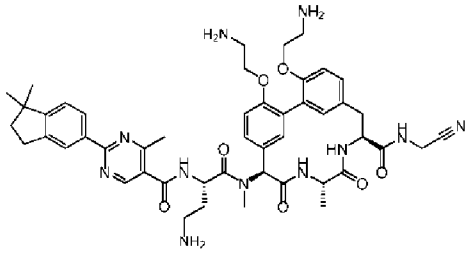
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
220	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopentilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
221	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-etil-1-naftil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
222	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(2-metil-4-propil-fenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
223	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butil-2-metilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
224	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

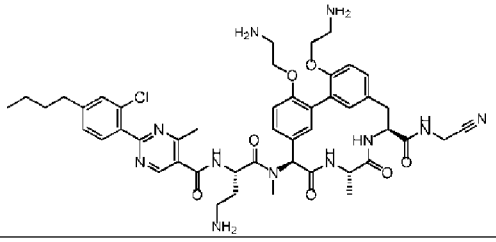
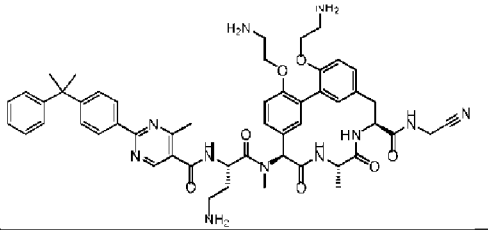
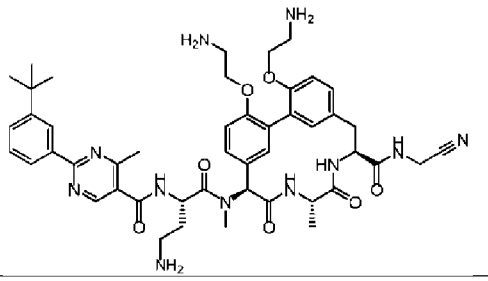
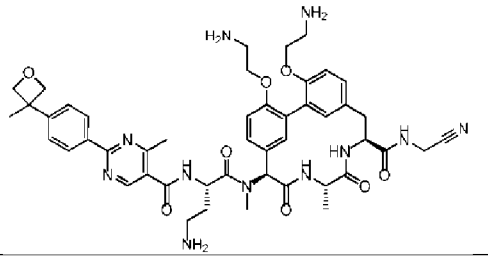
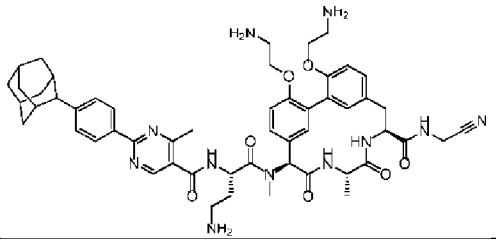
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
225	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-[4-(pentafluoro-lambda6-sulfanil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
226	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
227	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(4-pent-1-inilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
228	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3,3-dimetilbut-1-inil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
229	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(3-metilbut-1-inil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

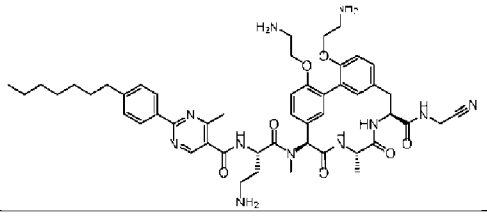
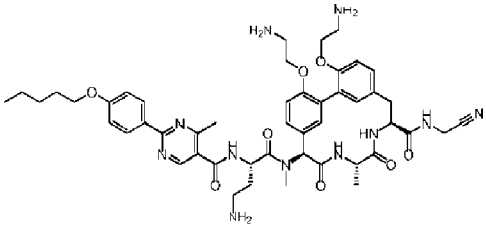
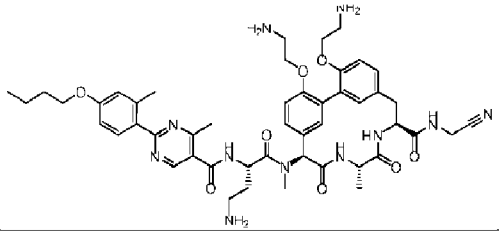
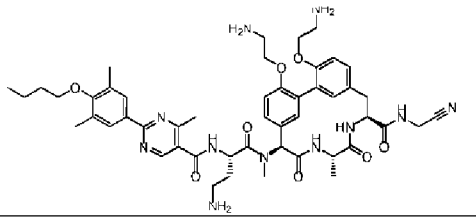
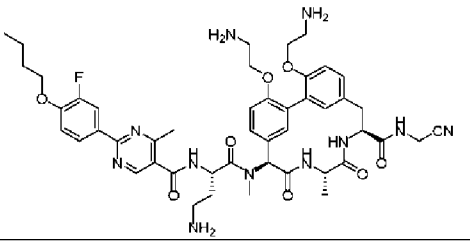
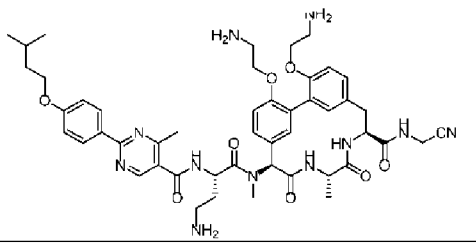
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
230	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclopentilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
231	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(4-tetrahidropiran-4-ilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
232	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(4-terc-butilfenil)pirimidin-5-il]-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
233	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclohexilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
234	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetilindan-5-il)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

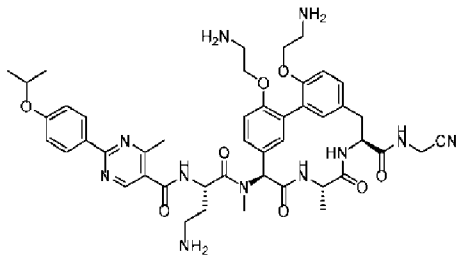
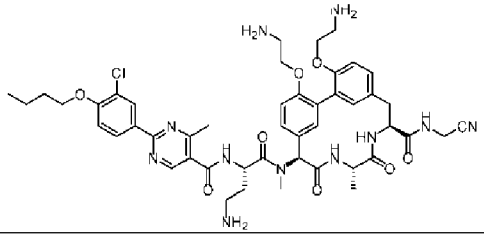
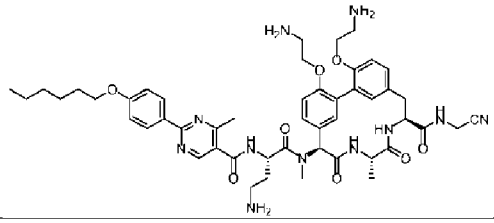
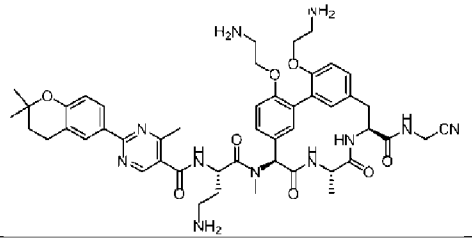
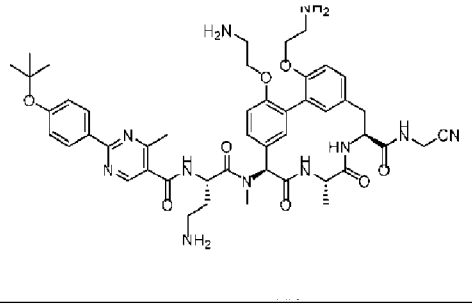
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
235	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butil-2-clorofenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
236	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-[4-(1-metil-1-fenil-etil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
237	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
238	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
239	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(2-adamantil)fenil]-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-4-amino-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

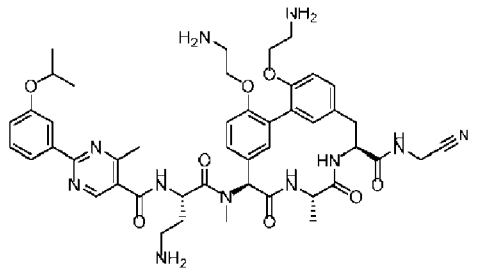
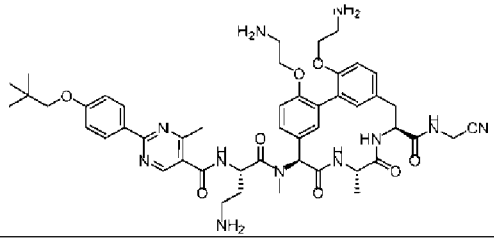
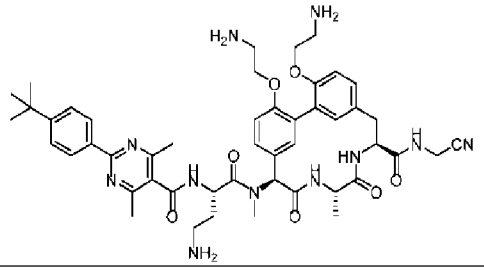
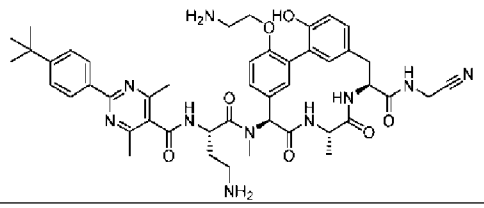
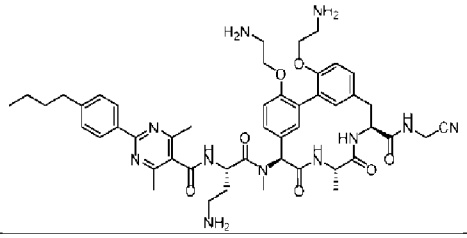
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
240	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-heptilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
241	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
242	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxi-2-metilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
243	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxi-3,5-dimetil-fenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
244	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxi-3-fluorofenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
245	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopentiloxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

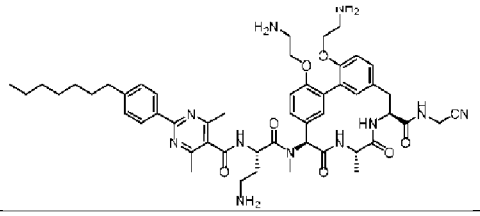
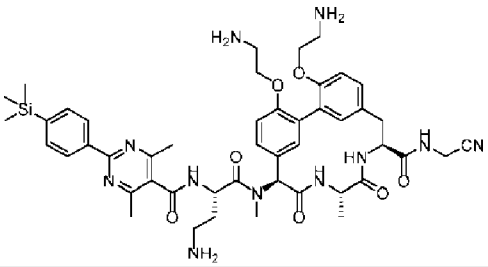
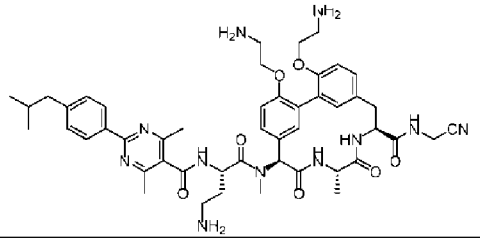
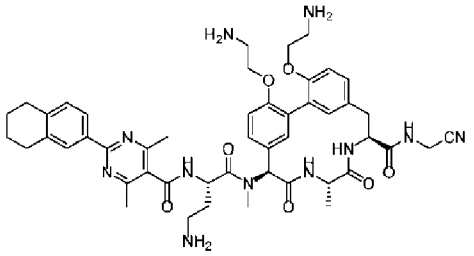
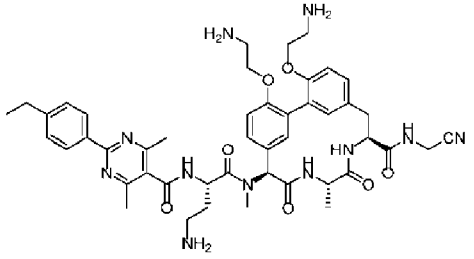
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
246	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopropoxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
247	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxi-3-clorofenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
248	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-hexoxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
249	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(2,2-dimetilcroman-6-il)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
250	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butoxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

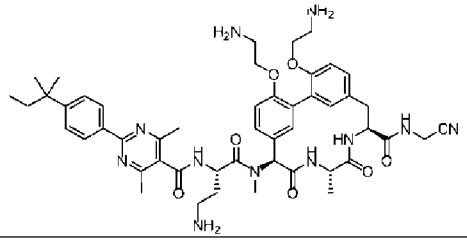
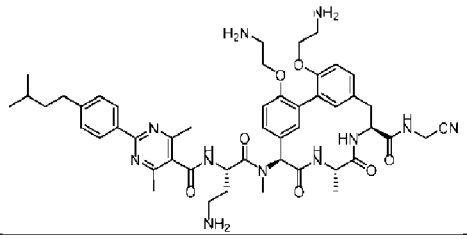
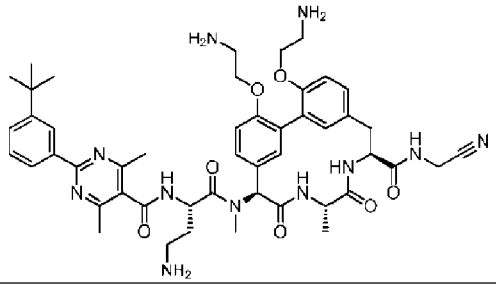
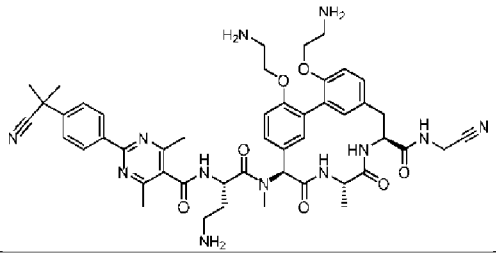
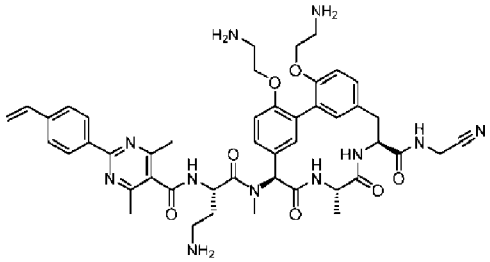
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
251	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3-isopropoxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
252	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
253	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
254	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
255	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

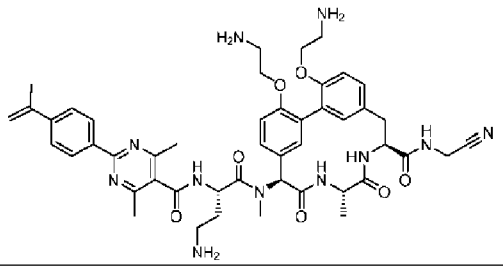
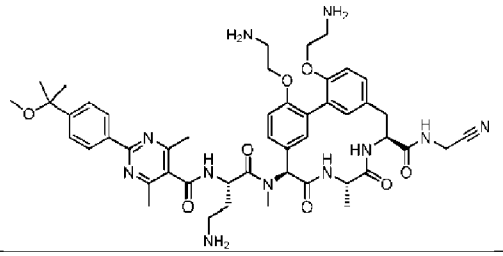
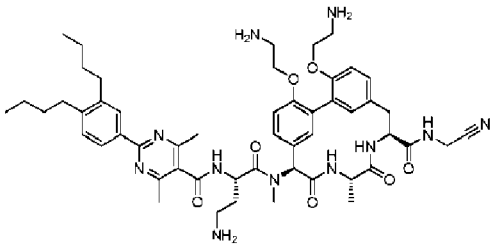
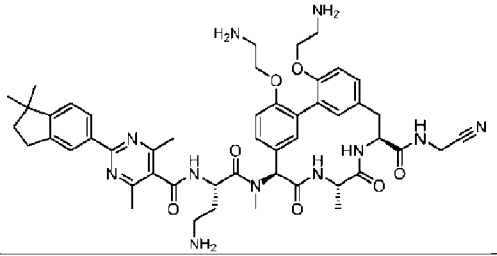
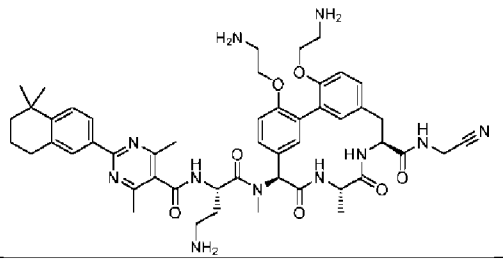
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
256	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-heptilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
257	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-trimetilsililfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
258	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isobutilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
259	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4,6-dimetil-2-tetralin-6-il-pirimidin-5-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
260	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-etilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

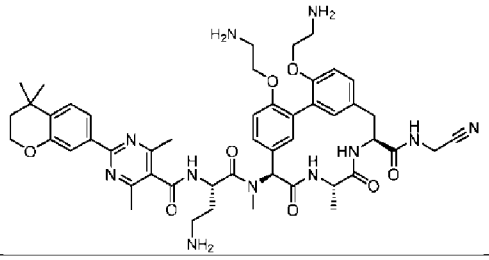
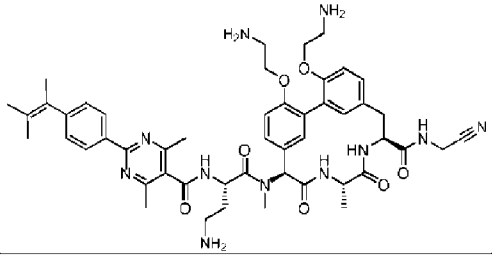
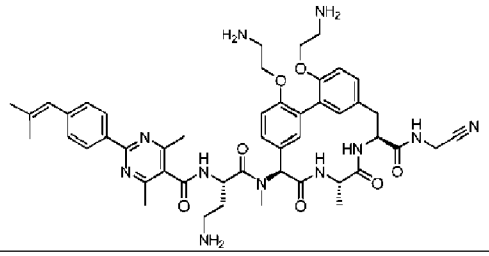
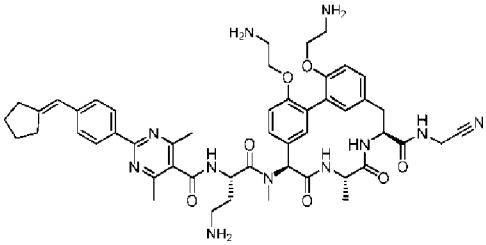
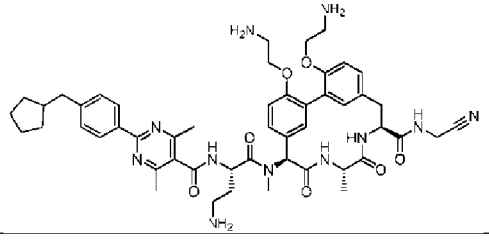
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
261	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
262	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopentilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
263	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
264	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
265	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-vinilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

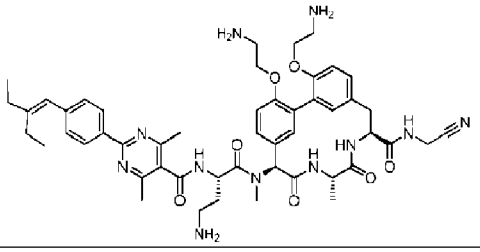
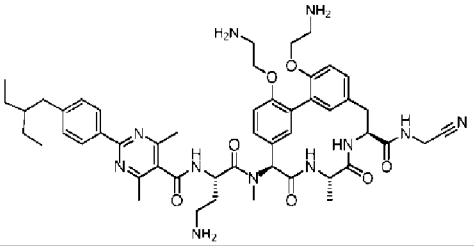
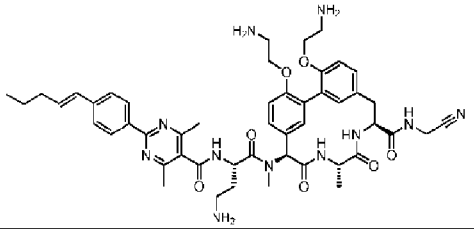
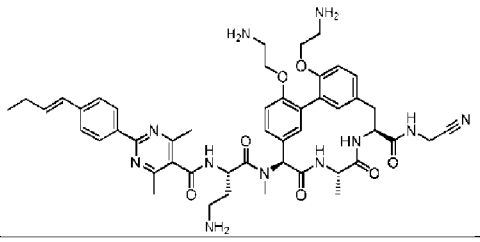
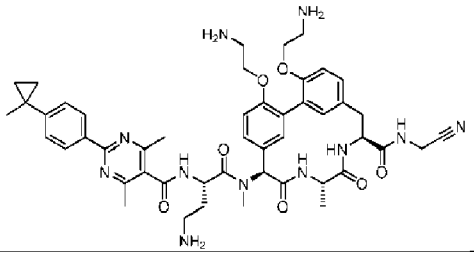
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
266	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopropenilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
267	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
268	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3,4-dibutilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
269	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetilindan-5-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
270	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetiltetralin-6-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

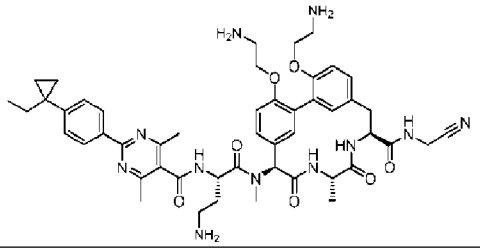
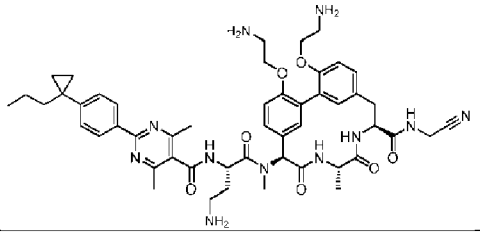
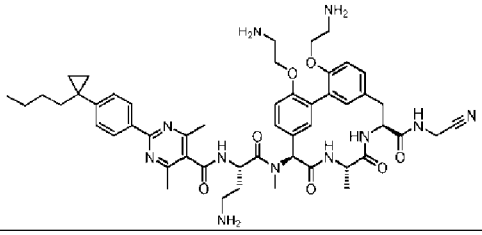
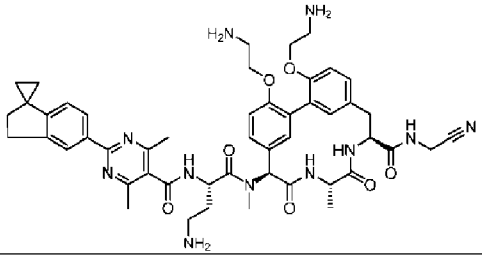
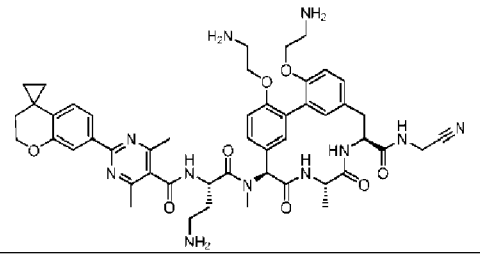
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
271	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4,4-dimetilcroman-7-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
272	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1,2-dimetilprop-1-enil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
273	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
274	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclopentilidenometil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
275	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclopentilmetil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

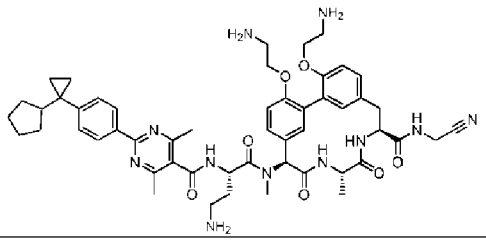
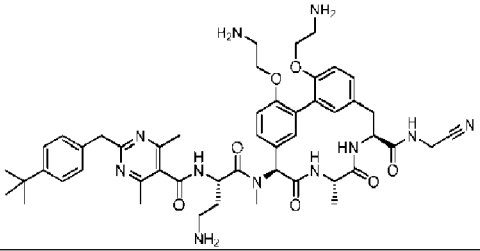
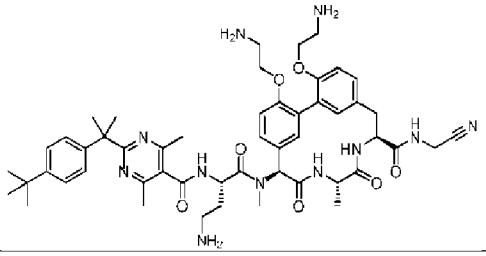
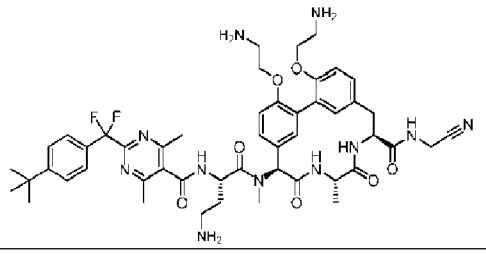
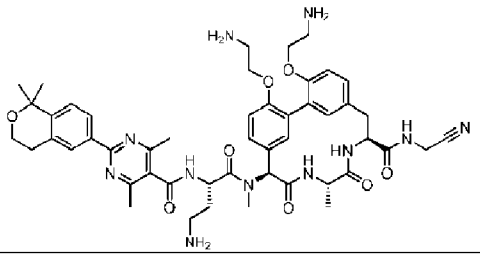
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
276	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(2-etilbut-1-enil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
277	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(2-etilbutil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
278	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[rac-(E)-pent-1-enil]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
279	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[rac-(E)-but-1-enil]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
280	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

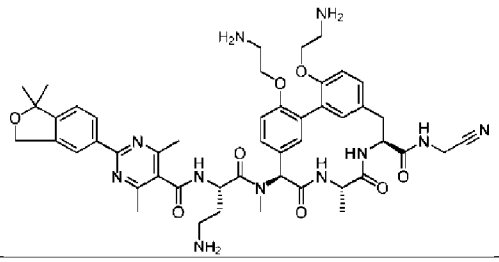
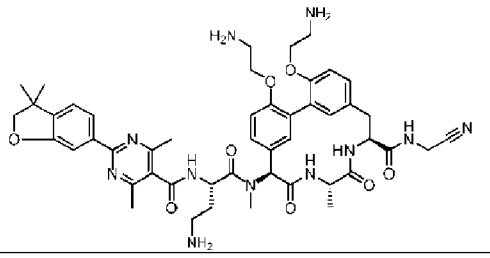
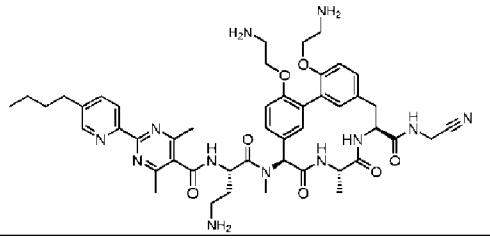
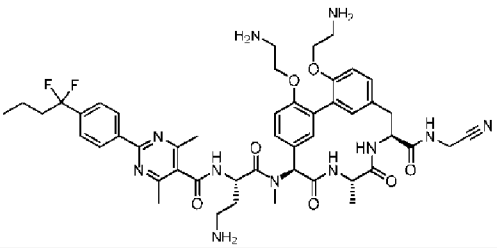
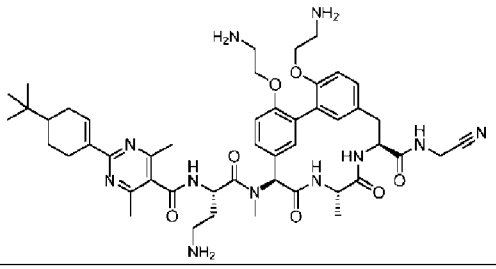
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
281	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-etilciclopropil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
282	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-propilciclopropil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
283	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-butilciclopropil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
284	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4,6-dimetil-2-espiro[ciclopropan-1,1'-indan]-5'-il-pirimidin-5-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
285	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4,6-dimetil-2-espiro[croman-4,1'-ciclopropan]-7-il-pirimidin-5-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

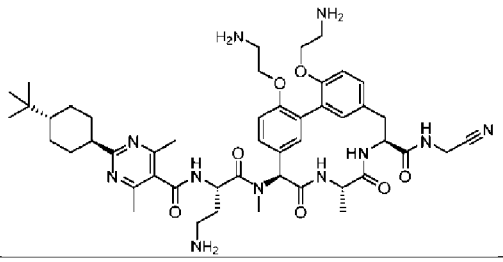
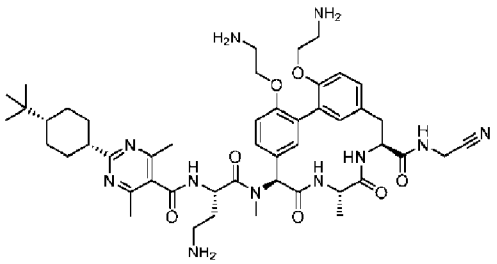
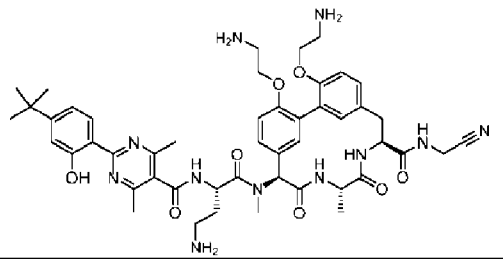
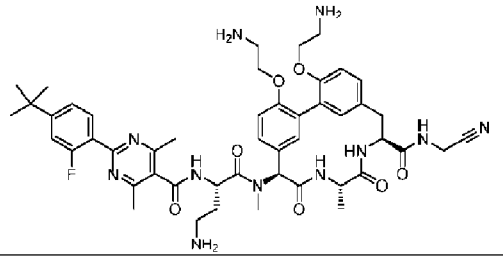
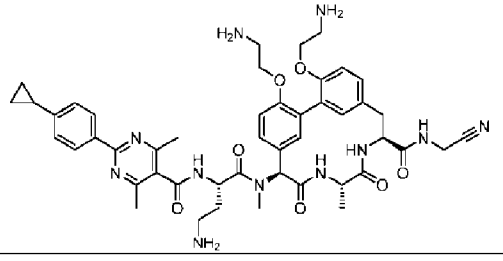
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
286	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-ciclopentilciclopropil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
287	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[(4-terc-butilfenil)metil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
288	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[1-(4-terc-butilfenil)-1-metil-etil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
289	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[(4-terc-butilfenil)-difluoro-metil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
290	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetilisocroman-6-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

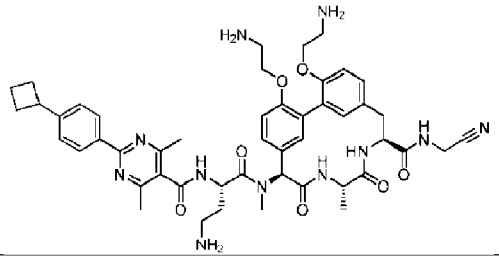
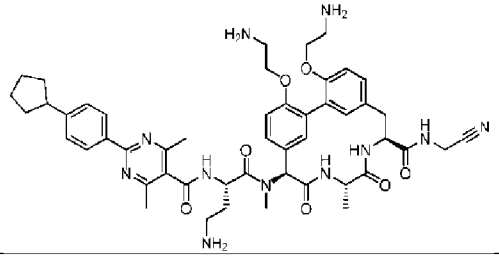
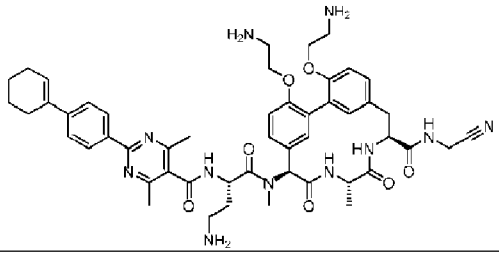
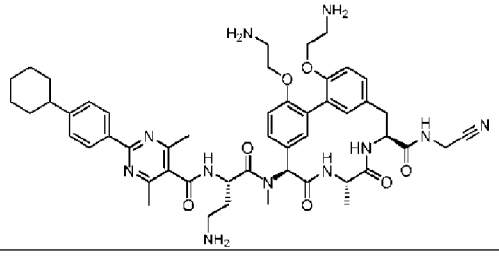
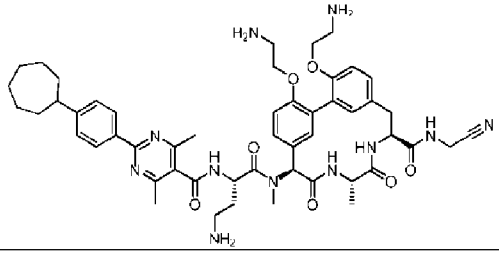
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
291	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
292	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3,3 -dimetil-2H-benzofuran-6-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
293	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(5-butil-2-piridil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
294	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1,1-difluorobutil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
295	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilciclohexen-1-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

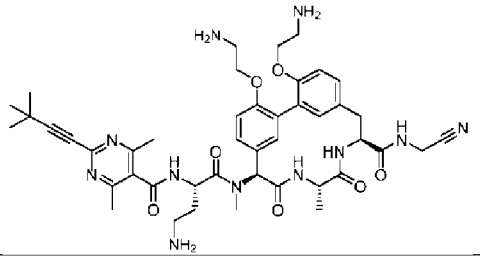
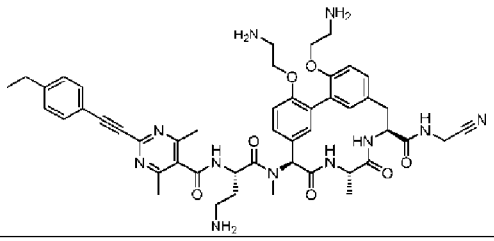
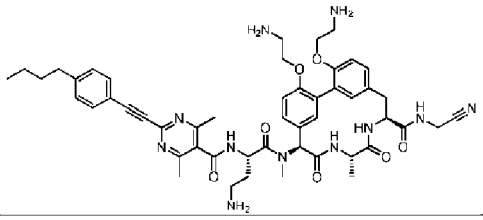
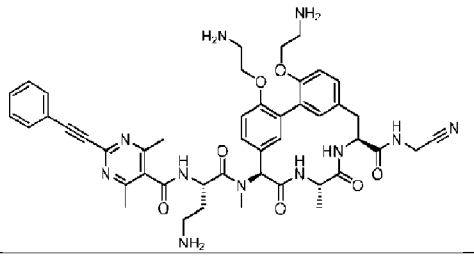
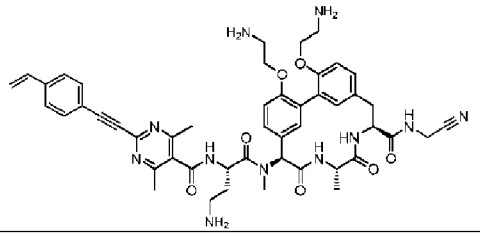
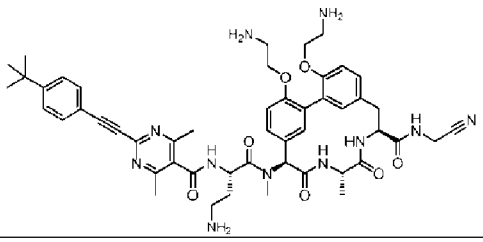
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
296	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
297	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
298	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butil-2-hidroxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
299	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butil-2-fluorofenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
300	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclopropilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

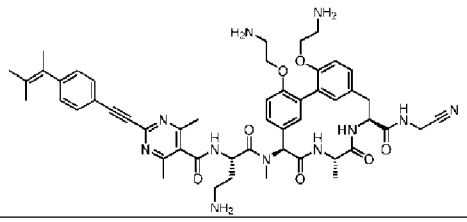
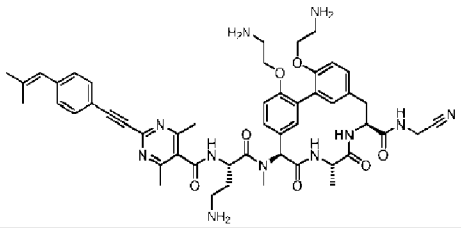
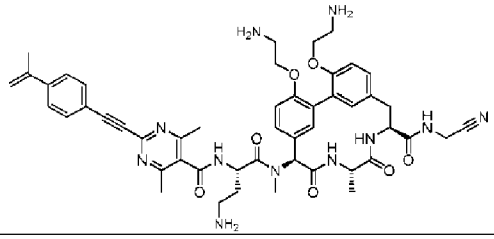
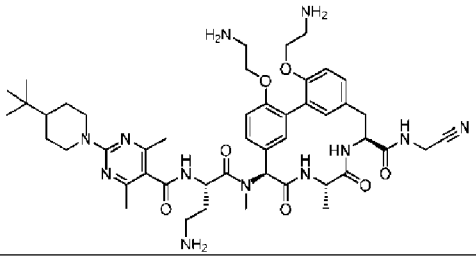
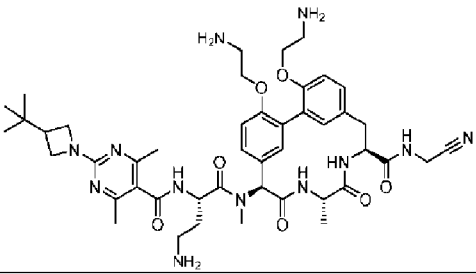
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
301	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclobutilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
302	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclopentilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
303	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclohexen-1-il)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
304	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-ciclohexilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
305	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-cicloheptilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

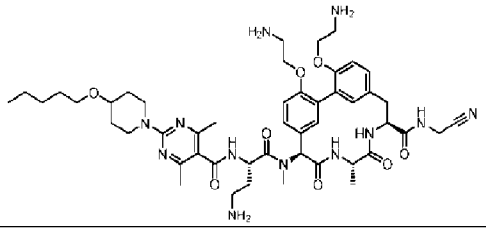
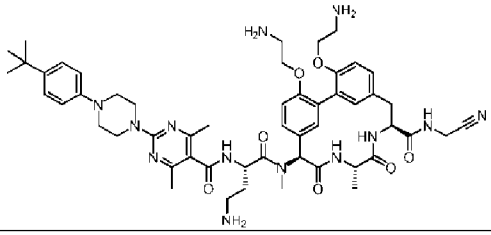
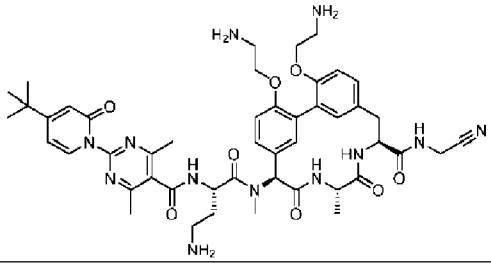
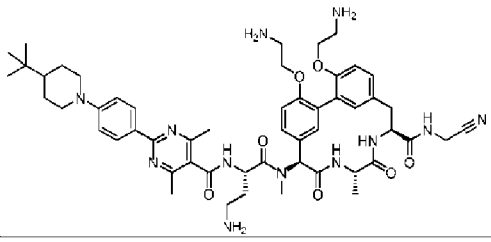
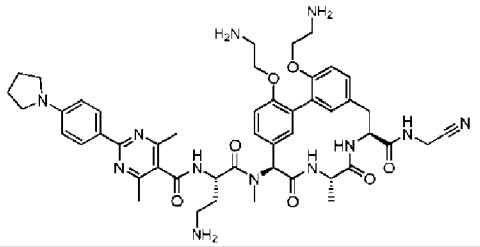
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
306	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3,3-dimetilbut-1-inil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
307	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(4-etilfenil)etinil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
308	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(4-butilfenil)etinil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
309	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(2-feniletinil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
310	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[2-(4-vinilfenil)etinil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
311	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(4-terc-butilfenil)etinil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

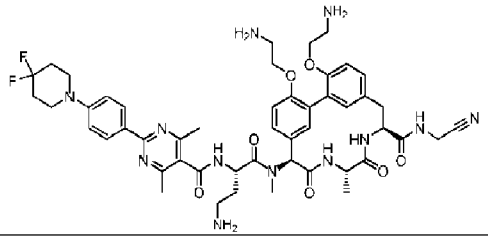
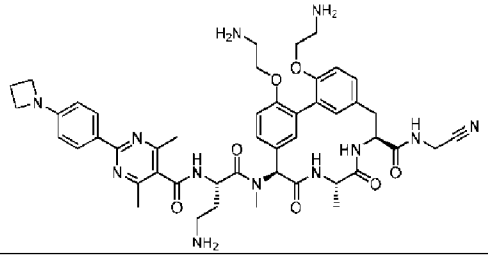
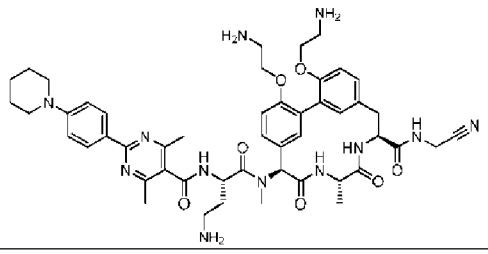
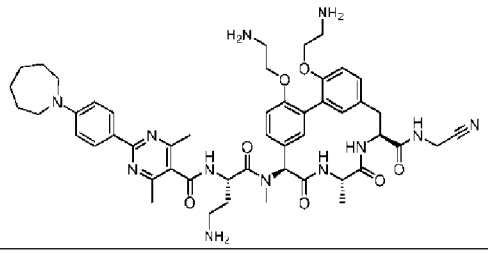
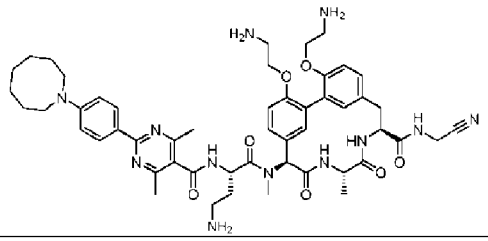
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
312	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-[4-(1,2-dimetilprop-1-enil)fenil]etinil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
313	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]etinil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
314	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(4-isopropenilfenil)etinil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
315	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butil-1-piperidil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
316	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3-terc-butilazetidin-1-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

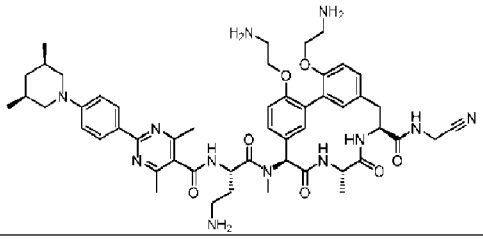
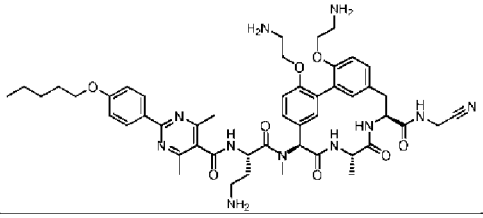
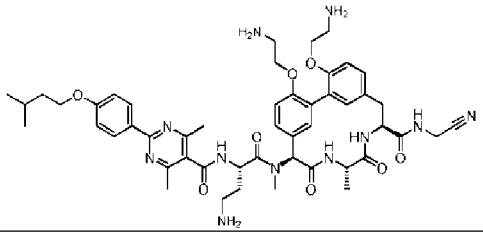
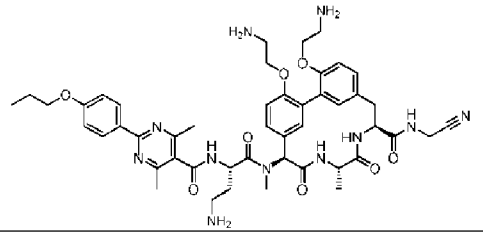
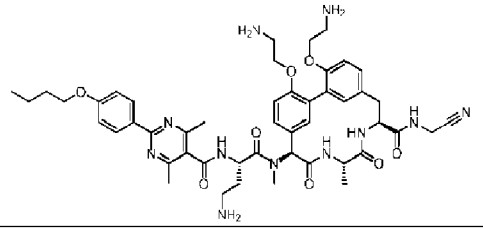
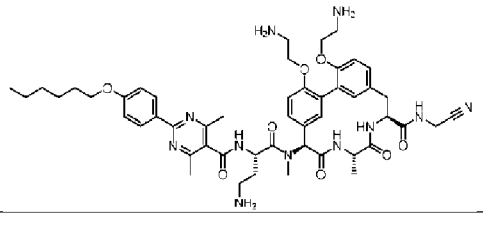
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
317	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxi-1-piperidil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
318	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(4-terc-butilfenil)piperazin-1-il]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
319	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butil-2-oxo-1-piridil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
320	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(4-terc-butil-1-piperidil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
321	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

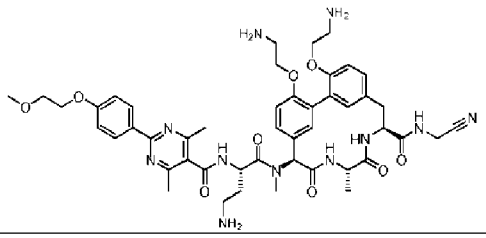
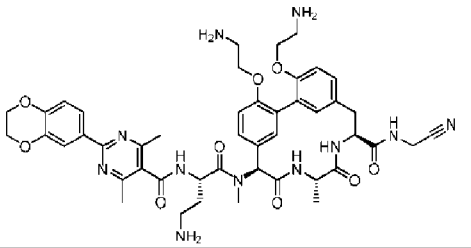
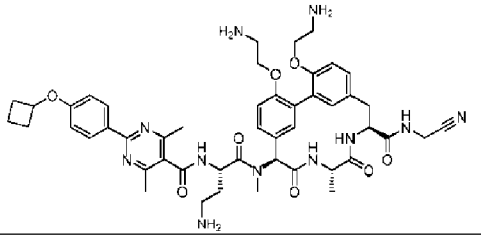
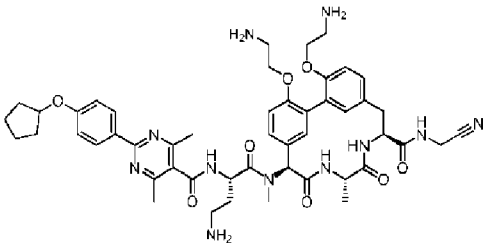
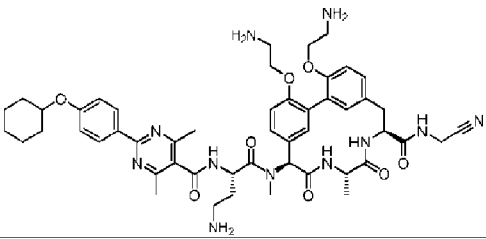
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
322	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(4,4-difluoro-1-piperidil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
323	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(azetidin-1-il)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
324	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-piperidil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
325	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(azepan-1-il)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
326	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(azocan-1-il)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

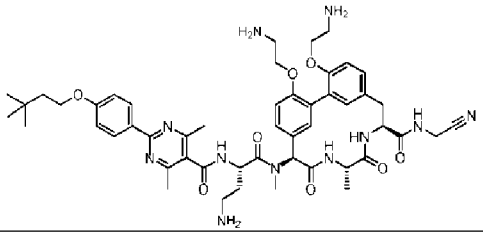
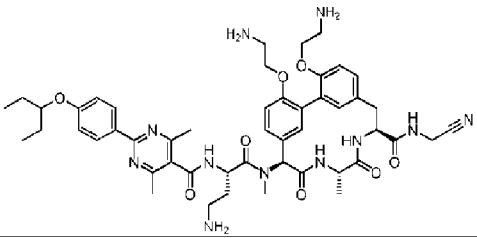
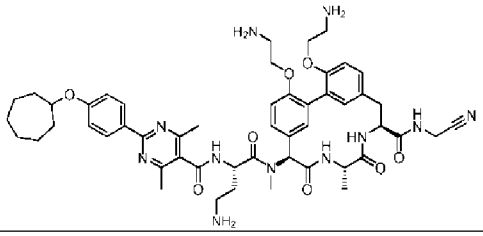
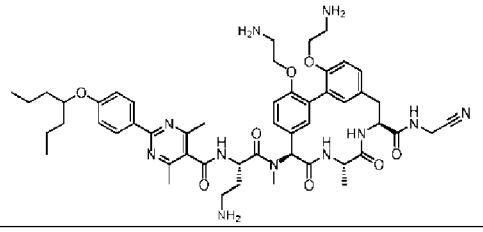
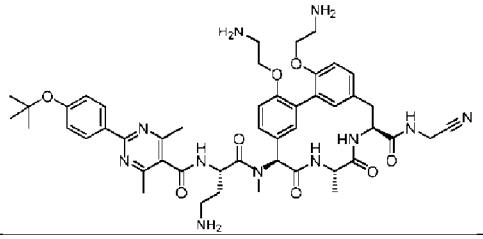
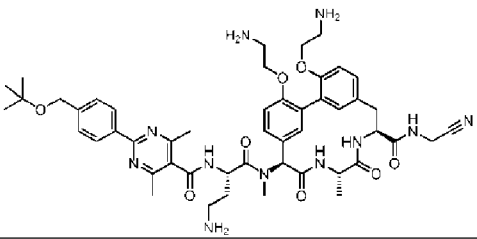
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
327	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[rac-(3S,5R)-3,5-dimetil-1-piperidil]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
328	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
329	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopentiloxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
330	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-propoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
331	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
332	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-hexoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

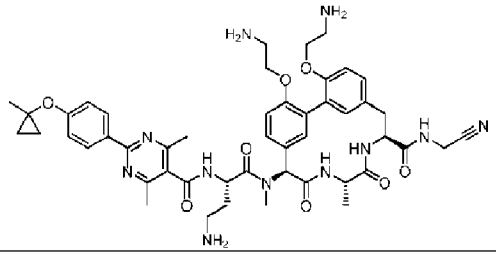
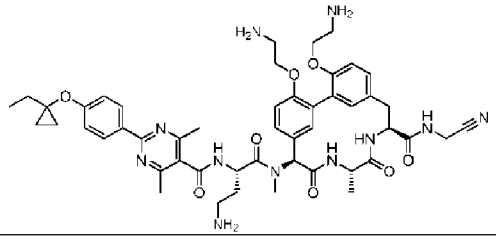
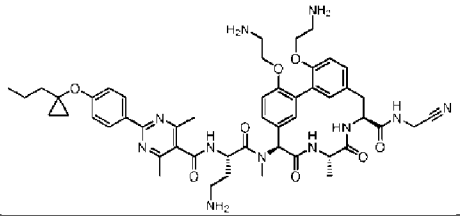
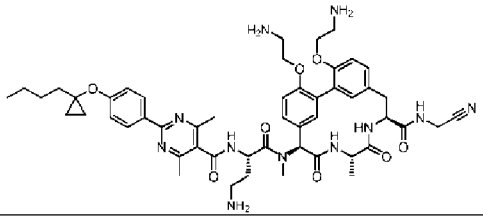
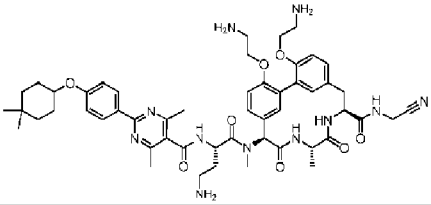
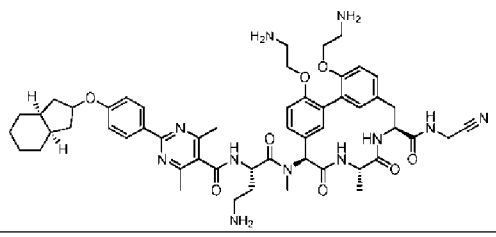
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
333	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
334	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
335	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclobutoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
336	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclopentoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
337	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

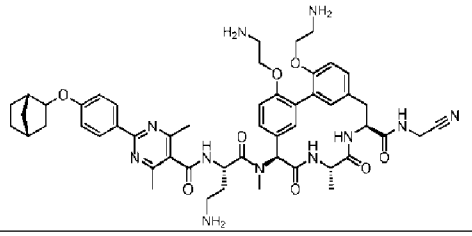
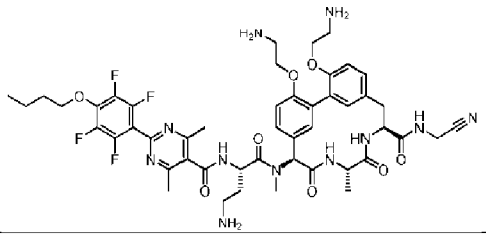
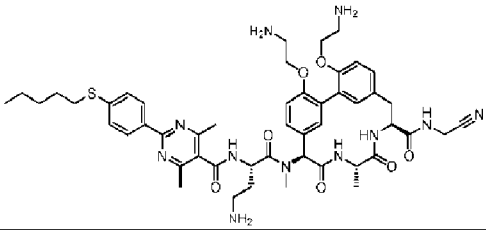
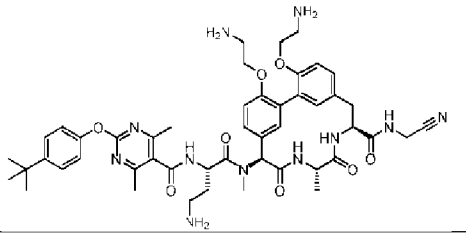
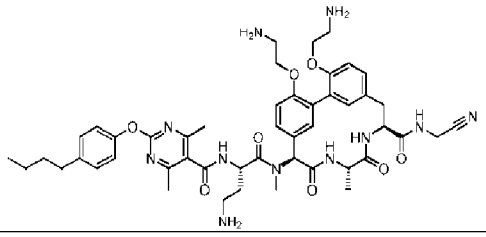
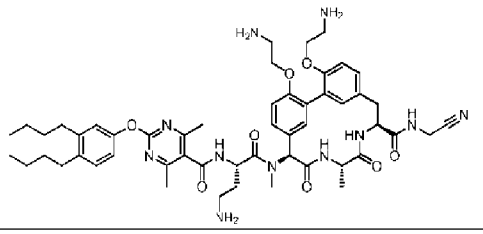
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
338	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
339	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-etilpropoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
340	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(cicloheptoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
341	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-propilbutoxi)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
342	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
343	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(terc-butoximetil)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

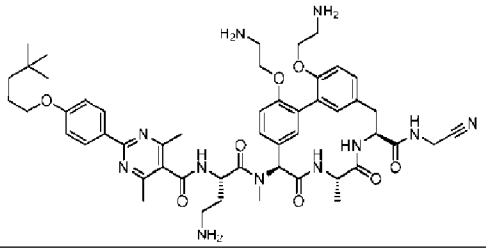
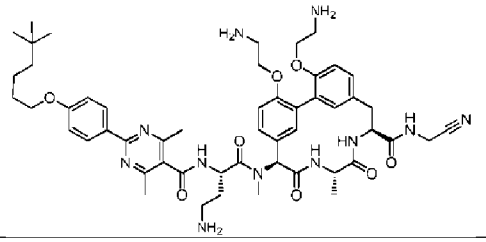
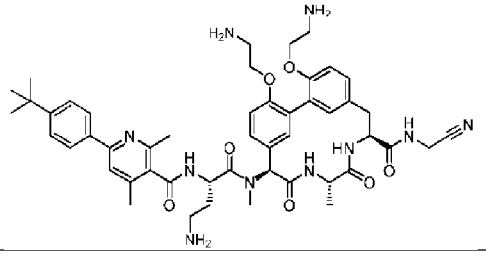
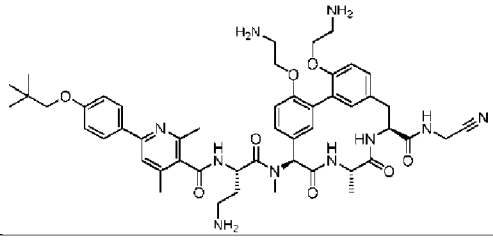
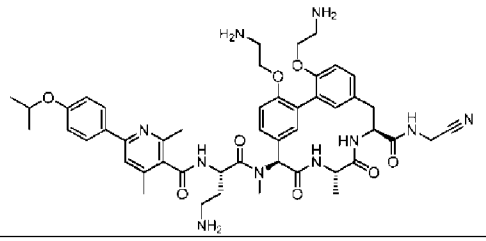
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
344	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-metilciclopropoxi)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
345	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-etilciclopropoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
346	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-propilciclopropoxi)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
347	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-butilciclopropoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
348	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(4,4-dimetilciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
349	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[[rac-(3aR,7aS)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-inden-2-il]oxi]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

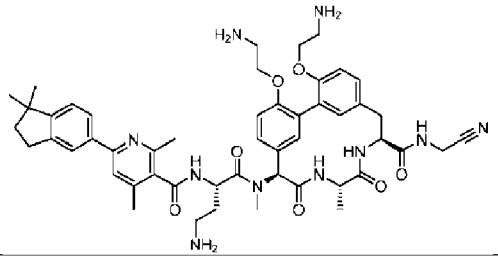
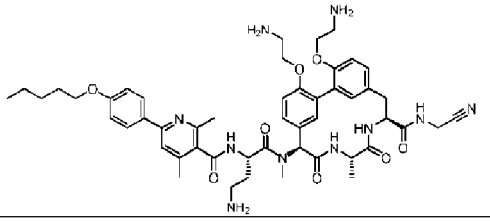
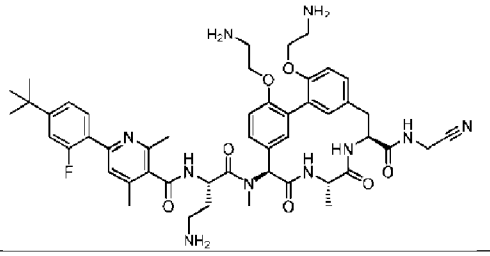
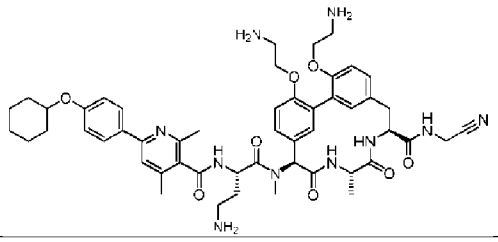
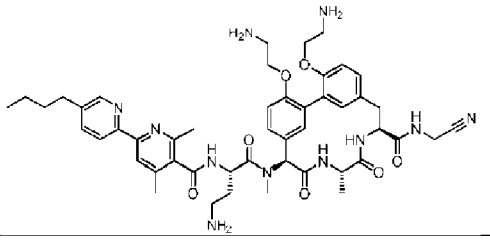
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
350	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[rac-(1S,4R)-norboman-2-il]oxifenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
351	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-fenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
352	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentilsulfanilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
353	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenoxi)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
354	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-butilfenoxi)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
355	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(3,4-dibutilfenoxi)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

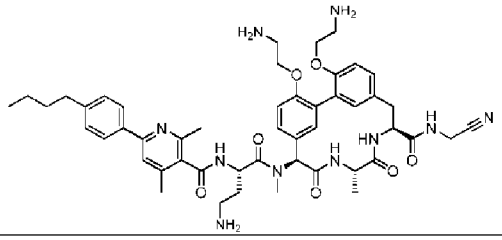
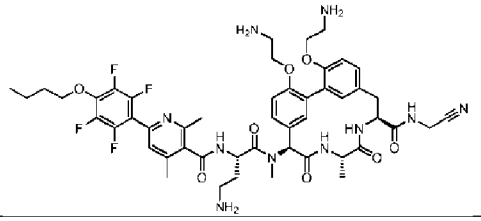
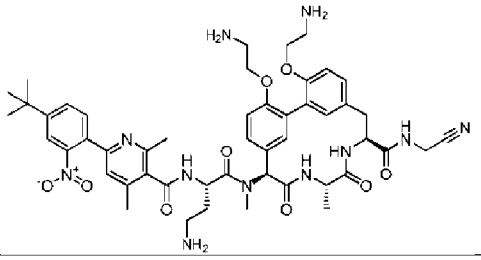
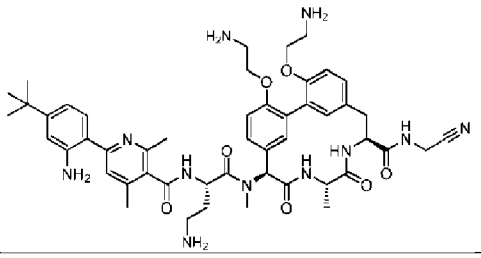
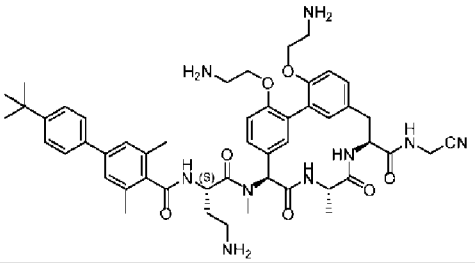
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
356	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(4,4-dimetilpentoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
357	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(5,5-dimetilhexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
358	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
359	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
360	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-isopropoxifenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

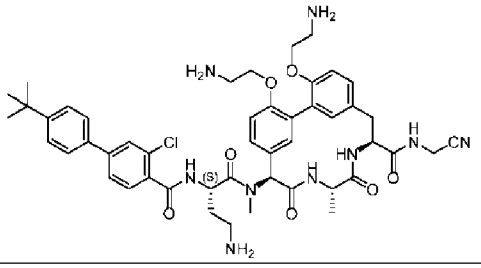
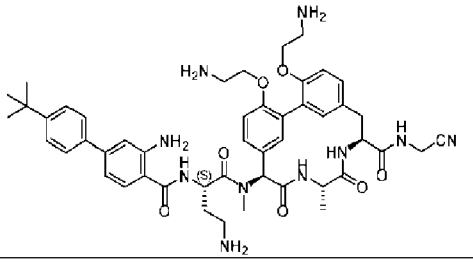
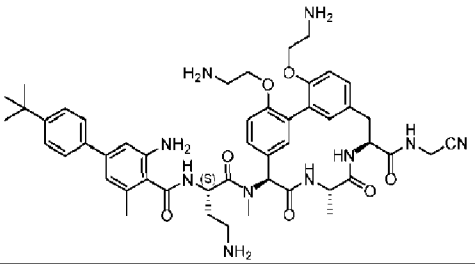
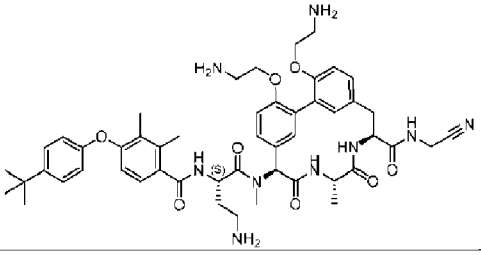
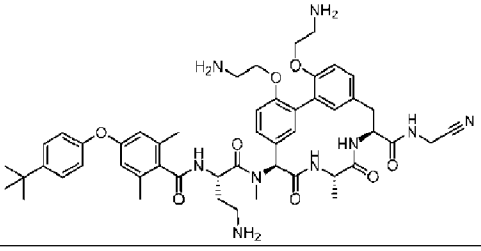
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
361	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(1,1-dimetilindan-5-il)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
362	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2,4-dimetil-6-(4-pentoxifenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
363	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butil-2-fluorofenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
364	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-[4-(ciclohexoxi)fenil]-2,4-dimetilpiridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
365	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(5-butil-2-piridil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

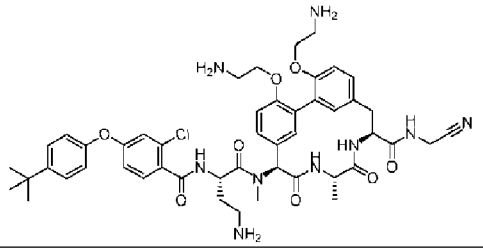
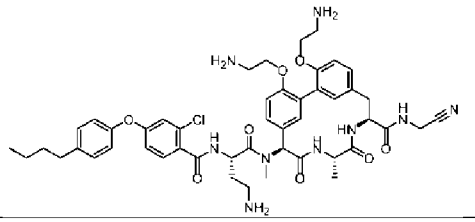
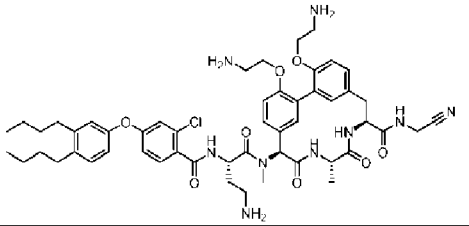
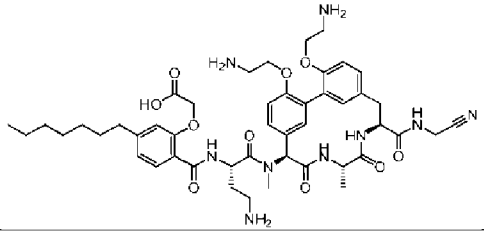
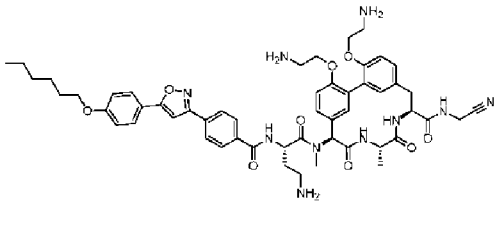
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
366	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-butilfenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
367	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-fenil)-2,4-dimetilpiridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
368	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butil-2-nitrofenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
369	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(2-amino-4-terc-butilfenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
370	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)-2,6-dimetil-benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

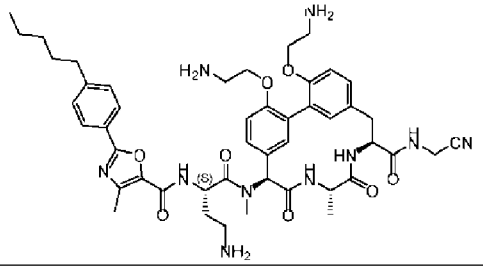
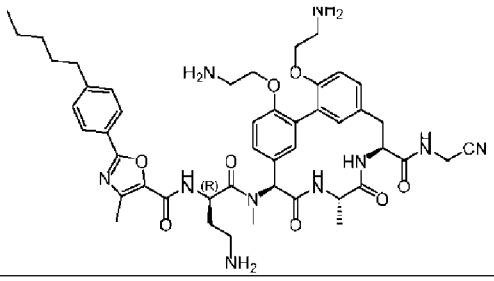
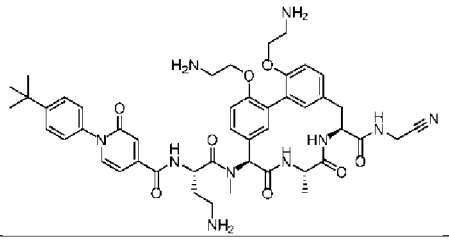
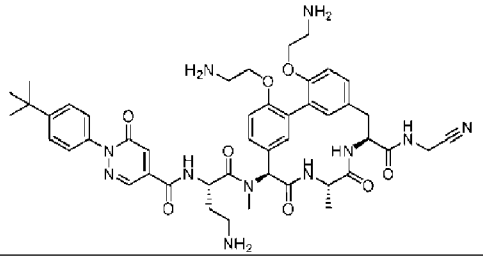
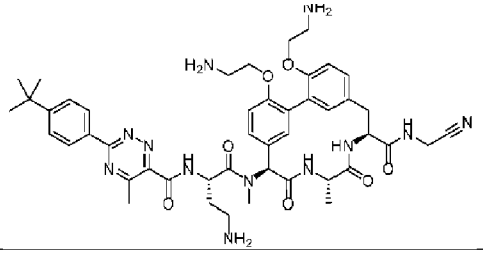
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
371	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)-2-clorobenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
372	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-amino-4-(4-terc-butilfenil)benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
373	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-amino-4-(4-terc-butilfenil)-6-metilbenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
374	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenoxi)-2,3-dimetilbenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
375	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenoxi)-2,6-dimetilbenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

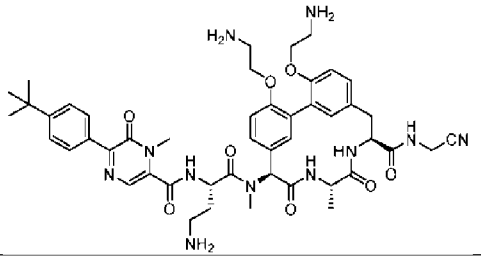
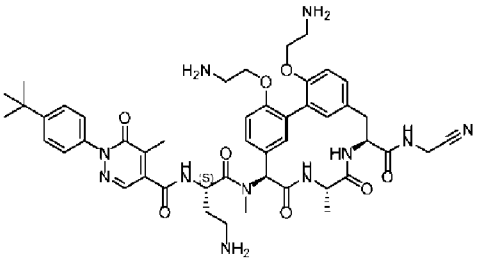
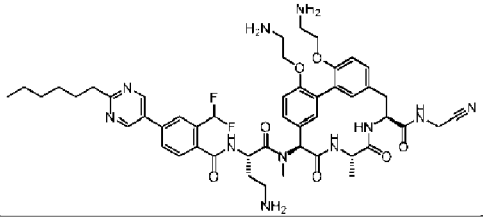
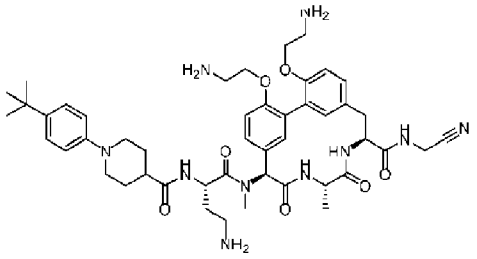
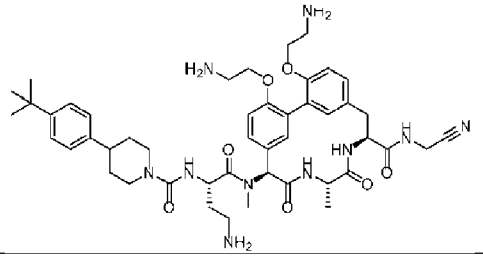
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
376	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(25)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenoxi)-2-clorobenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
377	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-butilfenoxi)-2-clorobenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
378	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-cloro-4-(3,4-dibutilfenoxi)benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
379	ácido 2-[5-heptil-2-[[rac-(1S)-3-amino-1-[metil-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]carbamoil]propil]carbamoil]fenoxi]acético	
380	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-[5-(4-hexoxifenil)isoxazol-3-il]benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

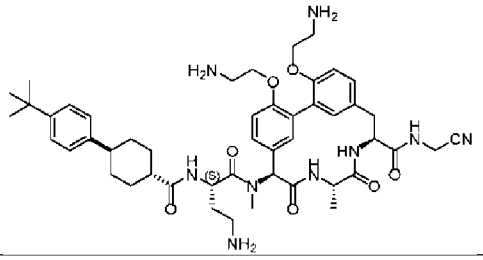
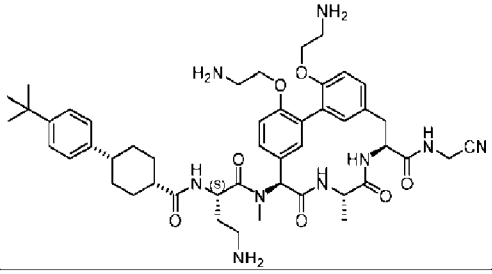
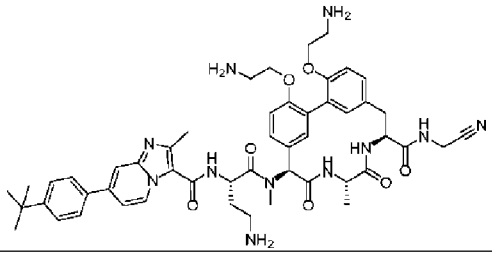
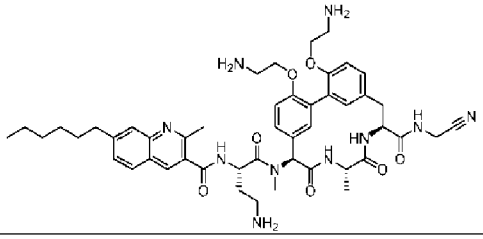
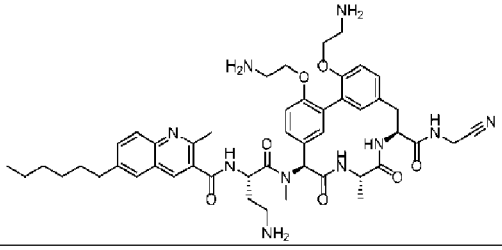
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
381	4-metil-2-(4-pentilfenil)-N-[rac-(1S)-3-amino-1-[metil-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]carbamoil]propil]oxazol-5-carboxamida	
382	4-metil-2-(4-pentilfenil)-N-[rac-(1R)-3-amino-1-[metil-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]carbamoil]propil]oxazol-5-carboxamida	
383	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[1-(4-terc-butilfenil)-2-oxo-piridin-4-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
384	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[1-(4-terc-butilfenil)-6-oxo-piridazin-4-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
385	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[3-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1,2,4-triazin-6-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

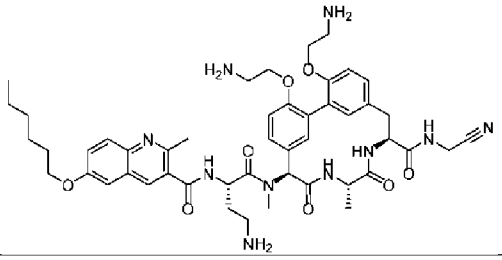
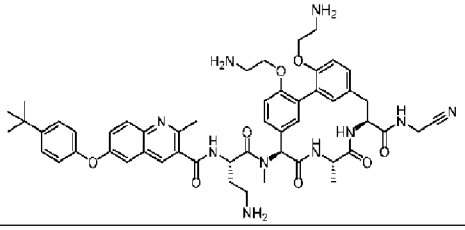
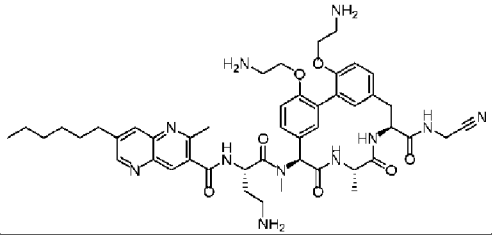
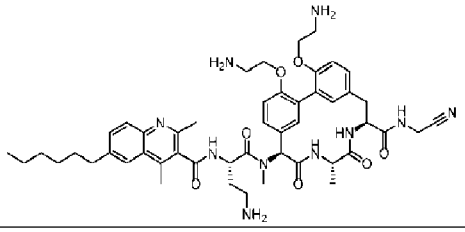
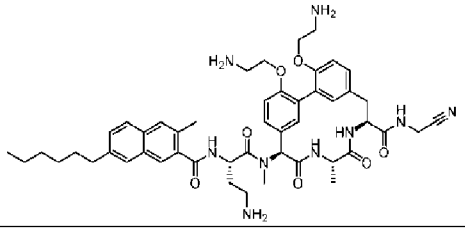
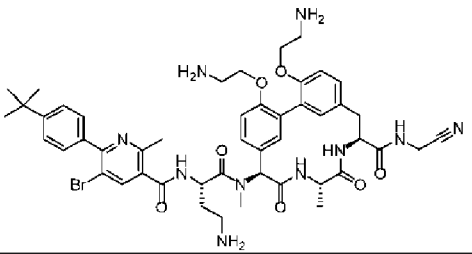
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
386	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[5-(4-terc-butilfenil)-1- metil-6-oxo-pirazin-2-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
387	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[1-(4-terc-butilfenil)-5-metil-6-oxo-piridazin-4-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
388	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(difluorometil)-4-(2-hexilpirimidin-5-il)benzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
389	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[1-(4 terc-butilfenil)piperidin-4-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
390	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)piperidin-1-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

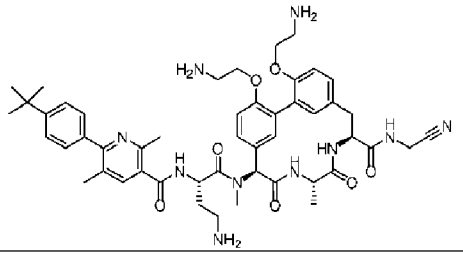
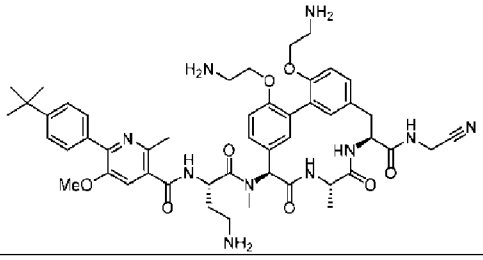
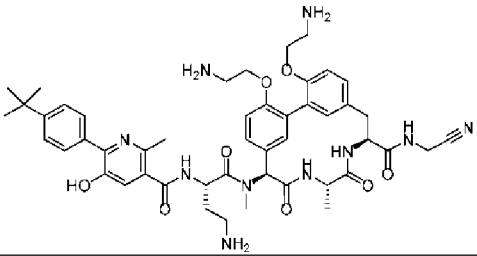
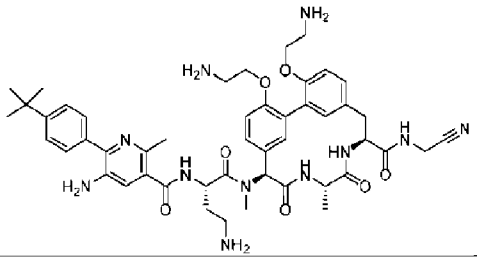
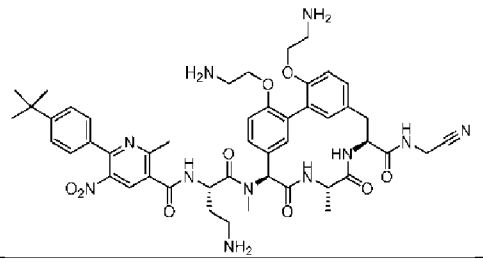
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
391	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
392	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
393	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[7-(4-terc-butilfenil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
394	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(7-hexil-2-metilquinolin-3-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
395	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(6-hexil-2-metilquinolin-3-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

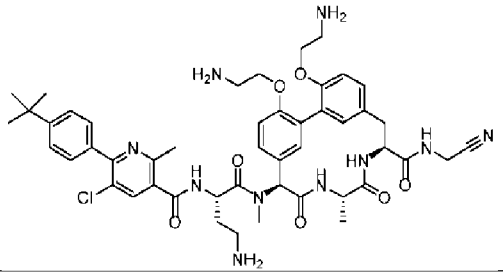
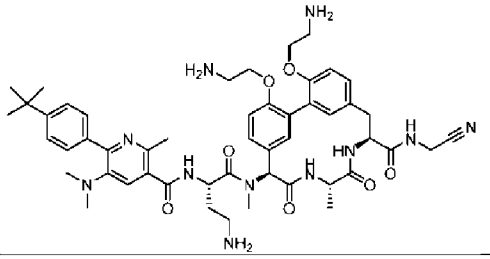
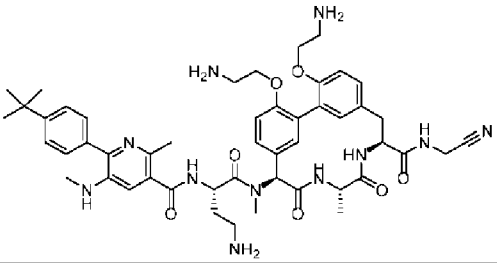
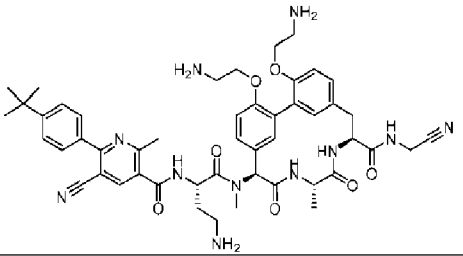
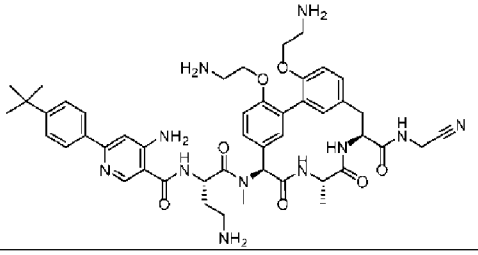
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
396	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(6-hexoxi-2-metilquinolin-3-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
397	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenoxi)-2-metil-quinolin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
398	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(7-hexil-2-metil-1,5-naftiridin-3-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
399	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(6-hexil-2,4-dimetil-quinolin-3-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
400	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(7-hexil-3-metilnaftaleno-2-carbonil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
401	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[5-bromo-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

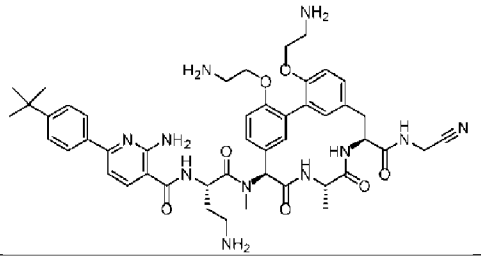
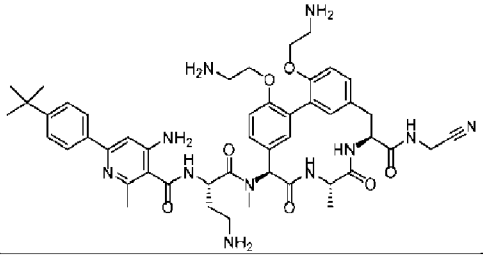
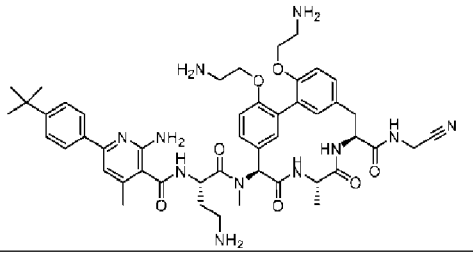
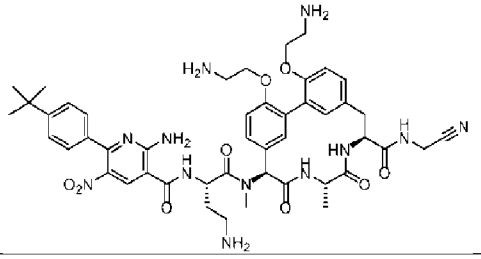
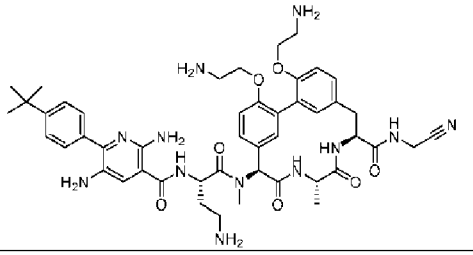
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
402	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2,5-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
403	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-5-metoxi-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
404	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-5-hidroxi-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
405	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[5-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
406	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-5-nitro-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

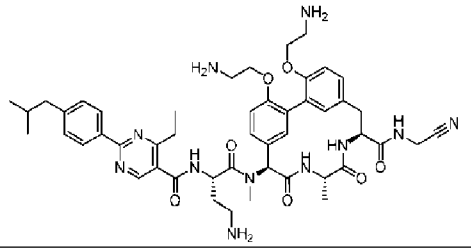
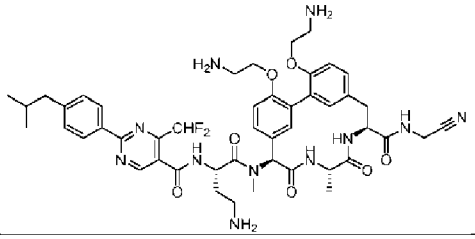
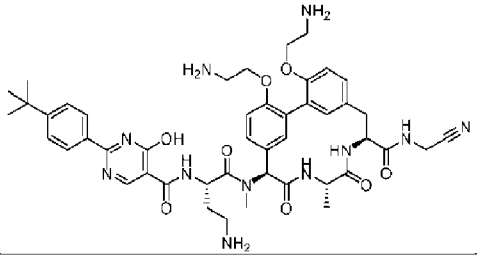
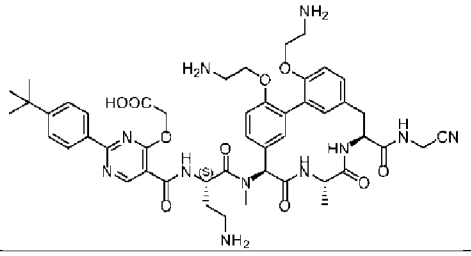
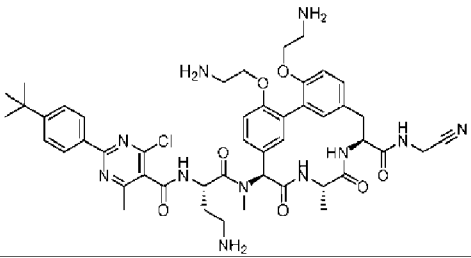
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
407	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-5-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
408	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-5-(dimetilamino)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
409	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-5-(metilamino)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
410	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-5-ciano-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
411	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

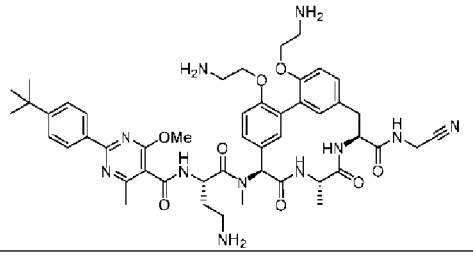
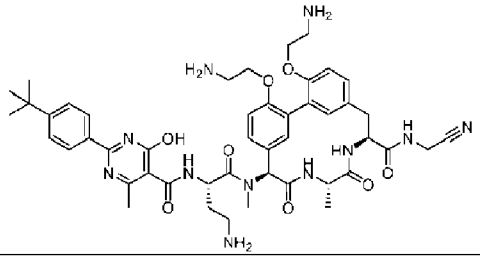
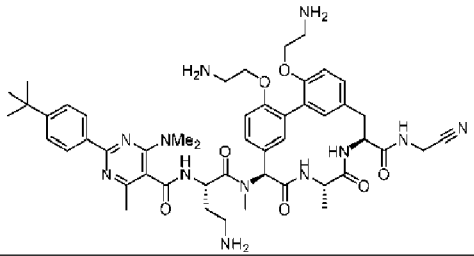
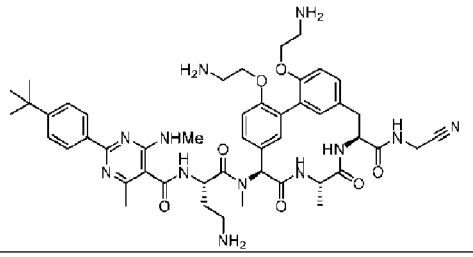
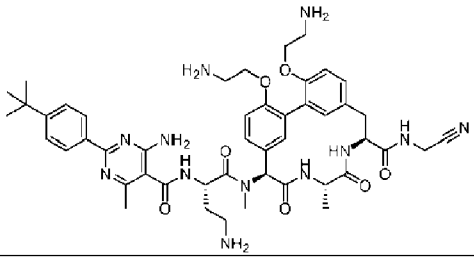
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
412	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-amino-6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
413	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
414	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-amino-6-(4-terc-butilfenil)-4-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
415	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-amino-6-(4-terc-butilfenil)-5-nitro-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
416	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2,5-diamino-6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

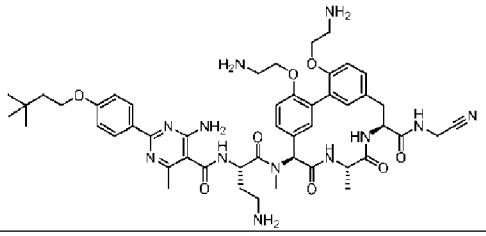
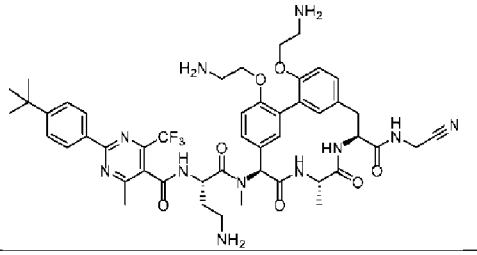
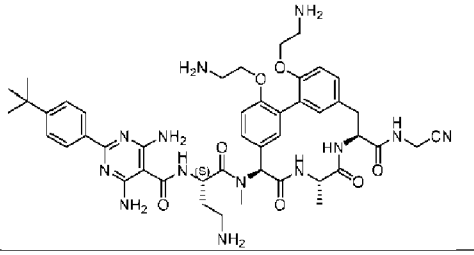
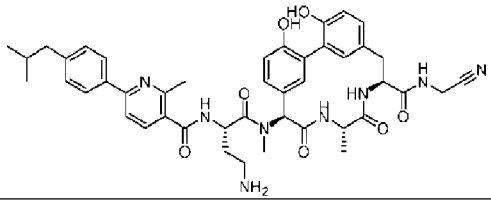
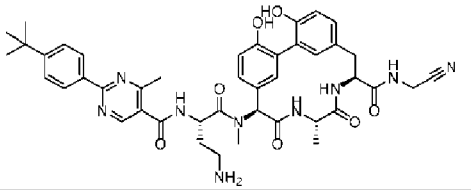
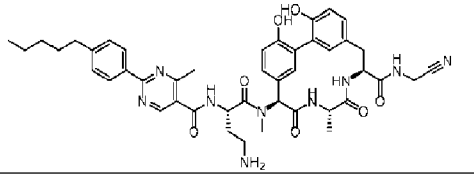
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
417	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-etil-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
418	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(difluorometil)-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
419	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-hidroxi-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
420	ácido 2-[2-(4-terc-butilfenil)-5-[[rac-(1S)-3-amino-1-[metil-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]carbamoil]propil]carbamoil]pirimidin-4-il]oxiacético	
421	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-cloro-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

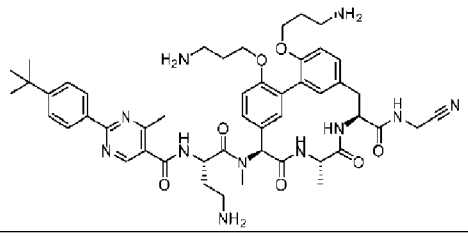
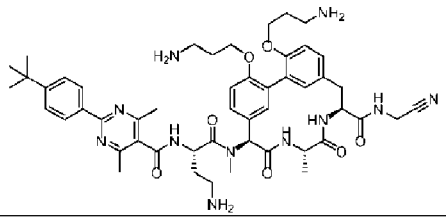
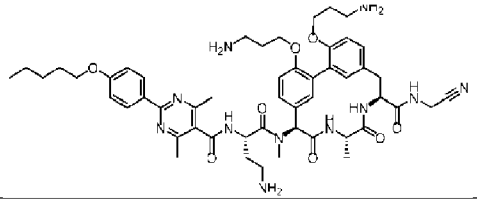
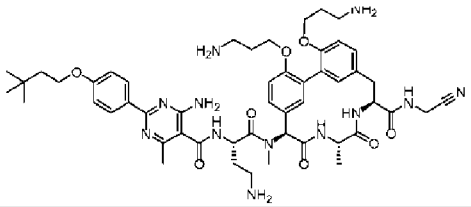
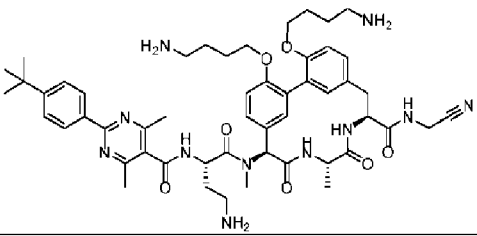
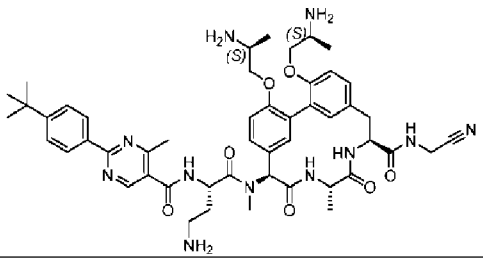
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
422	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metoxi-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
423	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-hidroxi-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
424	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
425	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-6-(metilamino)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
426	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-(4-terc-butilfenil)-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

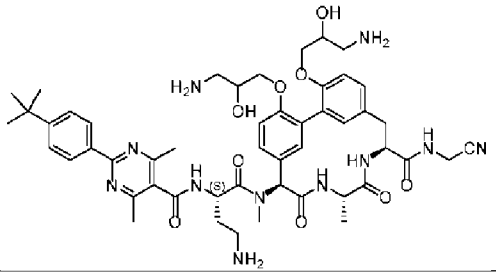
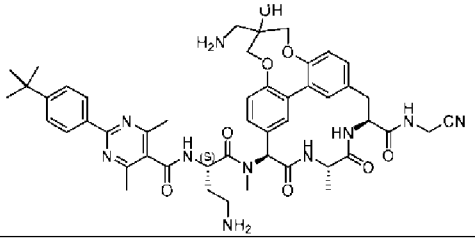
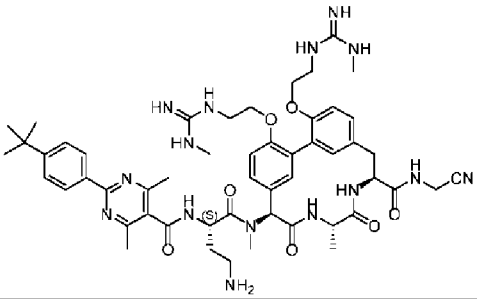
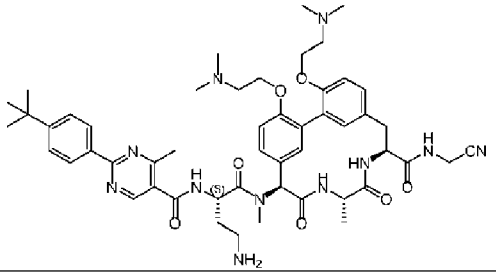
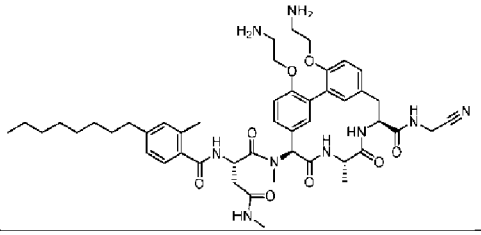
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
427	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
428	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
429	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-diamino-2-(4-terc-butilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
430	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-isobutilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
431	rac-(8S, 11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
432	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-metil-2-(4-pentilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

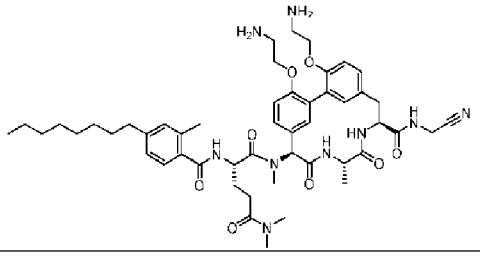
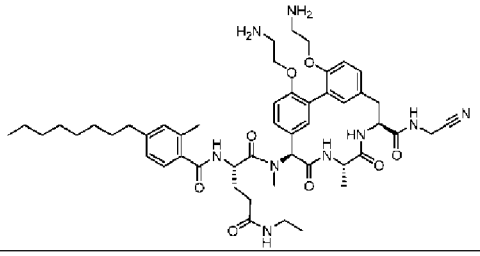
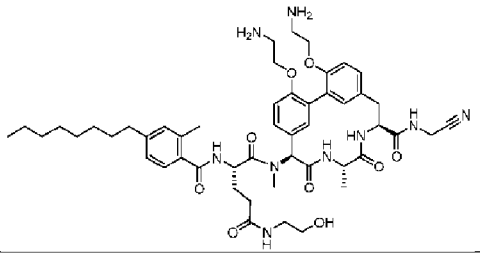
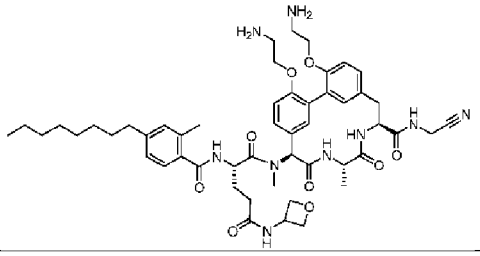
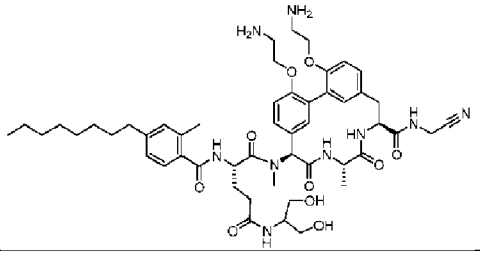
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
433	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
434	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
435	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
436	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
437	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(4-aminobutoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
438	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2S)-2-aminopropoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

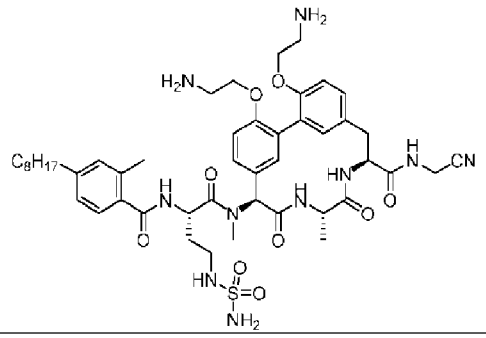
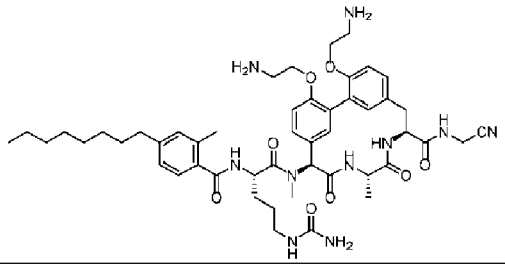
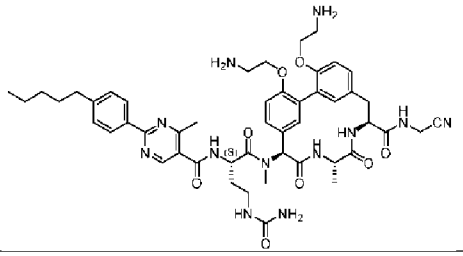
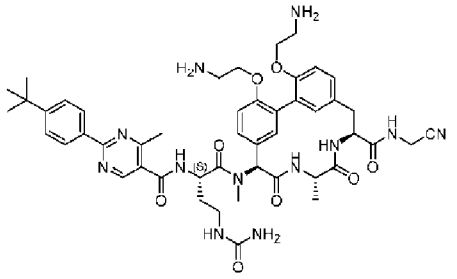
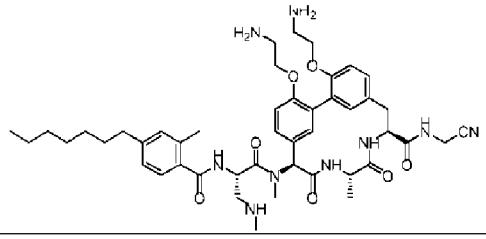
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
439	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
440		
441	rac-(8S, 11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-3,18-bis[2-[(N-metilcarbamimidoil)amino]etoxi]-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
442	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-bis[2-(dimetilamino)etoxi]-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
443	rac-(2S)-N,N'-dimetil-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]butanodiamida	

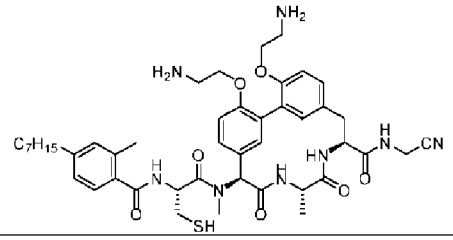
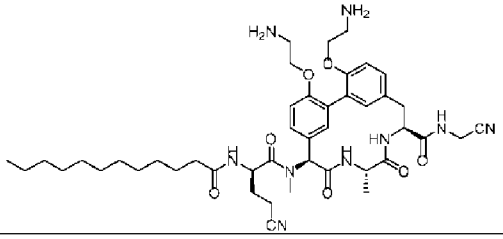
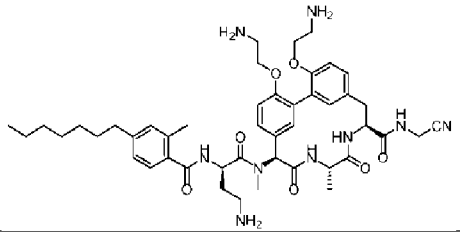
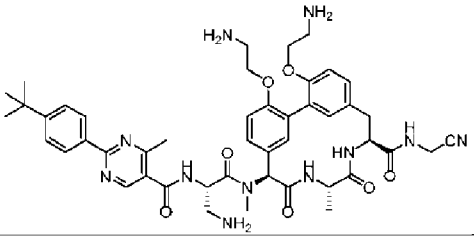
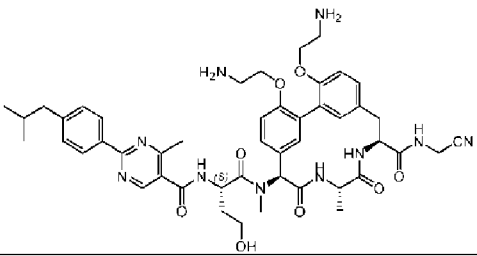
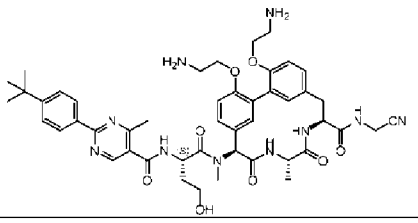
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
444	rac-(2S)-N,N',N' trimetil-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	
445	rac-(2S)-N'-etil-N-metil-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	
446	rac-(2S)-N'-(2-hidroxietil)-N-metil-2-[(2-metil-4-octilbenzoil)amino]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	
447	rac-(2S)-N-metil-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-N'-(oxetan-3-il)-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	
448	rac-(2S)-N'-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-N-metil-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	

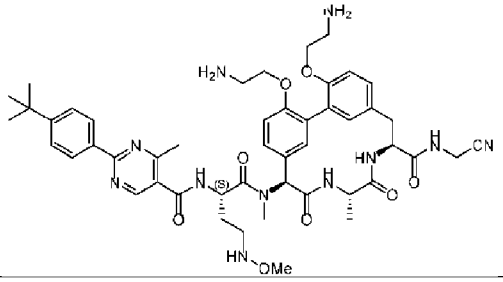
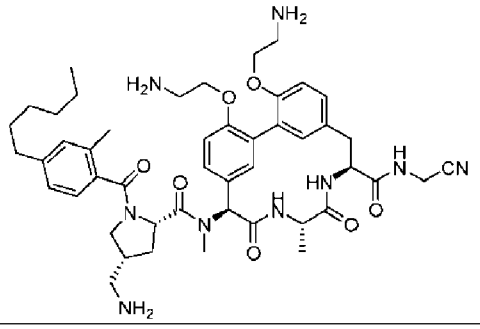
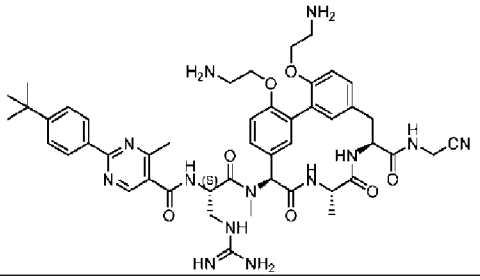
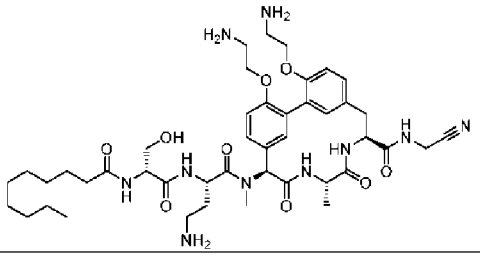
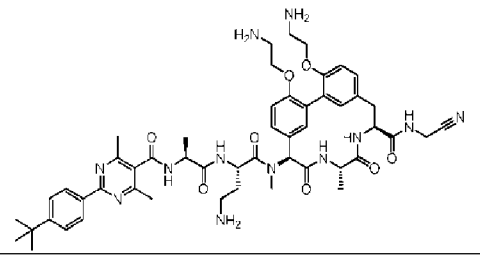
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
449	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-4-(sulfamoilamino)butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
450	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[(2-metil-4-octil-benzoil)amino]-5-ureido-pentanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
451	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[4-metil-2-(4-pentilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]-4-ureido-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
452	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-4-ureido-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
453	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[(4-heptil-2-metil-benzoil)amino]-3-(metilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

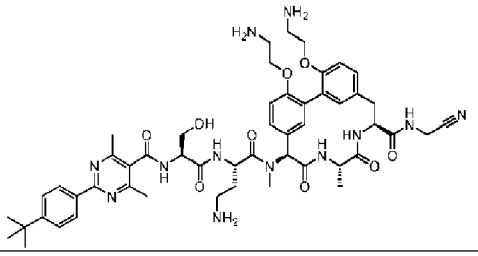
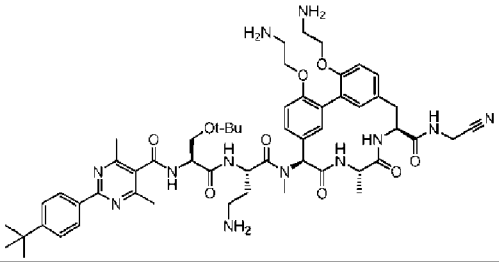
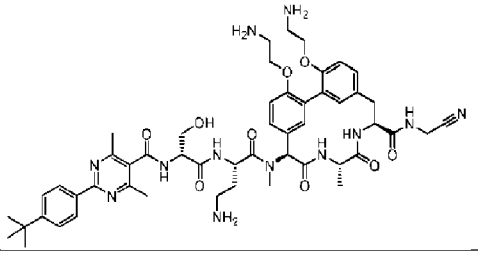
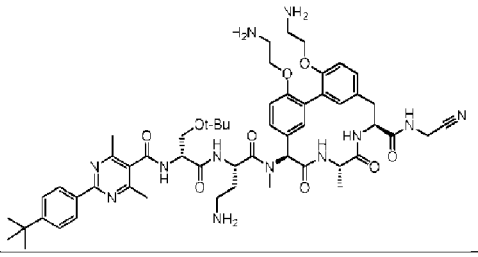
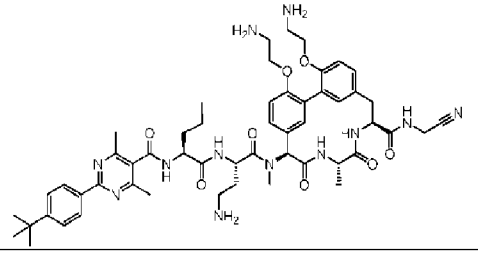
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
454	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2R)-2-[(4-heptil-2-metil-benzoil)amino]-3-sulfanil-propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
455		
456	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2R)-4-amino-2-[(4-heptil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
457	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-3-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
458	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-hidroxi-2-[[2-(4-isobutilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
459	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-4-hidroxi-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

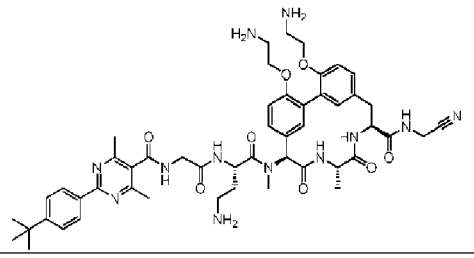
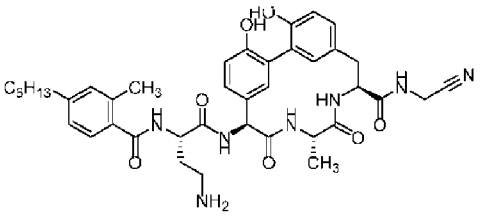
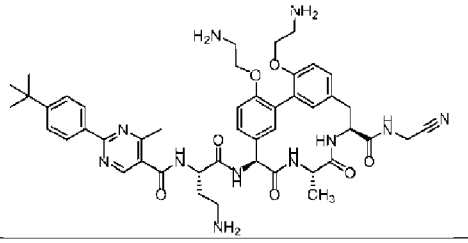
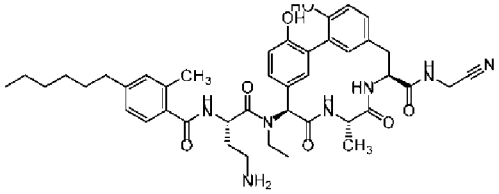
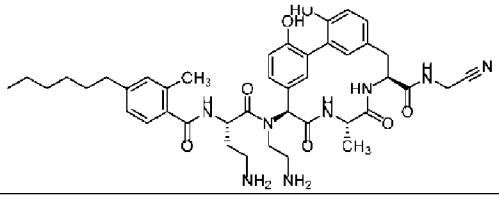
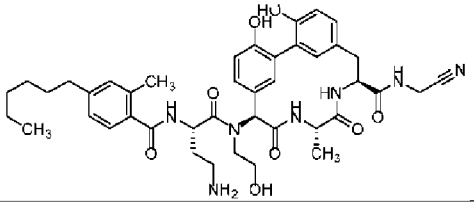
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
460	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-4-(metoxiamino)butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
461	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S,4R)-4-(aminometil)-1-(4-hexil-2-metilbenzoil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
462	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-3-guanidino-propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
463		
464	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

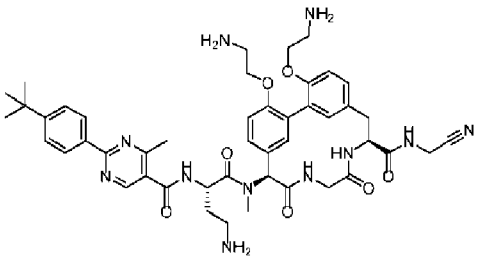
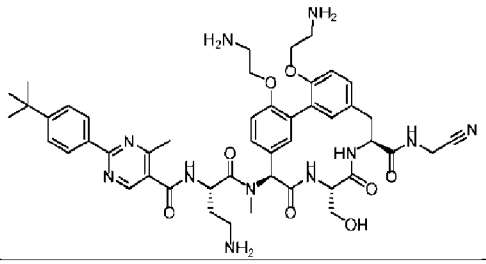
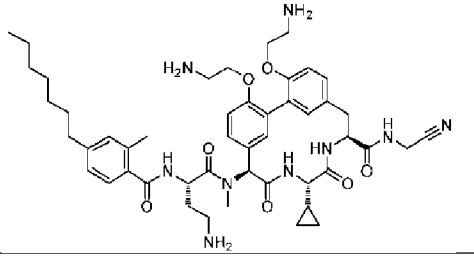
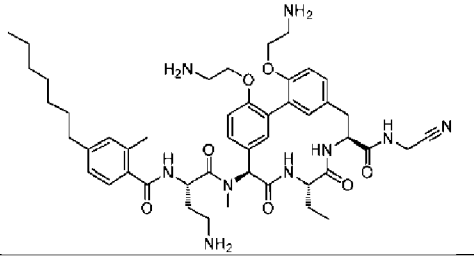
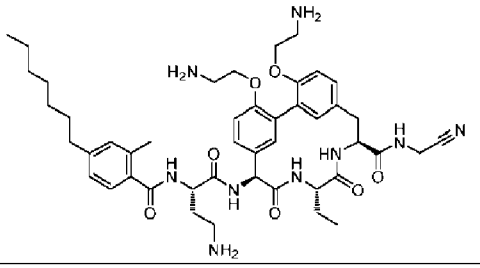
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
465	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3- hidroxi-propanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
466	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2S)-3-terc-butoxi-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
467	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2R)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-hidroxi-propanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
468	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2R)-3-terc-butoxi-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
469	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]pentanoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

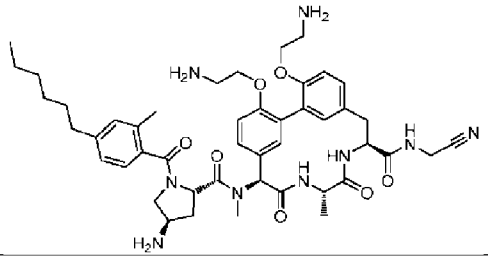
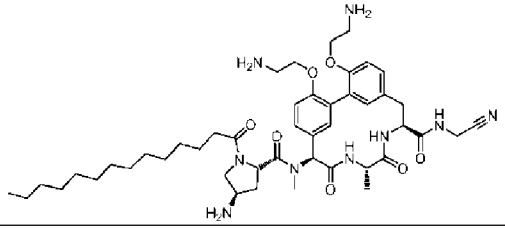
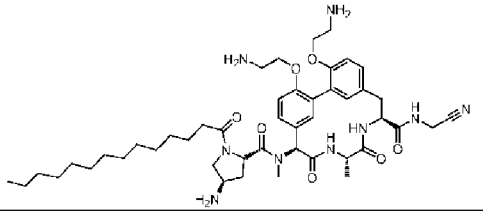
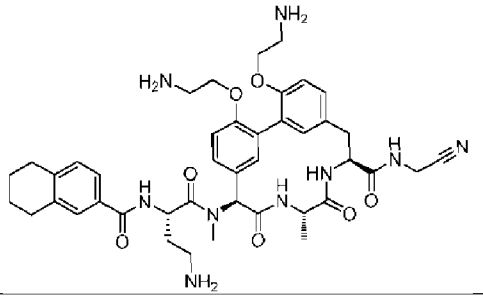
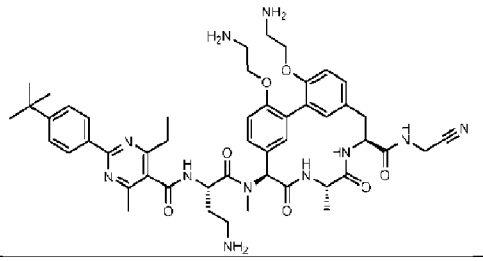
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
470	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]acetil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
471	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-10,13-dioxo-14-[[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-hexil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
472	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-14-[[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
473	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-14-[etil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-hexil-2-metil-benzoil)amino]butanoil]amino]-3,18-dihidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
474	rac-(8S,11S,14S)-14-[2-aminoetil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-hexil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
475	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-14-[2-hidroxietil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-hexil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

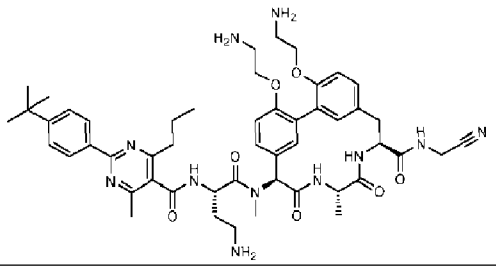
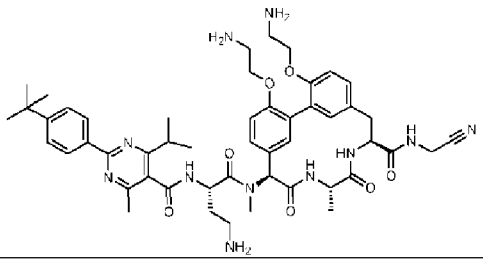
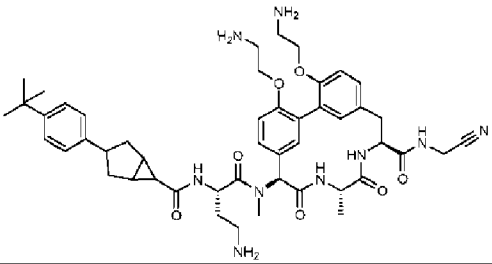
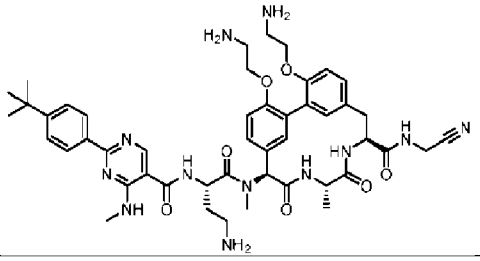
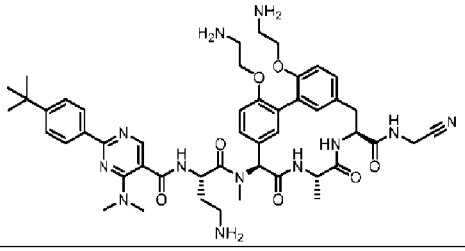
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
476	rac-(8S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
477	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-(hidroximetil)-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
478	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-ciclopropil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-heptil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
479	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-etil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-heptil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
480	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-etil-10,13-dioxo-14-[[rac-(2S)-4-amino-2-[(4-heptil-2-metilbenzoil)amino]butanoil]amino]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

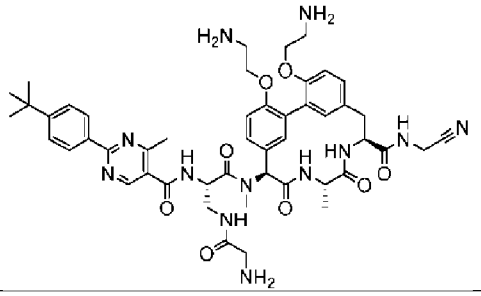
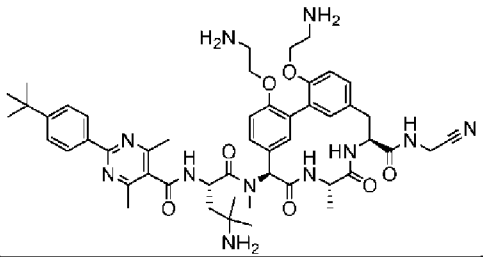
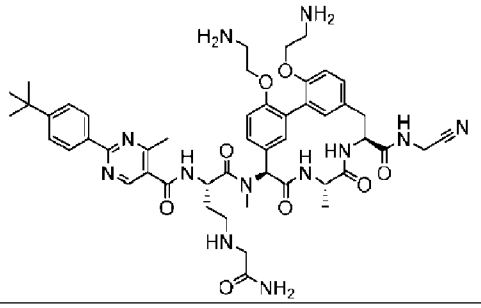
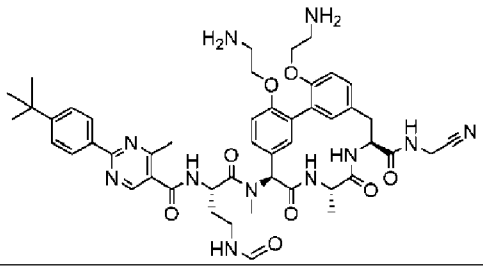
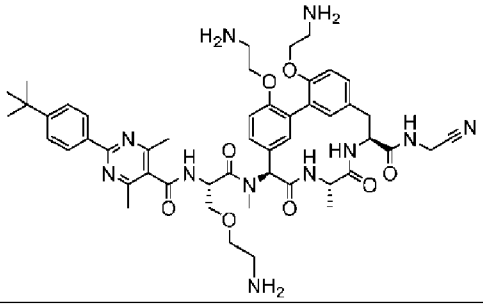
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
481	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-14-[[4-amino-1-(4-hexil-2-metil-benzoil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
482	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-14-[(4-amino-1-tetradecanoil-pirrolidin-2-carbonil)-metil-amino]-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
483	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-14-[(4-amino-1-tetradecanoil-pirrolidin-2-carbonil)-metil-amino]-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
484		
485		

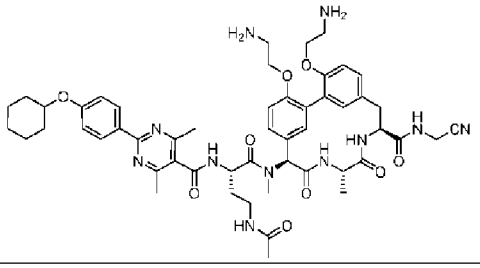
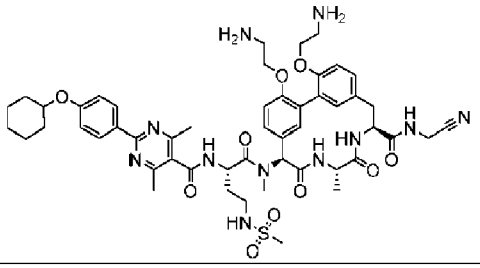
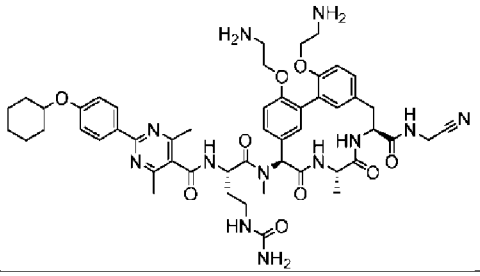
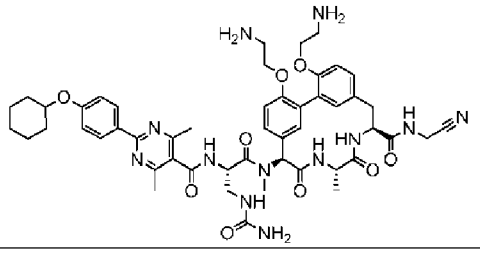
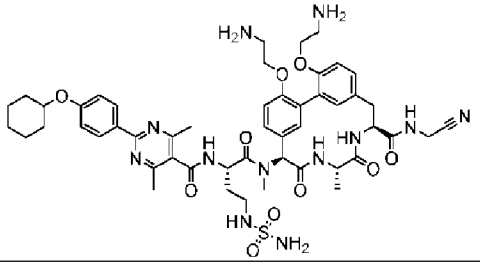
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
486		
487		
488		
489		
490		

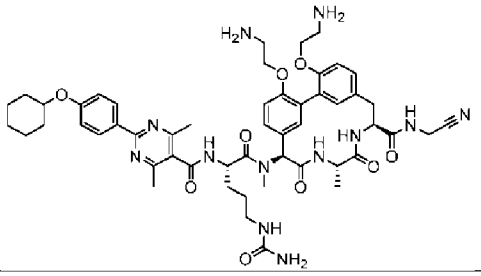
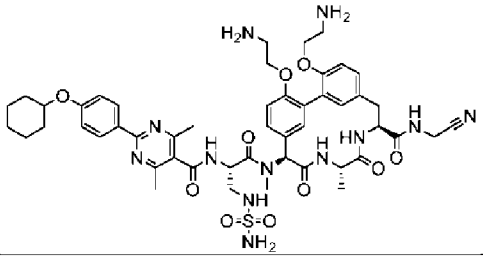
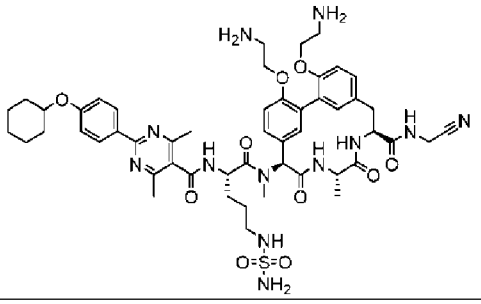
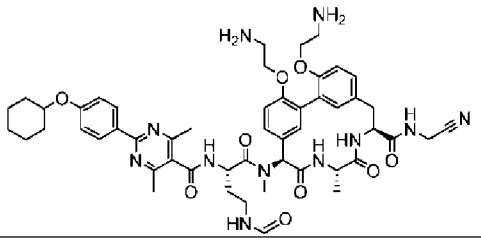
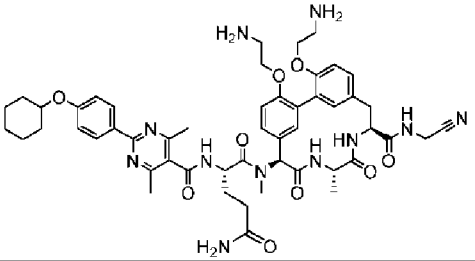
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
491	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-3-[(2-aminoacetil)amino]-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
492	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-metil-pentanoil]-metil-amino]-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
493	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-[(2-amino-2-oxo-etil)amino]-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
494	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]-4-formamido-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
495	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-3-(2-aminoetoxi)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

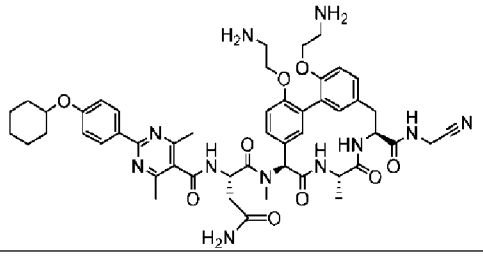
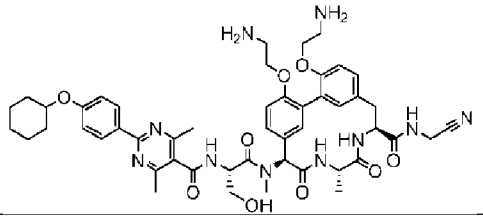
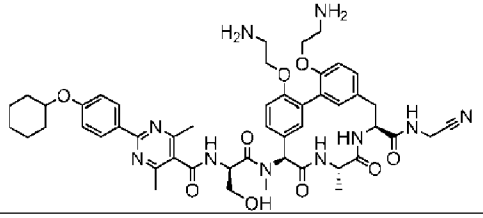
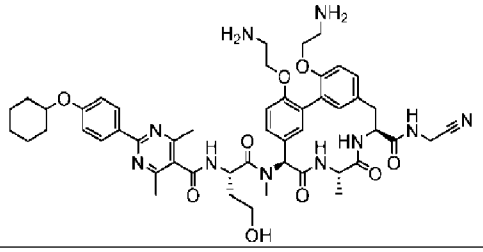
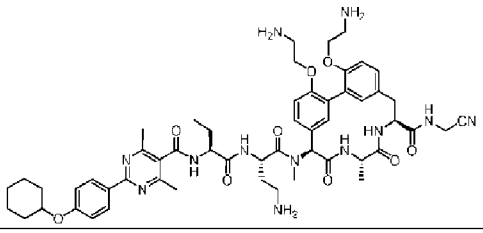
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
496	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-acetamido-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
497	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(metanosulfonamido)butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
498	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-ureido-butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
499	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-ureido-propanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
500	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(sulfamoilamino)butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

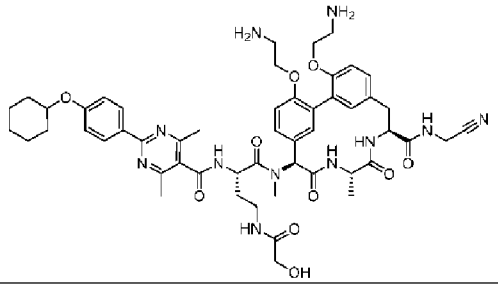
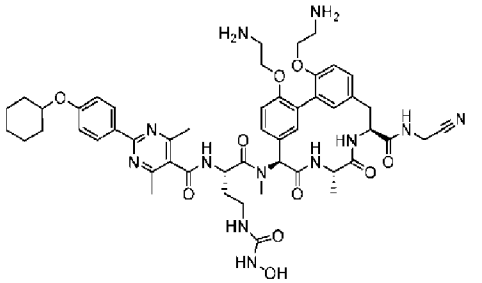
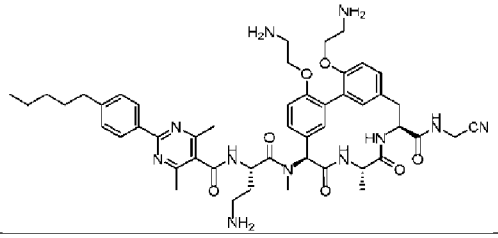
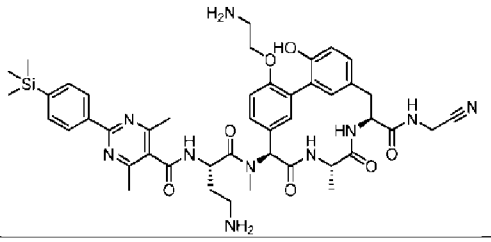
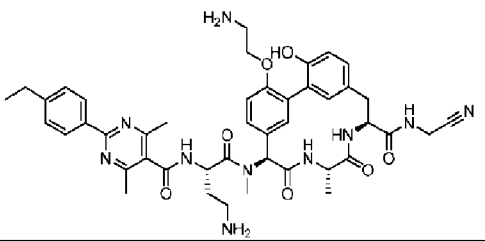
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
501	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-5-ureido-pentanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
502	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
503	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-5-(sulfamoilamino)pentanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
504	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-formamido-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
505	rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-N-metil-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]pentanodiamida	

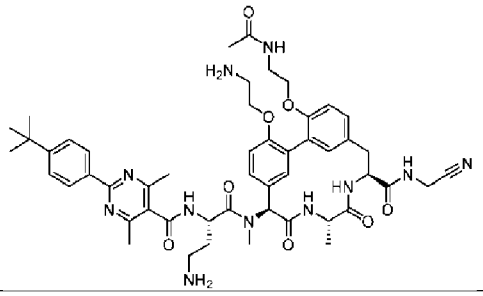
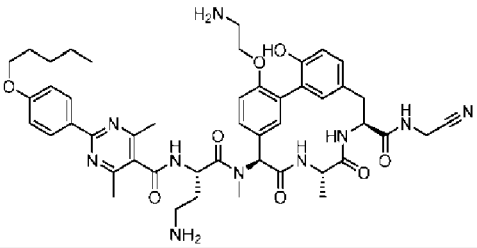
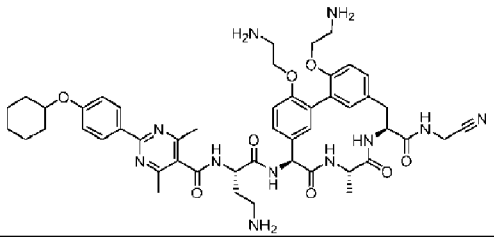
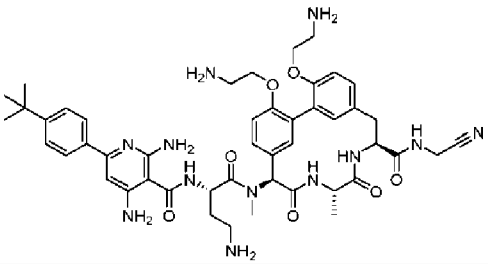
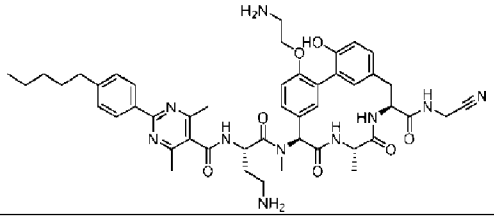
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
506	(2S)-N-[(7S,10S,13S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-13-(cianometilcarbamoil)-10-metil-8,11-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(19),2,4,6(20),15,17-hexaen-7-il]-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-N-metil-butanodiamida	
507	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-hidroxi-propanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
508	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2R)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-hidroxi-propanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
509	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-hidroxi-butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
510	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]butanoil]-metil-amino]-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

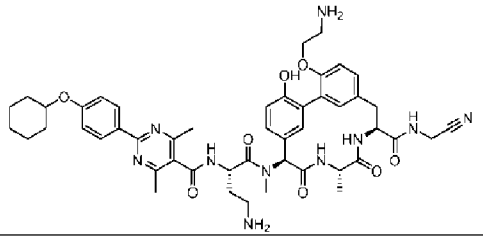
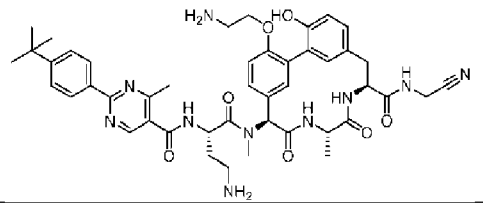
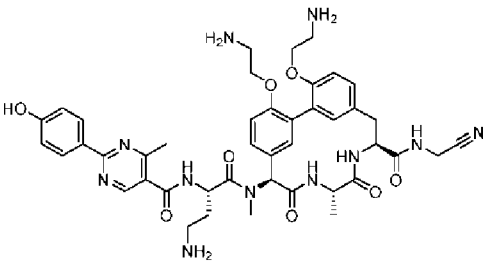
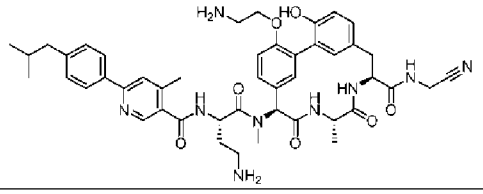
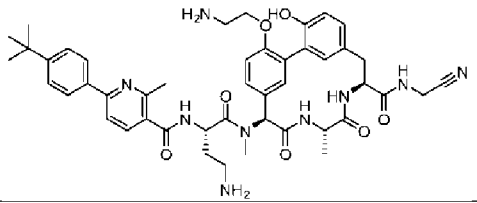
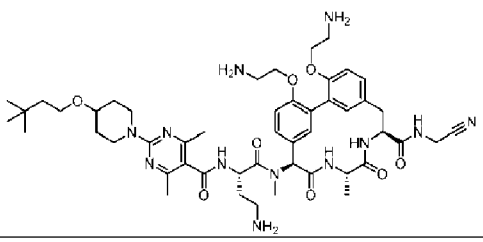
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
511	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-[(2-hidroxiacetil)amino]butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
512	(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(hidroxicarbamoilamino)butanoil]-metil-amino]-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
513	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
514	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-trimetilsililfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
516	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-etilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

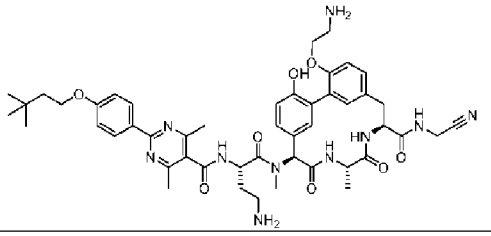
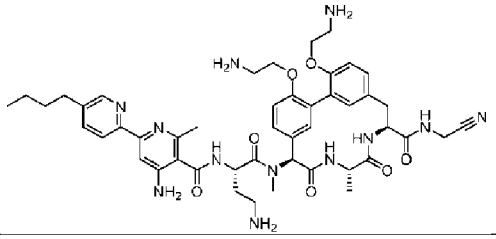
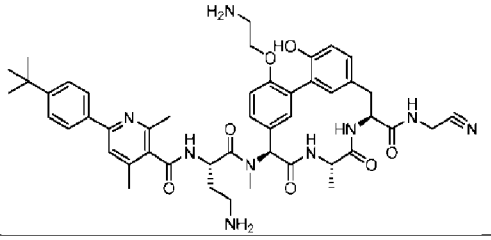
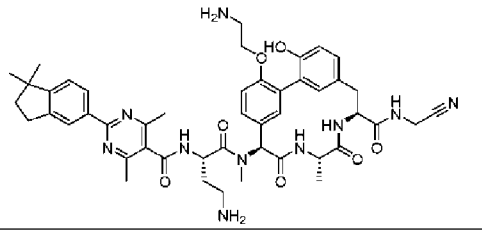
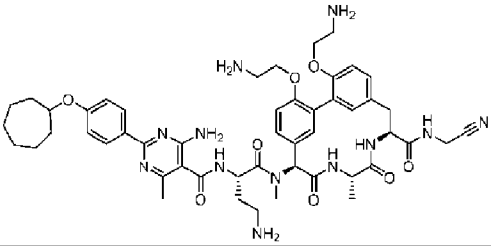
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
517	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-acetamidoetoxi)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
518	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
519	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-14-[[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
520	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2,4-diamino-6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
521	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentilfenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

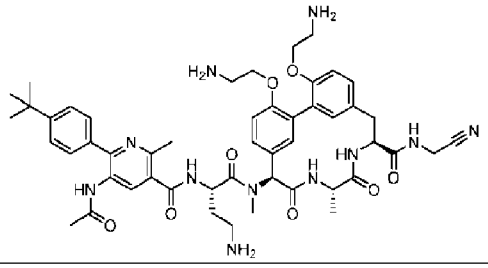
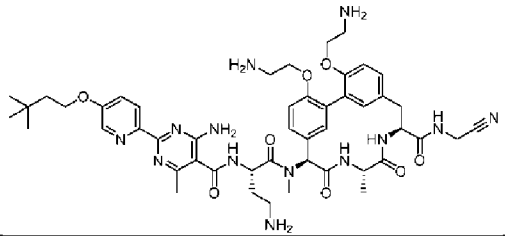
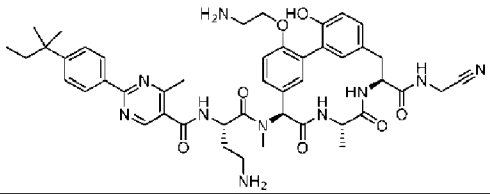
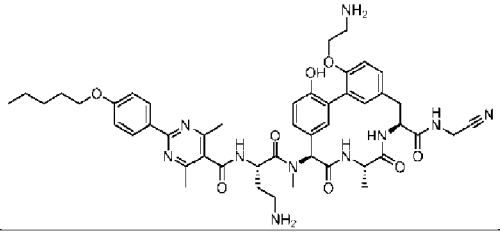
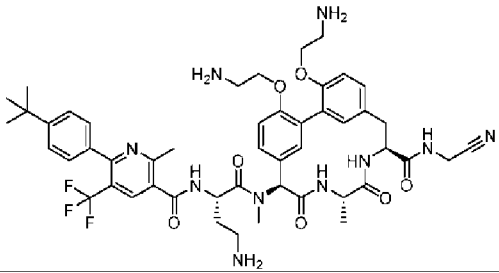
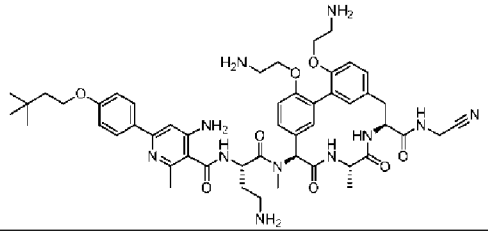
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
522	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
523	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
524	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-hidroxifenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
525	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-isobutilfenil)-4-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
526	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
527	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)-1-piperidil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

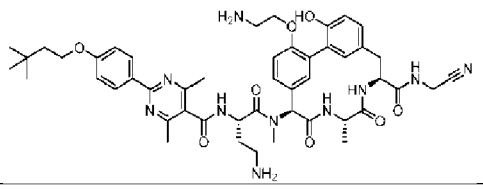
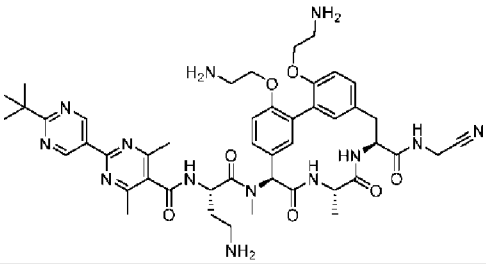
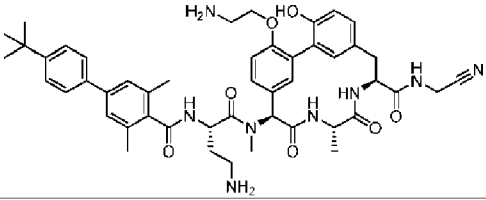
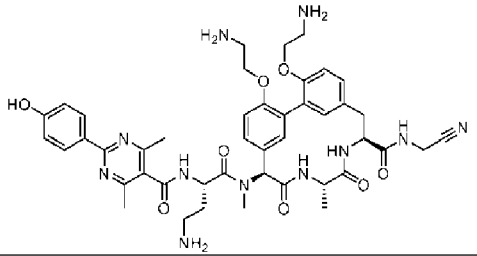
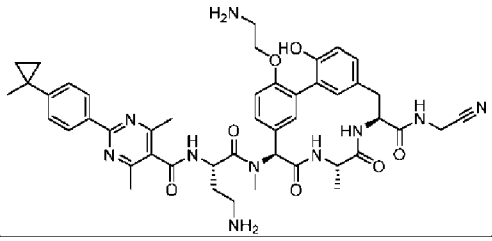
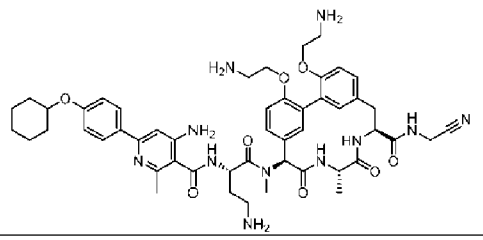
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
528	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
529	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(5-butil-2-piridil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
530	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
531	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetilindan-5-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
532	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[4-(cicloheptoxi)fenil]-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

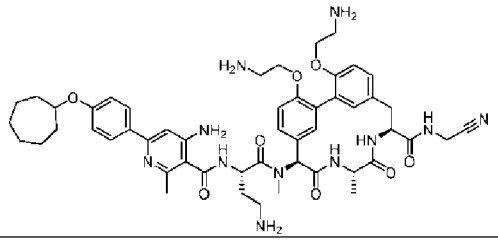
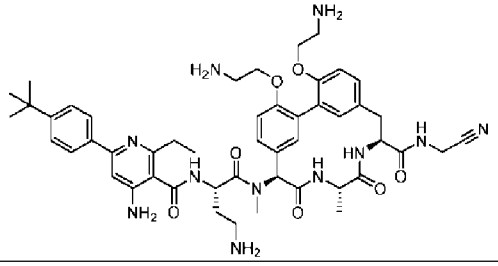
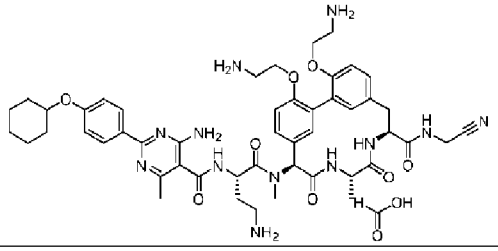
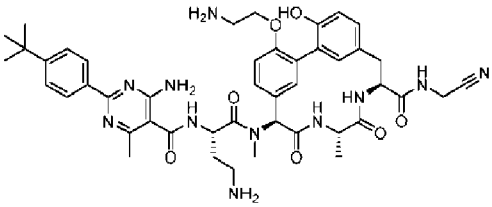
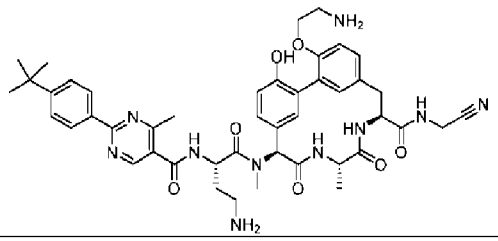
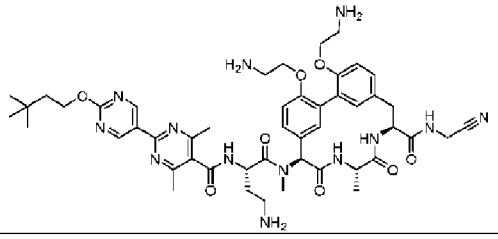
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
533	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[5-acetamido-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]-4-amino-butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
534	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[5-(3,3-dimetilbutoxi)-2-piridil]-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
535	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
536	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
537	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
538	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

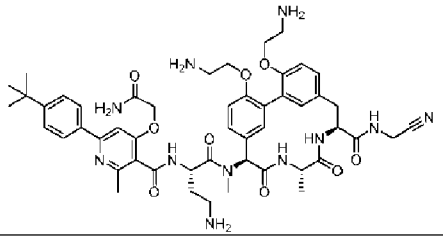
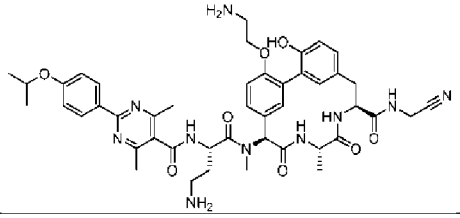
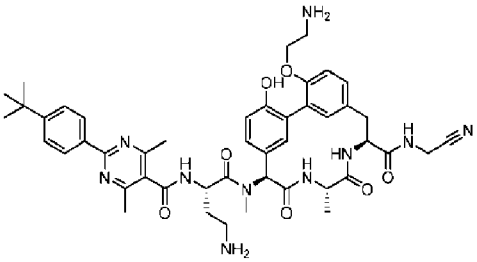
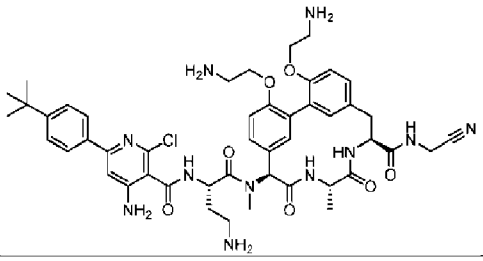
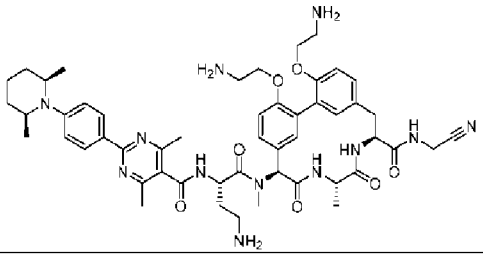
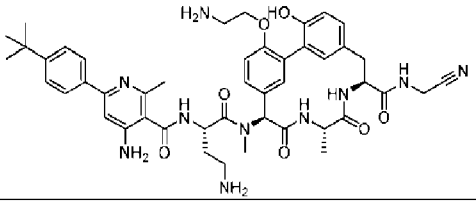
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
539	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
540	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(2-terc-butilpirimidin-5-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
541	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(4-terc-butilfenil)-2,6-dimetilbenzoil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
542	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-hidroxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
543	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-(1-metilciclopropil)fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
544	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-[4-(ciclohexoxi)fenil]-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

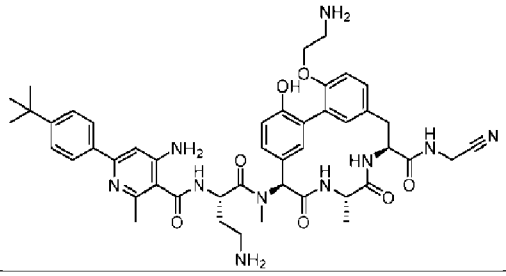
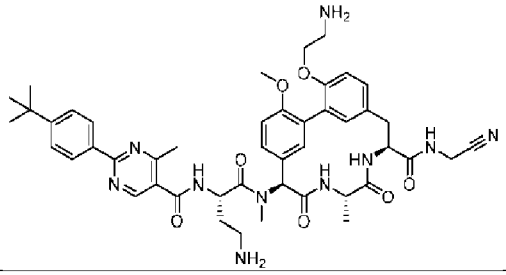
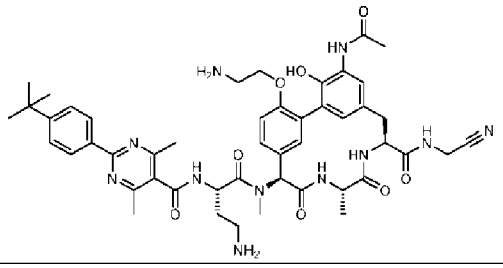
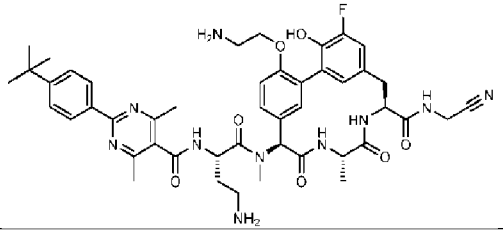
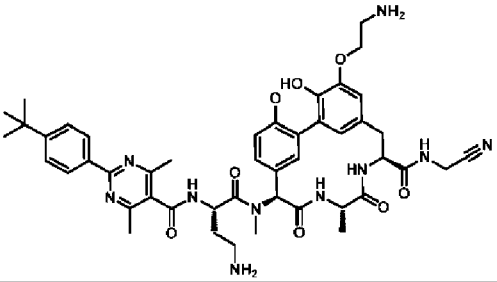
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
545	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-[4-(cicloheptoxi)fenil]-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
546	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-etil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
547	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
548	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-(4-terc-butilfenil)-6-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
549	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
550	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[2-(3,3-dimetilbutoxi)pirimidin-5-il]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

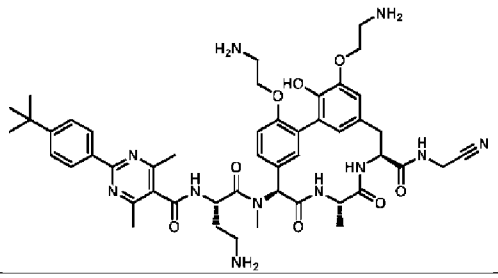
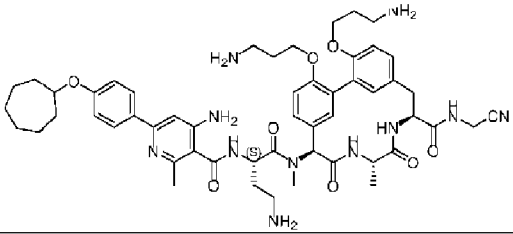
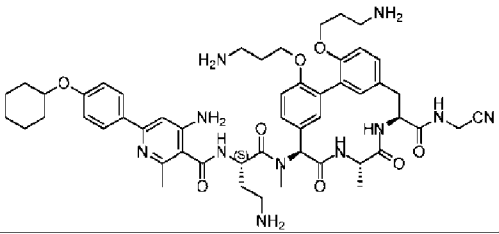
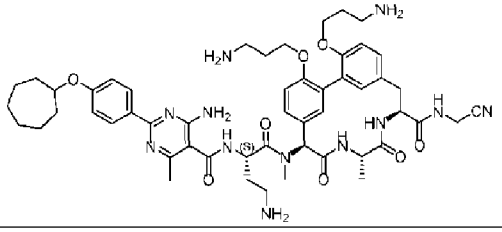
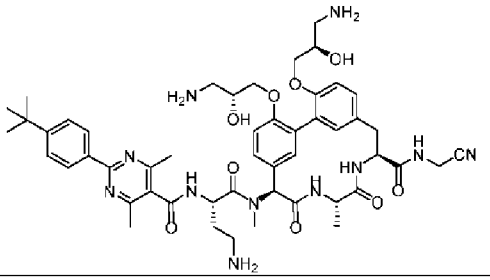
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
551	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-(2-amino-2-oxo-etoxi)-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
552	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
553	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
554	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-cloro-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
555	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-[4-[rac-(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidil]fenil]pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
556	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

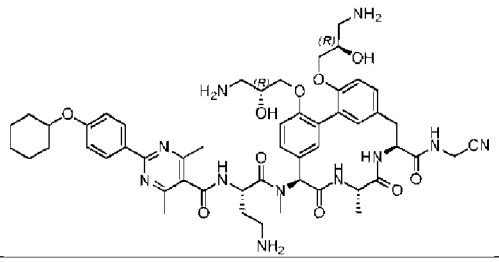
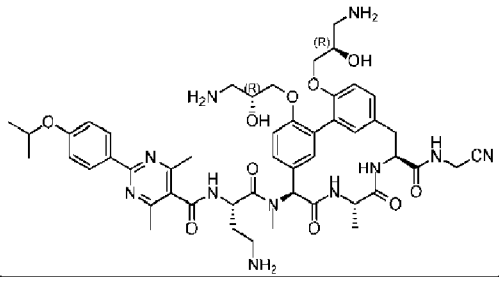
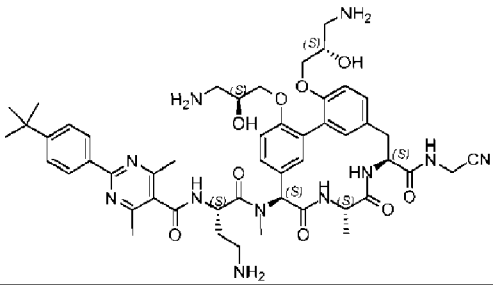
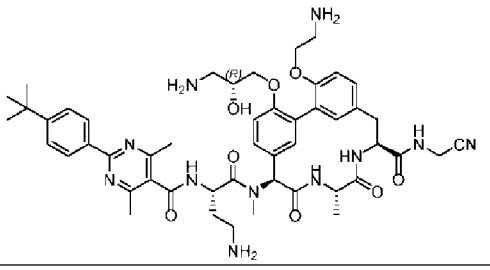
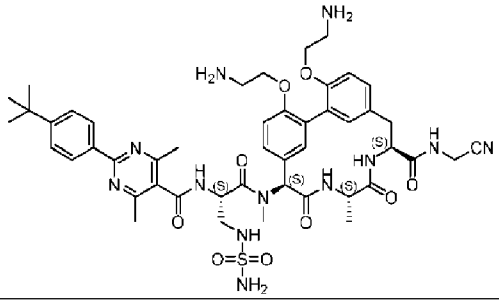
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
557	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-(4-terc-butilfenil)-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
558	rac-(8S,HS,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-metoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
559	rac-(8S,11S,14S)-4-acetamido-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
560	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-4-fluoro-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
561	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2,4,6(20),15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

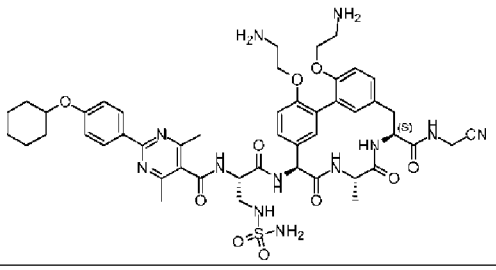
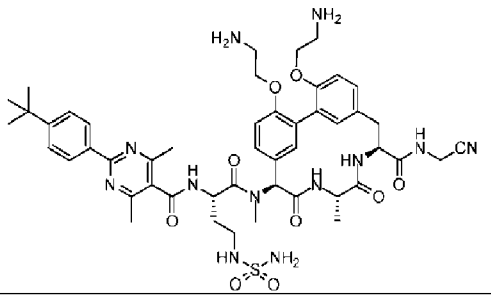
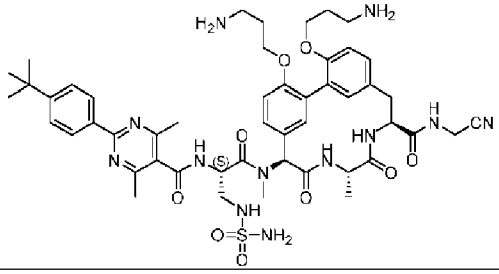
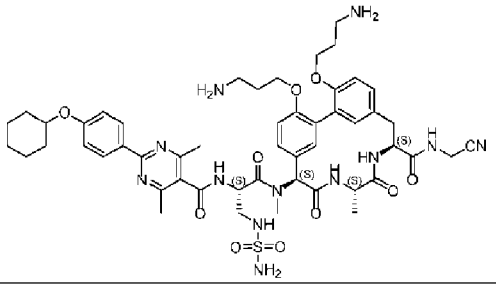
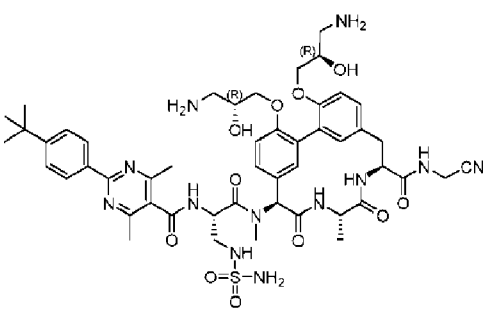
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
562	rac-(8S,11S,14S)-4,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2,4,6(20),15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
564	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-[4-(cicloheptoxi)fenil]-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
565	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-6-[4-(ciclohexoxi)fenil]-2-metil-piridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
566	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4-amino-2-[4-(cicloheptoxi)fenil]-6-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
567	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

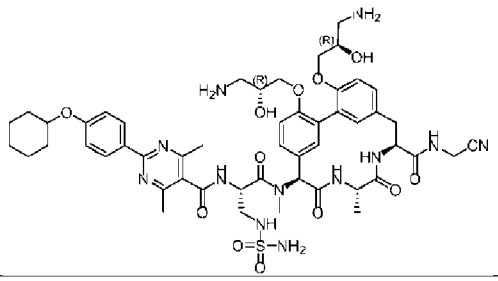
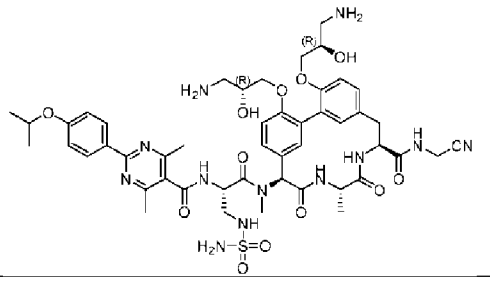
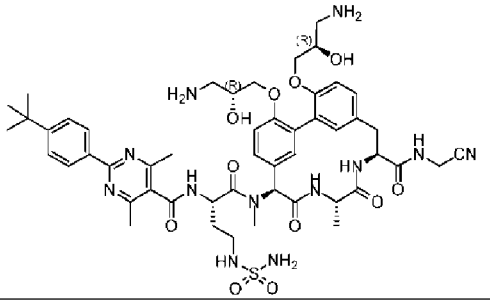
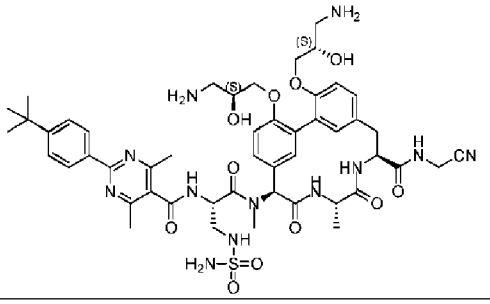
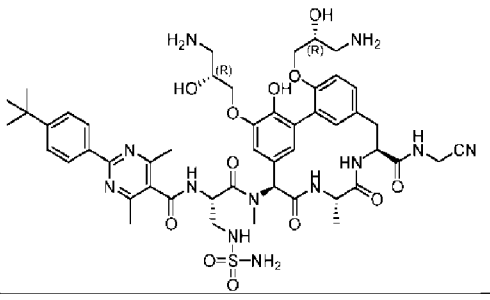
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
568	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
569	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
570	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
571	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-18-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
572	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

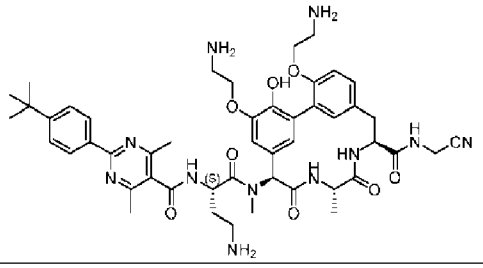
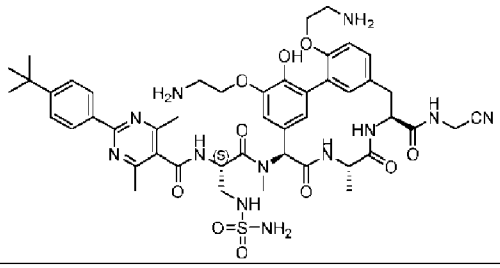
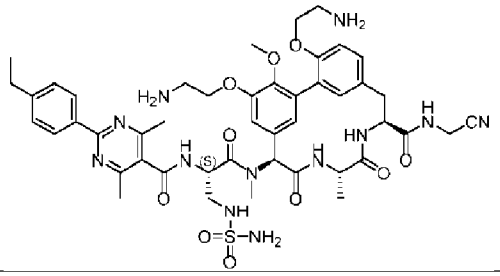
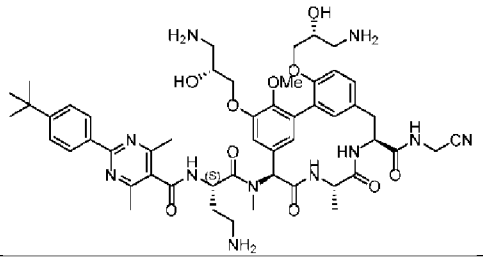
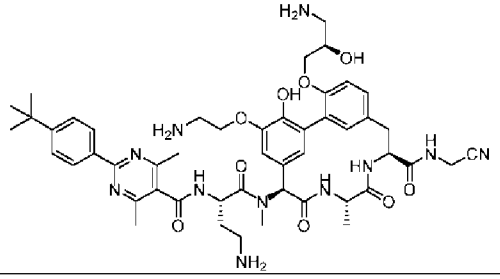
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
573	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-10,13-dioxo-14-[[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
574	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(sulfamoilamino)butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
575	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
576	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
577	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

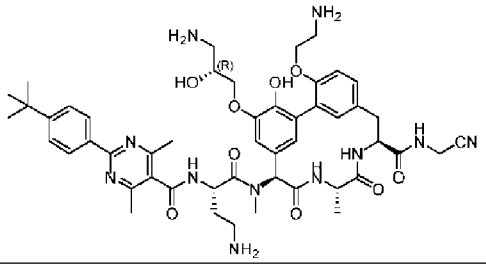
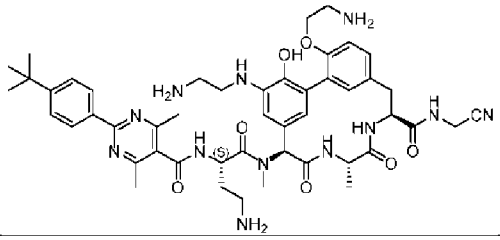
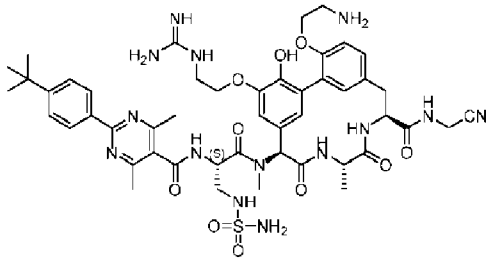
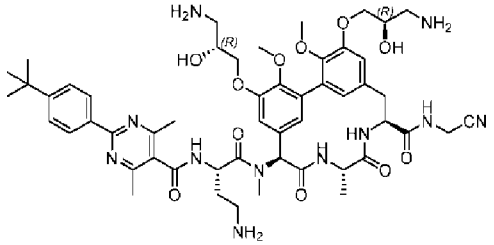
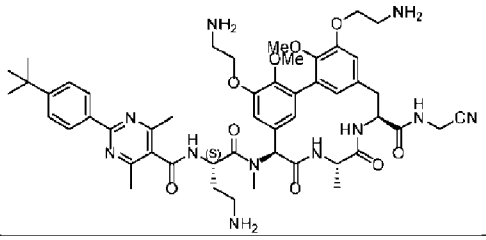
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
578	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
579	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
580	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(sulfamoilamino)butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
581	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-3,18-bis[rac-(2S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
582	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-3,17-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

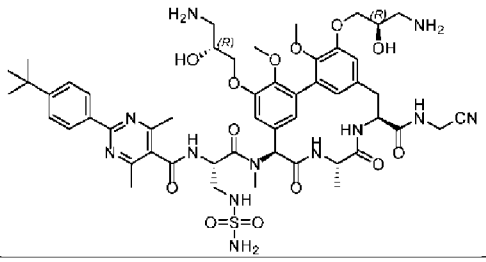
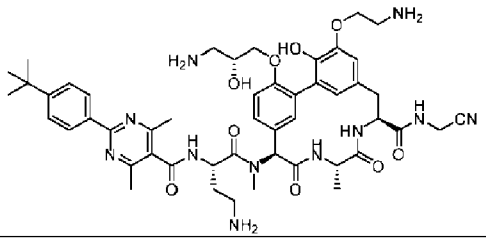
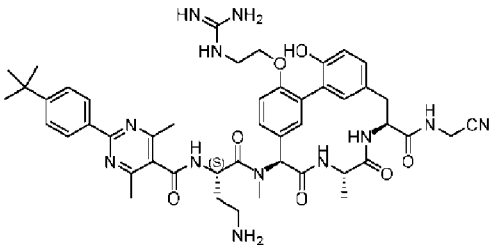
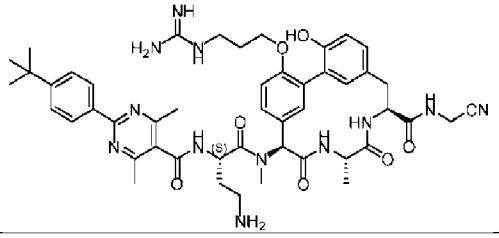
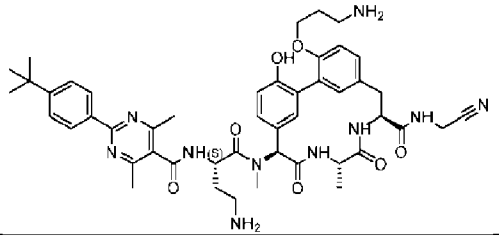
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
583	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-3,17-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
584	rac-(8S,11S,14S)-3,17-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
585	rac-(8S,11S,14S)-3,17-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-metoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
586	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-metoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3,17-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
587	rac-(8S,11S,14S)-17-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

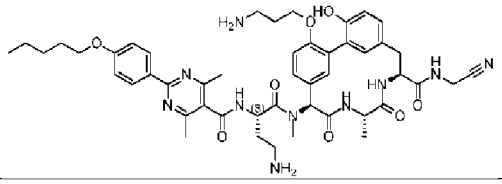
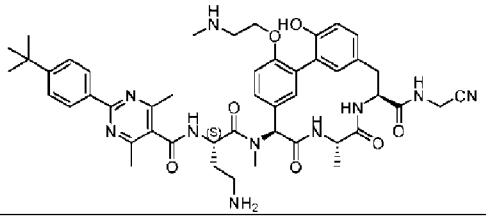
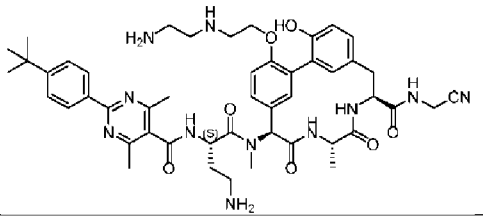
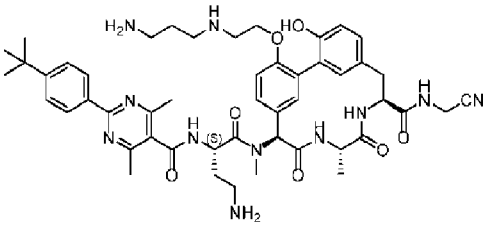
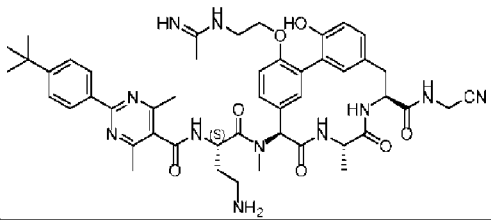
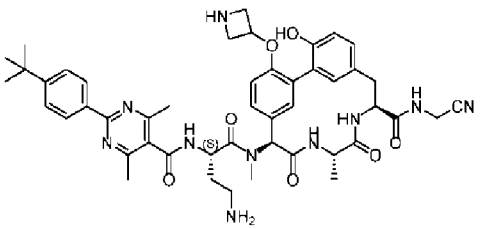
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
588	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-17-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi] -9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
589	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-17-(2-aminoetilamino)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
590	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-17-(2-guanidinoetoxi)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
591	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dimetoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-4,17-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
592	rac-(8S,11S,14S)-4,17-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3,18-dimetoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

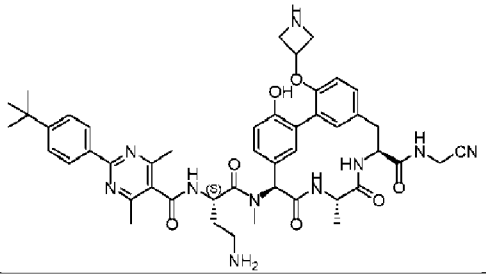
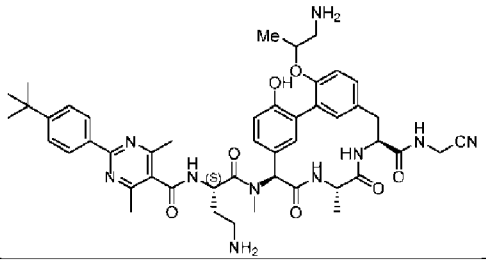
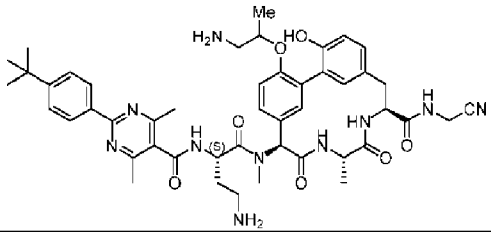
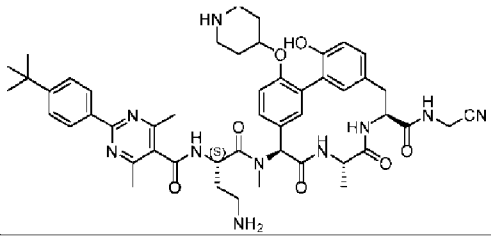
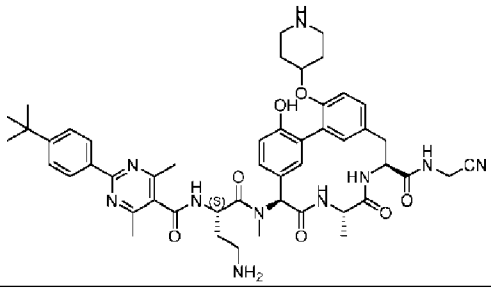
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
593	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3,18-dimetoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-4,17-bis[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
594	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-18-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
595	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-(2-guanidinoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
596	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-(3-guanidinopropoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
597	rac-(8S,11S,14S)-3-(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

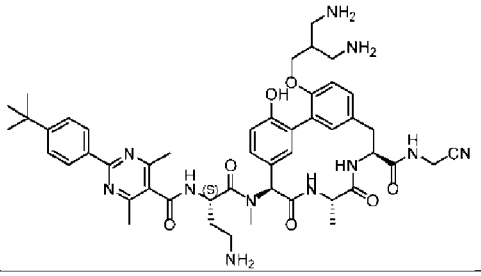
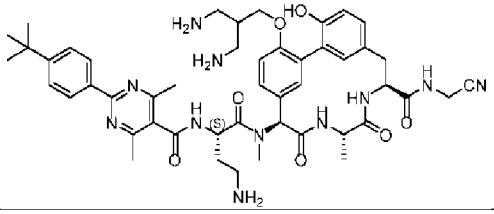
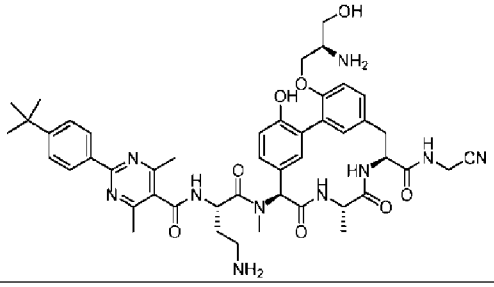
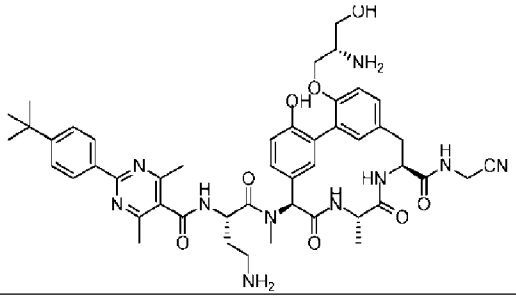
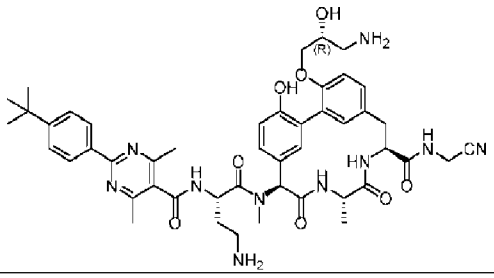
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
---	---	
598	rac-(8S,11S,14S)-18-(3-aminopropoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
600	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-18-[2-(metilamino)etoxi]-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
601	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(2-aminoetilamino)etoxi]-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
602	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(3-aminopropilamino)etoxi]-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
603	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-[2-(etanimidoilamino)etoxi]-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
604	rac-(8S,11S,14S)-18-(azetidin-3-iloxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

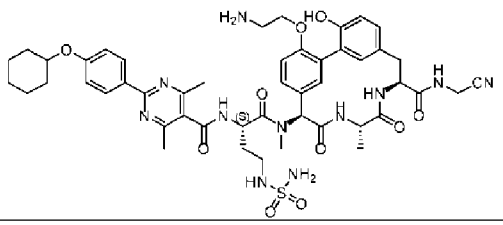
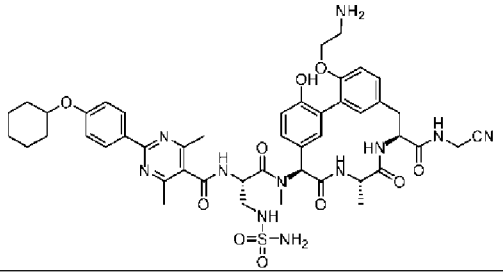
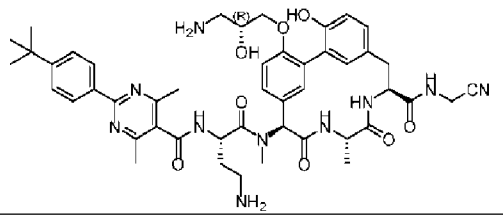
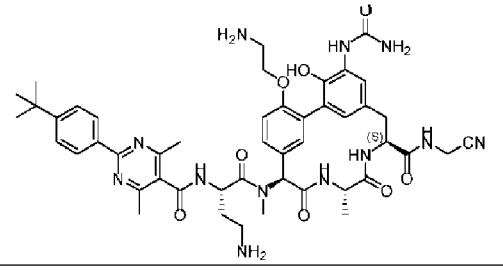
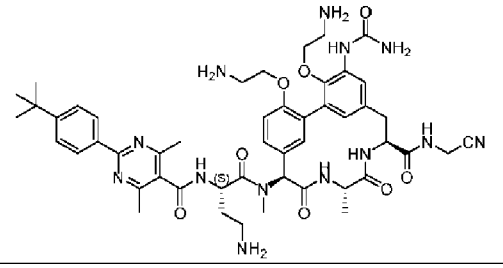
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
605	rac-(8S,11S,14S)-3-(azetidin-3-iloxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
606	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-amino-1-metil-etoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
607	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-amino-1-metil-etoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
608	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-18-(4-piperidiloxi)-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
609	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3-(4-piperidiloxi)-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

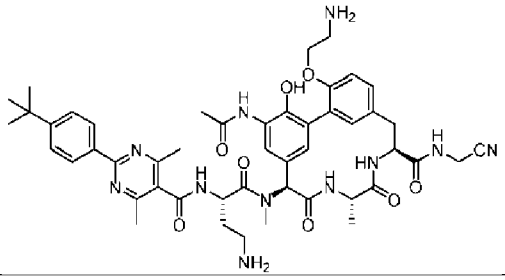
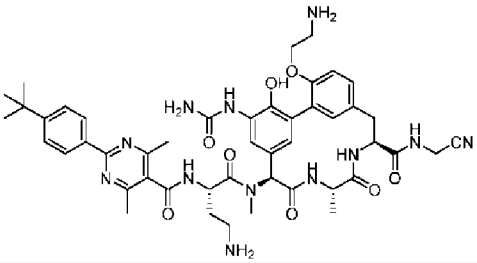
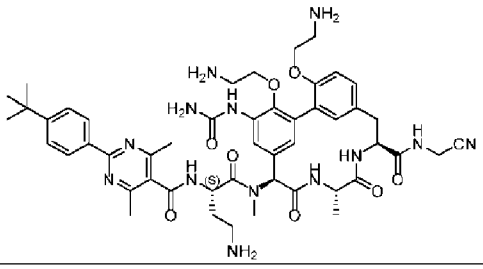
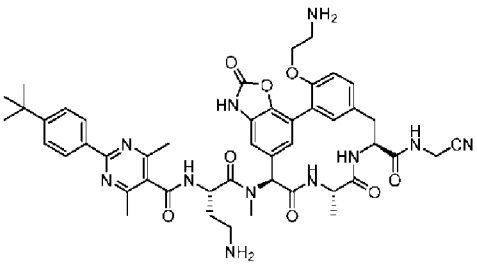
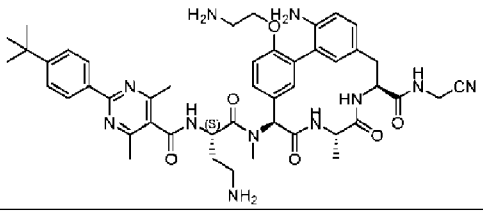
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
610	rac-(8S,11S,14S)-3-[3-amino-2-(aminometil)propoxi]-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
611	rac-(8S,11S,14S)-18-[3-amino-2-(aminometil)propoxi]-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
612	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3-[rac-(2R)-2-amino-3-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
613	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3-[rac-(2S)-2-amino-3-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
614	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-3-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

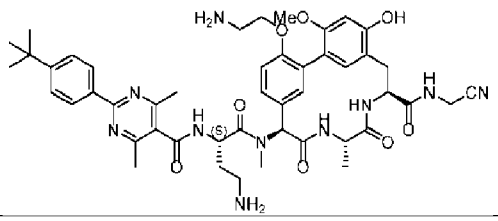
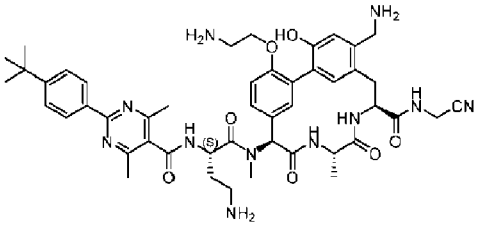
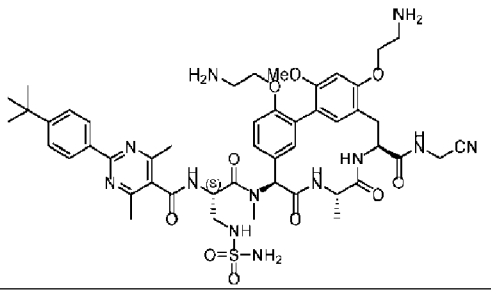
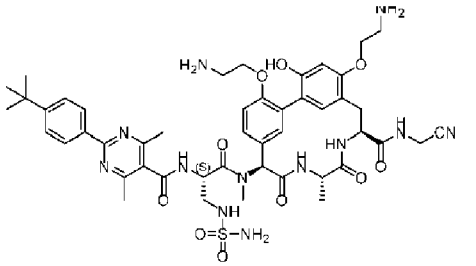
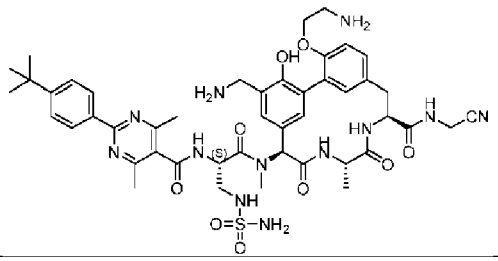
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
615	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-4-(sulfamoilamino)butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
616	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
617	rac-(8S,11S,14S)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-18-[rac-(2R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi]-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
618	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-4-ureido-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
619	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-4-ureido-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

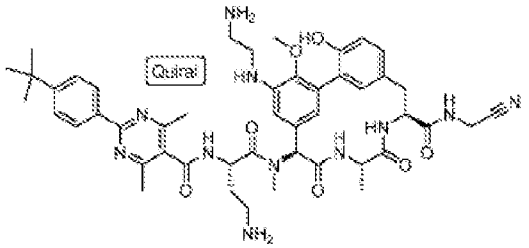
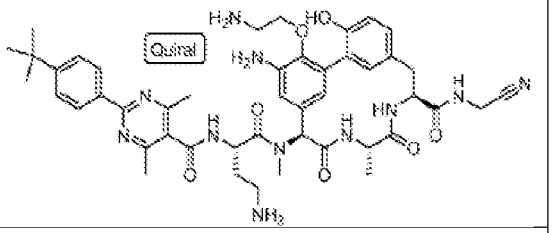
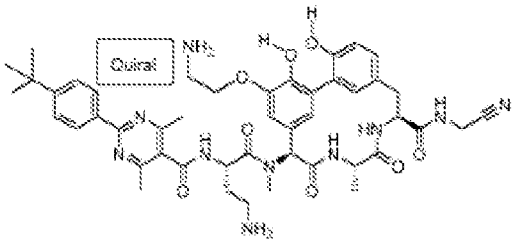
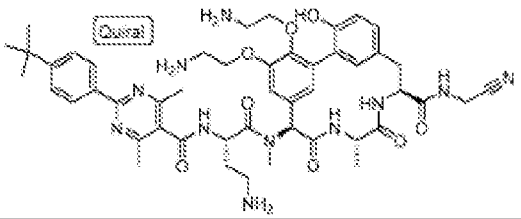
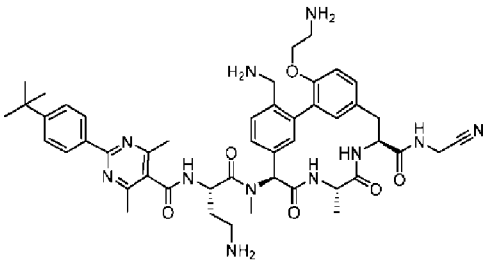
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
620	rac-(8S,11S,14S)-17-acetamido-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
621	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-17-ureido-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
622	rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-17-ureido-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
623		
624	rac-(8S,11S,14S)-3-amino-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

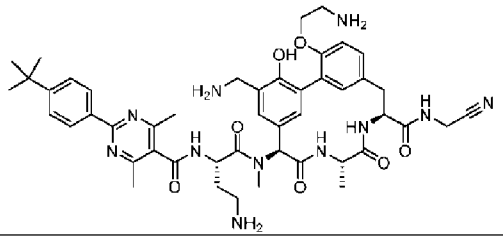
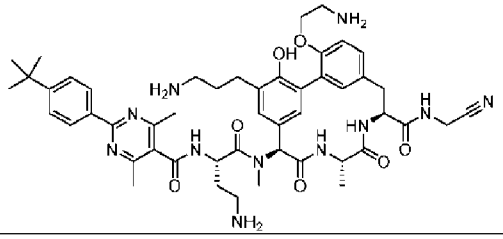
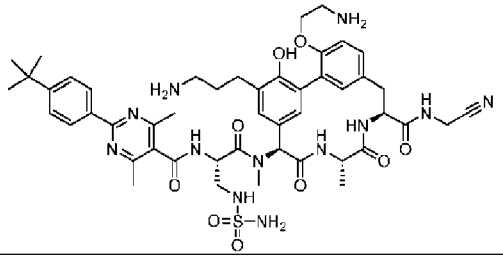
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
625	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-5-hidroxi-3-metoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
626	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-5-(aminometil)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
627	rac-(8S,11S,14S)-5,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-metoxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
628	rac-(8S,11S,14S)-5,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
629	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-17-(aminometil)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

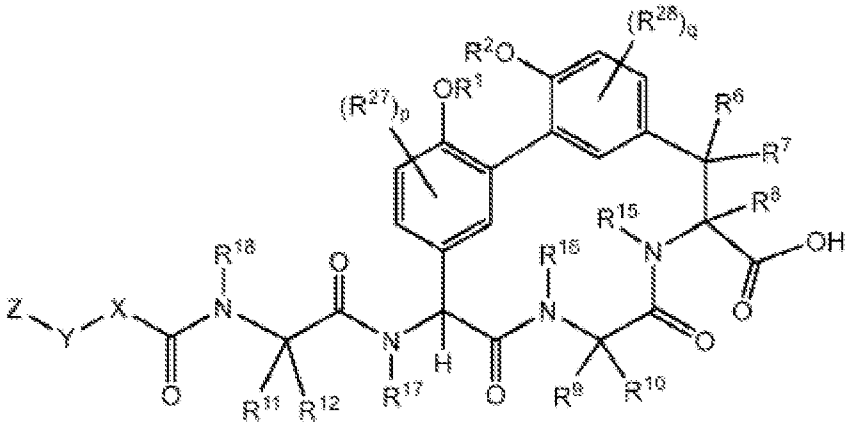
(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
630	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-17-(2-aminoetilamino)-N-(cianometil)-3-hidroxi-18-metoxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
631	(8S,11S,14S)-17-amino-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-18-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
632	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-17-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3,18-dihidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
633	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]-metil-amino]-17,18-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-3-hidroxi-11-metil-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
634	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-18-(aminometil)-N-(cianometil)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2,4,6(20),15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
635	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-17-(aminometil)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
636	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-17-(3-aminopropil)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	
637	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-17-(3-aminopropil)-N-(cianometil)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-(sulfamoilamino)propanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxamida	

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V):



Fórmula (V);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, $-NH_2$, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23} o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})$C(O)alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})$C(O)aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-CF_3$, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$C(O)alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es $-CH_2CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un

compuesto de Fórmula (V), en donde R^{17} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{18} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CHzCHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde p es 0 y q es 0.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un

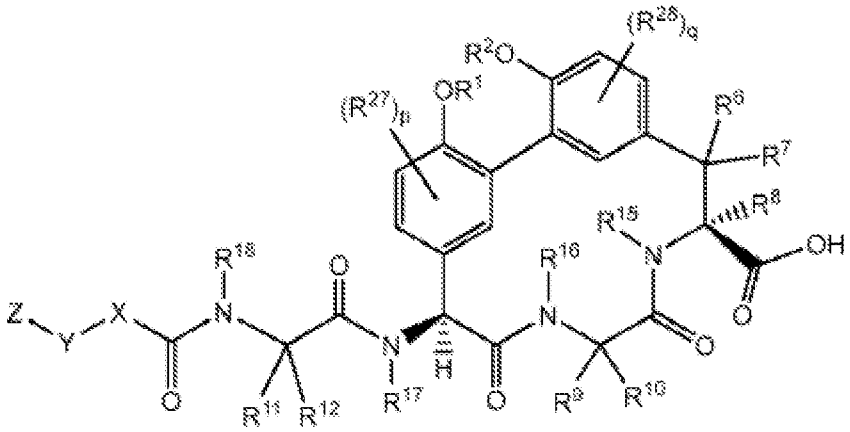
compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{21}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es -O-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Y es un enlace.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V), en donde Z es halógeno.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V) que tiene la estructura de Fórmula (Va):



Fórmula (Va);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil [($C_1$-$C_6$)-$NR^{21}R^{22}$]$_2$, -heteroalquilo ($C_1$-$C_6$) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -COzH, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^{25} y R^{16} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, $-NR^{23}R^{24}$, $-NHC(O)R^{23}$, $-NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o $-S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, $-NR^{23}R^{24}$, $-NHC(O)R^{23}$, $-NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o $-S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{15} y R^{16} son H.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es $-CH_2CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{17} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{18} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CH_2F$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es $-CHF_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{10} es H y R^9 es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_3$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -CHzCHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CN$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es $-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{12} es H y R^{11} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{12} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde p es 1 y R^{27} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde p es 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde q es 0, p is 1 y R^{27} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde q es 1 y R^{28} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es halógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde p es 0, q es 1 y R^{28} es -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde p es 0 y q es 0.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

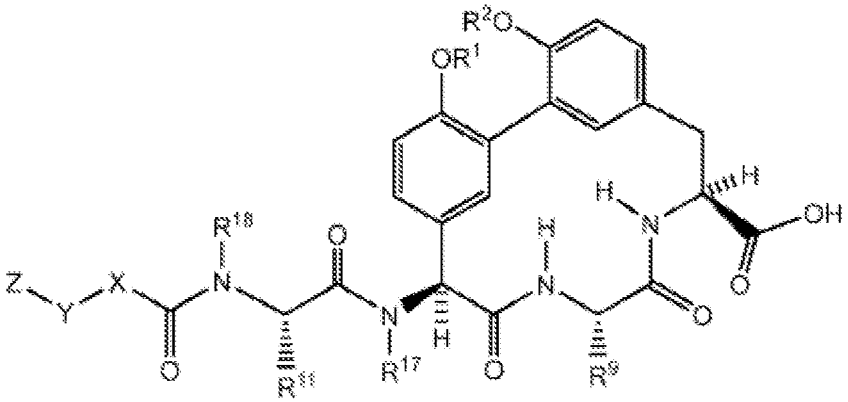
En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NO_2. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Va), X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es -O-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Y es un enlace.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional,

es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Va), en donde Z es halógeno.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V) que tiene la estructura de Fórmula (Vb):



Fórmula (Vb);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^22$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)$C(O)N(H)$[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$N(H)C(O)$alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$C(O)N(H)$heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo

(C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -C(=NH)N(R^{31})$_2$, -C(O)N(R^{31})$_2$ o -SO_2N(R^{31})$_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En una realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -CH_2CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -CHzCHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{17} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{18} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -CH_2CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -haloalquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -CH_2F. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -CHF_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es -cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es ciclopropilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^9 es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CHzOH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CH_2CH_2OH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CH_2CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-C(O)$NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es -CH_2N(H)S(O)$_2$$NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno -$CH_2CH_2NH_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es -$CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 es -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo

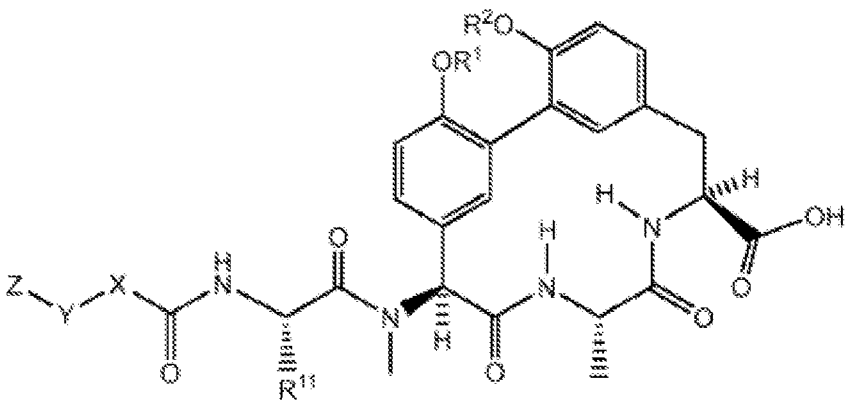
opcionalmente sustituido.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o -NOz. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es -O-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Y es un enlace.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vb), en donde Z es halógeno.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (V) que tiene la estructura de Fórmula (Vc):



Fórmula (Vc);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -CH_2CH(heterocicloalquil)CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^{11} es H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)$C(=NH)NH_2$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)$N(H)C(O)$alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquil-alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo; y
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -CH_3. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -CH_2OH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -CH_2CH_2OH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquilo (C_1-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -CH_2NH_2. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -CH_2CN. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2CH_2C(O)NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es -$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^{11} es H.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es H y R^2 es -$CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un

compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno $-CH_2CH_2NH_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es $-CH_2CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es H y R^2 es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$ o $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es H y R^2 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 es $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ y R^2 es H. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

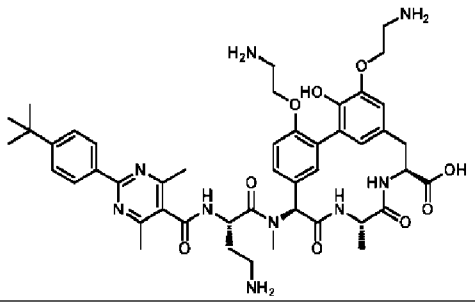
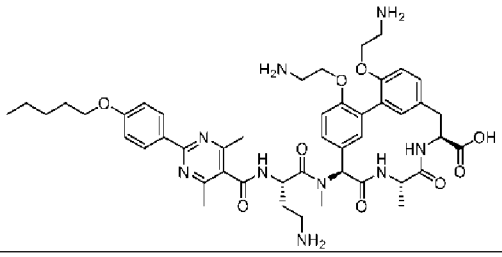
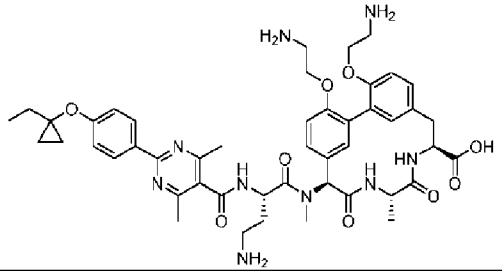
En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ y $-NO_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde X es piridinilo monosustituido o disustituido con metilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, $-NR^{25}R^{26}$ o $-NO_2$. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_6). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc) X es pirimidinilo monosustituido o disustituido con metilo.

En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es -O-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es -alquinilo (C_2-C_6). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es -O-alquil (C_1-C_6)-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Y es un enlace.

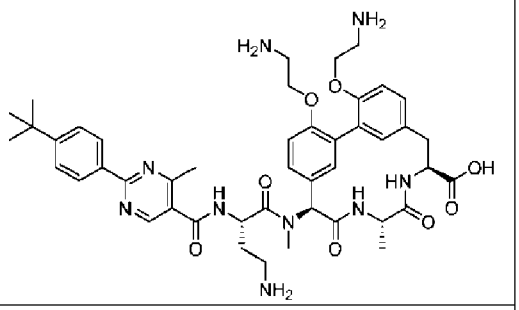
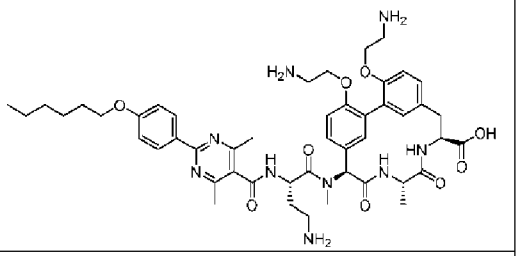
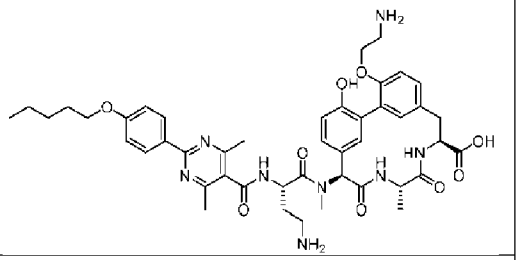
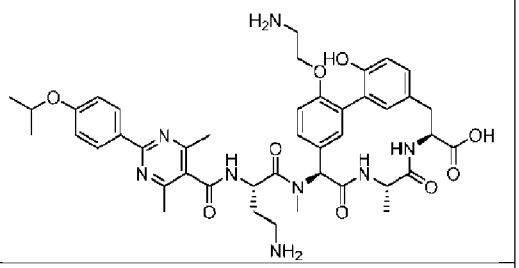
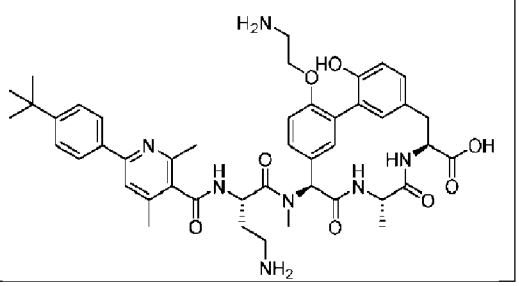
En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es -alquilo (C_1-C_{12}). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es -O-alquilo (C_1-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es -O-cicloalquilo (C_3-C_7). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es -alquenilo (C_2-C_{12}). En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es arilo opcionalmente sustituido. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de -alquilo (C_1-C_8). En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo monosustituido con n-butilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo monosustituido con isobutilo. En una realización más, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es fenilo monosustituido con terc-butilo. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Vc), en donde Z es halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (V), (Va), (Vb) y (Vc) se selecciona de un compuesto de la tabla 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

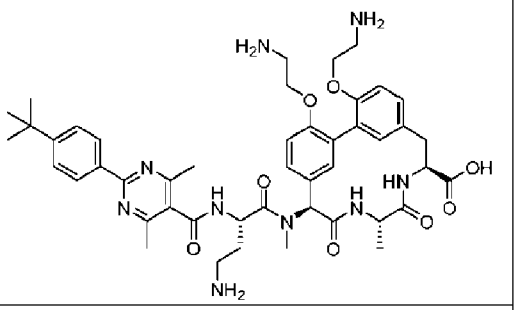
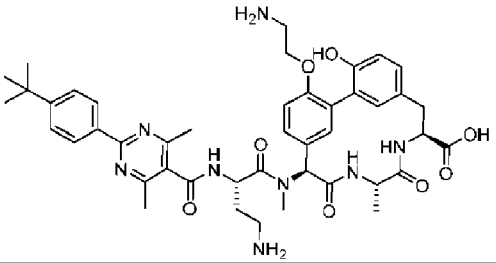
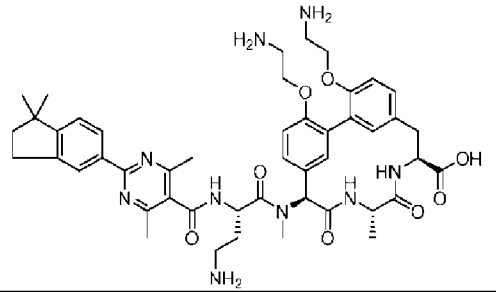
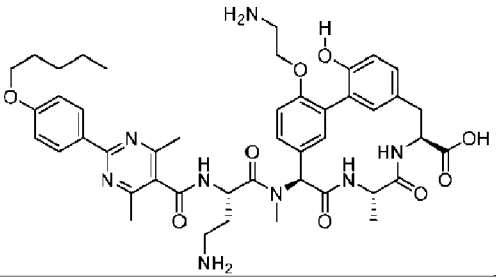
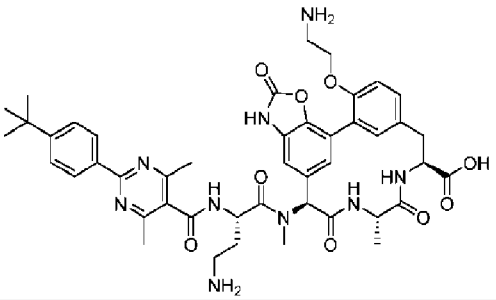
Tabla 2

Cp. N.°	Nombre	Estructura
563	ácido rac-(8S,11S,14S)-4,18-bis(2-aminoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2,4,6(20),15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
638	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
639	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-[4-(1-etilciclopropoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	

(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
640	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
641	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-hexoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
642	ácido rac-(8S,11S,14S)-3-(2-aminoetoxi)-18-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
643	ácido rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
644	ácido rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[6-(4-terc-butilfenil)-2,4-dimetilpiridin-3-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	

(continuación)

Cp. N.°	Nombre	Estructura
---	---	
645	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
646	ácido rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
647	ácido rac-(8S,11S,14S)-3,18-bis(2-aminoetoxi)-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[2-(1,1-dimetilindan-5-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
648	ácido rac-(8S,11S,14S)-18-(2-aminoetoxi)-3-hidroxi-11-metil-14-[metil-[rac-(2S)-4-amino-2-[[4,6-dimetil-2-(4-pentoxifenil)pirimidin-5-carbonil]amino]butanoil]amino]-10,13-dioxo-9,12-diazatriciclo[13.3.1.12,6]icosa-1(18),2(20),3,5,15(19),16-hexaen-8-carboxílico	
649		

También se divulgan hidratos de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

En otro aspecto se encuentran composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente.

En el presente documento también se describen métodos de tratamiento de un mamífero que necesita dicho tratamiento y que comprenden administrar al mamífero de una cantidad antibacteriana eficaz de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente con una frecuencia y duración suficientes para proporcionar un efecto beneficioso al mamífero. Por ejemplo, el mamífero tiene una infección bacteriana resistente al tratamiento con arilomicina A2. En una realización adicional, la especie bacteriana causante de la infección bacteriana es una infección que implica *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hidrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella* vaginalis, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de *Bacteroides* 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* o *Staphylococcus saccharolyticus*. Por ejemplo, la infección bacteriana es una infección que afecta a una bacteria gramnegativa. Por ejemplo, la infección bacteriana es una infección mediada por lepB. Por ejemplo, la infección bacteriana es una infección en la que interviene una bacteria grampositiva.

En el presente documento también se describen métodos de tratamiento de un mamífero que necesita dicho tratamiento que comprenden administrar al mamífero un segundo agente terapéutico en cualquiera de los métodos de tratamiento mencionados anteriormente. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico no es un inhibidor de SpsB. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico es un antibiótico aminoglucósido, antibiótico de fluoroquinolona, antibiótico β-lactámico, antibiótico macrólido, antibiótico glucopeptídico, rifampicina, cloranfenicol, fluoranfenicol, colistina, mupirocina, bacitracina, daptomicina o linezolid.

En el presente documento también se describe un método para tratar una infección bacteriana en un paciente, preferentemente un ser humano, donde el tratamiento incluye administrar una cantidad terapéutica o farmacológicamente eficaz de una combinación de 1) un antibiótico β-lactámico; y 2) un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y 3) un portador farmacéuticamente aceptable. Cuando se usa un antibiótico β-lactámico en combinación con un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), el antibiótico β-lactámico puede ser un carbapenem, cefalosporina, cefamicina, monobactam o penicilina. Los antibióticos de carbapenem de ejemplo útiles en los métodos de la invención incluyen ertapenem, imipenem, biapenem y meropenem. Los antibióticos de cefalosporina de ejemplo útiles en los métodos divulgados en el presente documento incluyen, ceftobiprol, ceftarolina, Cefiproma, Cefozopran, cefepima, Cefotaxima y ceftriazona. Los antibióticos de penicilina de ejemplo útiles en los métodos de la invención incluyen ampicilina, amoxicilina, piperacilina, oxacilina, cloxacilina, meticilina y nafcilina. En algunas realizaciones de la invención, el antibiótico β-lactámico puede administrarse con un inhibidor de la β-lactamasa. En algunas realizaciones de la invención, el carbapenem puede administrarse con un inhibidor de DHP, por ejemplo, cilastatina.

Cuando un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) y un antibiótico β-lactámico se usan en combinación, el antibiótico β-lactámico y el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Preferentemente, el antibiótico β-lactámico y el compuesto de Fórmula (1), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) se administran juntos. Cuando se administran simultáneamente, el antibiótico β-lactámico y el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas. Cuando se administran secuencialmente, cualquiera de entre el antibiótico β-lactámico o el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV),

(IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) puede administrarse en primer lugar. Después de la administración del primer compuesto, se administra el otro compuesto, por ejemplo, a los 1 a 60 minutos, por ejemplo, a los 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 o 60 minutos. Cuando se usa un inhibidor de la β-lactamasa, puede administrarse por separado, o en una formulación con el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) y/o antibiótico β-lactámico. Cuando se usa un inhibidor de DHP para mejorar la estabilidad de un carbapenem, puede administrarse por separado, o en una formulación con el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) y/o carbapenem.

En el presente documento se describen además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un antibiótico β-lactámico. Cuando se usa una combinación, el antibiótico β-lactámico y el compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), están presentes en cantidades de manera que su combinación constituye una cantidad terapéuticamente eficaz. Debido a los efectos potenciadores del compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), la cantidad de antibiótico β-lactámico presente en una combinación puede ser menor que la de un antibiótico β-lactámico utilizado solo. La composición puede comprender además un antibiótico β-lactamasa.

Cuando el antibiótico β-lactámico es un carbapenem, la composición farmacéutica puede comprender un antibiótico carbapenem, un inhibidor de DHP, un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) y un portador farmacéuticamente aceptable. Cuando el antibiótico β-lactámico es un carbapenem, el antibiótico carbapenem se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ertapenem, imipenem y meropenem.

También se describe un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo un antibiótico β-lactámico, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana. También se describe un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) para su uso como medicamento para tratar una infección bacteriana. También se describe un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo un antibiótico β-lactámico, para su uso como medicamento para tratar una infección bacteriana. También se describe un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una infección bacteriana. También se describe un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo un antibiótico β-lactámico, para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una infección bacteriana.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) puede potenciar la actividad de un agente antibacteriano β-lactámico induciendo susceptibilidad al agente antibacteriano en una cepa resistente a fármacos tal como MRSA. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) puede potenciar la actividad de un agente antibacteriano β-lactámico reduciendo la dosis del agente antibacteriano necesaria para obtener un efecto terapéutico en una cepa sensible a fármacos. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) reduce la Concentración Mínima Inhibidora (CMI) de un agente antibacteriano (donde la CMI es la concentración mínima de agente antibacteriano que inhibirá totalmente el crecimiento) en una cepa susceptible, entonces dicho tratamiento puede ser ventajoso para permitir una reducción de la cantidad de agente antibacteriano administrado (podría reducir los efectos secundarios de un antibiótico) o para disminuir la frecuencia de administración. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) pueden potenciar la actividad de un agente antibacteriano tal como un carbapenem para prevenir la aparición de una subpoblación resistente en una población bacteriana heterogénea con una subpoblación resistente.

Los potenciadores pueden usarse para potenciar la actividad de agentes antibacterianos cuya eficacia clínica se ha visto limitada por la creciente prevalencia de cepas resistentes. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) se usa como potenciador en donde un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) puede administrarse junto con un antibiótico β-lactámico (ya sea simultánea o secuencialmente) para permitir el tratamiento eficaz de una infección que implique una bacteria resistente, o para reducir la cantidad de agente antibacteriano necesaria para tratar una infección.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden mostrar actividad antibiótica útil en el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como, a modo de ejemplo solamente, diversas cepas de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. subtilis* y *E. coli* incluyendo especies resistentes a muchos antibióticos conocidos, tales como el *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococcus* sp. resistente a la vancomicina (VRE), *E. faecium* multirresistente, *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a macrólidos y *S. aureus* y *E. faecium* resistentes a linezolid.

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina**

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), una bacteria esférica, es la causa más común de infecciones por estafilococos. Se sabe que el *S. aureus* provoca una serie de enfermedades, desde infecciones cutáneas leves, tales como granos, impétigo, forúnculos, foliculitis, celulitis, forúnculos, ántrax, epidermólisis, abscesos, hasta enfermedades potencialmente mortales tales como neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis, síndrome de choque tóxico y septicemia. Además, el *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infecciones nosocomiales, causando con frecuencia infecciones posquirúrgicas de las heridas.

La meticilina se introdujo a finales de la década de 1950 para tratar infecciones provocadas por *S. aureus* resistente a la penicilina. Anteriormente se había publicado que aislados de *S. aureus* habían adquirido resistencia a la meticilina (*S. aureus* resistente a la meticilina, MRSA). El gen de resistencia a la meticilina (*mecA*) codifica una proteína de unión a la penicilina resistente a la meticilina que no está presente en las cepas susceptibles. *mecA* se transporta en un elemento genético móvil, el cromosoma de casete estafilocócico *mec* (*SCCmec*), del que se han descrito cuatro formas que difieren en tamaño y composición genética. La proteína de unión a la penicilina resistente a la meticilina permite la resistencia a los antibióticos β-lactámicos y obvia su uso clínico durante las infecciones por MRSA.

En el presente documento se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Por ejemplo, la bacteria es una bacteria grampositiva. En otra realización, la bacteria grampositiva es *S. aureus*. Por ejemplo, el *S. aureus* es resistente o refractario a un antibiótico betalactámico. Por ejemplo, el antibiótico betalactámico pertenece a la clase de las penicilinas. Por ejemplo, el antibiótico betalactámico es meticilina. En otra realización más, el sujeto tiene una bacteria *S. aureus* resistente a la meticilina. Por ejemplo, el antibiótico betalactámico es flucloxacilina. También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a la dicloxacilina que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a la dicloxacilina. En el presente documento también se divulga un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a la meticilina que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde se ha determinado que el sujeto tiene una bacteria resistente a la meticilina. Por ejemplo, se criba al sujeto en busca de bacterias resistentes a la meticilina. Por ejemplo, el cribado del sujeto se realiza a través de un cultivo nasal. Por ejemplo, las bacterias resistentes a la meticilina se detectan frotando la fosa o fosas nasales del sujeto y aislando las bacterias. Por ejemplo, se emplea PCR en tiempo real y/o PCR cuantitativa para determinar si el sujeto tiene una bacteria resistente a la meticilina.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a cefalosporinas de primera generación que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a una cefalosporina de primera generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente a una cefalosporina de primera generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefacetrilo. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefadroxilo. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefalexina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefaloglicina. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefalonio. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefaloridina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefalotina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefapirina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefatrizina. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefazaflur. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefazedona. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefazolina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefradina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefroxadina. Por ejemplo, la bacteria es resistente al ceftezol.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a cefalosporinas de segunda generación que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a una cefalosporina de segunda generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente a una cefalosporina de segunda generación. En una realización adicional, la bacteria es resistente al cefaclor. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefonicid. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefprozilo. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefuroxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefuzonam. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefmetazol. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefotetán. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefoxitina.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a cefalosporinas de tercera generación que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a una cefalosporina de tercera generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente a una cefalosporina de tercera generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefcapeno. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefdaloxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefdinir. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefditoreno. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefixima. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefmenoxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefodizima. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefotaxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefpimizol. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefpodoxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefteram. Por ejemplo, la bacteria es resistente al ceftibuteno. Por ejemplo, la bacteria es resistente al ceftiofur. Por ejemplo, la bacteria es resistente al ceftioleno. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la ceftizoxima. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la ceftriaxona. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefoperazona. Por ejemplo, la bacteria

es resistente a la ceftazidima.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente a cefalosporinas de cuarta generación que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a una cefalosporina de cuarta generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente a una cefalosporina de cuarta generación. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefclidina. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefepima. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefluprenam. En una realización, la bacteria es resistente al cefoselis. Por ejemplo, la bacteria es resistente al cefozoprán. Por ejemplo, la bacteria es resistente a la cefpiroma. Por ejemplo, la bacteria es refractaria a la cefquinoma.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una bacteria resistente al carbapenem que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el sujeto es refractario a un carbapenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente a un carbapenem. En una realización adicional, la bacteria es resistente al imipenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al meropenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al ertapenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al faropenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al doripenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al panipenem. Por ejemplo, la bacteria es resistente al biapenem.

Staphylococcus aureus intermedio a la vancomicina y resistente a la vancomicina

El *Staphylococcus aureus* intermedio a la vancomicina y el *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina son tipos específicos de estafilococos resistentes a los antimicrobianos y refractarios al tratamiento con vancomicina. Los aislados de *S. aureus* para los que las CMI de vancomicina son de 4-8 µg/ml se clasifican como intermedios a la vancomicina y los aislados para los que las CMI de vancomicina son ≥16 µg/ml se clasifican como resistentes a la vancomicina (Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement.* M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006).

Como se usa en el presente documento, la expresión "concentración mínima inhibidora" (CMI) se refiere a la concentración más baja de un antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento de un aislado bacteriano *in vitro*. Un método habitual para determinar la CMI de un antibiótico consiste en preparar varios tubos que contengan diluciones en serie del antibiótico, que después se inoculan con el aislado bacteriano de interés. La CMI de un antibiótico se determina a partir del tubo con la concentración más baja que no muestra turbidez (sin crecimiento).

En el presente documento se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una infección bacteriana que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde la infección bacteriana comprende una bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 4 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 5 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 6 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 7 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* intermedia a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 8 µg/ml.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una infección bacteriana que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde la infección bacteriana comprende una bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 16 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente ≥ 16 µg/ml. En otra realización más, la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 20 µg/ml. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina tiene una CMI de aproximadamente 25 µg/ml.

Por ejemplo, las afecciones tratadas mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, endocarditis, osteomielitis, meningitis, infecciones de la piel y de las estructuras de la piel, infecciones del tracto genitourinario, abscesos e infecciones necrotizantes. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento se usan para tratar afecciones, tales como, pero sin limitación, infecciones del pie diabético, úlceras de decúbito, infecciones por quemaduras, infecciones de heridas por mordedura animal o humana, gangrena sinérgico-necrotizante, fascitis necrotizante, infección intraabdominal asociada a la ruptura de la barrera intestinal, infección pélvica asociada a la ruptura de la barrera intestinal, neumonía por aspiración e infecciones de heridas postoperatorias. Por ejemplo, las afecciones enumeradas en el presente documento son provocadas por, contienen o son resultado de la presencia de VISA y/o VRSA.

Enterococos resistentes a la vancomicina

Los enterococos son bacterias que normalmente están presentes en el intestino humano y en el tracto genital femenino, y con frecuencia se encuentran en el medio ambiente. En ocasiones, estas bacterias provocan infecciones. En algunos casos, los enterococos se han vuelto resistentes a la vancomicina (también conocidos como enterococos resistentes a la vancomicina o VRE). Las formas comunes de resistencia a la vancomicina aparecen en cepas enterocócicas que implican la adquisición de un conjunto de genes que codifican proteínas que dirigen los precursores del peptidoglicano para que incorporen D-Ala-D-Lac en lugar de D-Ala-D-Ala. Los seis tipos diferentes de resistencia a la vancomicina que presenta el enterococo son: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E y Van-F. En algunos casos, el VRE Van-A es resistente tanto a la vancomicina como a la teicoplanina, mientras que, en otros casos, el VRE Van-B es resistente a la vancomicina pero sensible a la teicoplanina; en casos adicionales Van-C es parcialmente resistente a la vancomicina y sensible a la teicoplanina.

En el presente documento se describe un método para tratar a un sujeto que tiene un enterococo resistente a la vancomicina que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el enterococo ha desarrollado resistencia a la vancomicina. Por ejemplo, el sujeto ha sido tratado anteriormente con vancomicina durante un período de tiempo prolongado. En otra realización, el sujeto ha estado hospitalizado. Por ejemplo, el sujeto tiene un sistema inmunitario debilitado, tal como los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos o en salas de cáncer o trasplantes. Por ejemplo, el sujeto ha sido sometido a procedimientos quirúrgicos tales como, por ejemplo, cirugía abdominal o torácica. Por ejemplo, el sujeto ha sido colonizado con VRE. Por ejemplo, el sujeto tiene un dispositivo médico de manera que se ha desarrollado una infección. En otra realización, el producto sanitario es un catéter urinario o un catéter intravenoso (IV) central.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene un enterococo resistente a la vancomicina que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el enterococo tiene resistencia Van-A.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene un enterococo resistente a la vancomicina que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el enterococo tiene resistencia Van-B.

También se describe un método para tratar a un sujeto que tiene un enterococo resistente a la vancomicina que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el enterococo tiene resistencia Van-C.

Administración y composición farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), o un compuesto de la invención de fórmula (V) o (Va)-(Vc)) formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa una carga sólida, semisólida o líquida no tóxica e inerte, un diluyente, un material de encapsulación o un adyuvante de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como un propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o en forma de aerosol líquido o polvo seco para inhalación.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes habitualmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol

isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan opcionalmente de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril es opcionalmente una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se emplean opcionalmente se encuentra el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites no volátiles estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se logra opcionalmente mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo poco hidrosoluble. La velocidad de absorción del fármaco depende por lo tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra opcionalmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Opcionalmente se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando el compuesto descrito en el presente documento (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc)) con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polvinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica opcionalmente comprende agentes tamponantes.

También se emplean opcionalmente composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, contienen opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o principios activos solos o, preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

También se emplean opcionalmente composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla opcionalmente con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas comprenden opcionalmente, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas comprenden opcionalmente agentes tamponantes. Opcionalmente, contienen opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o principios activos solos o, preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y los conservantes o tampones que sean necesarios. También se contemplan formulaciones oftálmicas, gotas óticas y similares.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo descrito en el presente documento, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

Las composiciones descritas en el presente documento se formulan opcionalmente para su suministro en forma de aerosol líquido o polvo seco inhalable. Opcionalmente, las formulaciones líquidas en aerosol se nebulizan predominantemente en tamaños de partícula que pueden suministrarse a los bronquiolos terminales y respiratorios donde residen las bacterias en pacientes con infecciones bronquiales, tales como bronquitis crónica y neumonía. Las bacterias patógenas habitualmente están presentes en todas las vías respiratorias hasta los bronquios, bronquiolos y parénquima pulmonar, particularmente en los bronquiolos terminales y respiratorios. Durante la exacerbación de la infección, las bacterias también pueden estar presentes en los alvéolos. Las formulaciones en aerosol líquido y en polvo seco inhalable se administran preferentemente por todo el árbol endobronquial hasta los bronquiolos terminales y, en última instancia, hasta el tejido parenquimatoso.

Las formulaciones en aerosol descritas en el presente documento se suministran opcionalmente usando un dispositivo de formación de aerosoles, tal como un nebulizador de chorro, de placa porosa vibratoria o ultrasónico, preferentemente seleccionado para permitir la formación de partículas de aerosol que tengan un diámetro promedio de masa media predominantemente entre 1 y 5 □. Además, la formulación tiene preferentemente una osmolaridad, una fuerza iónica y una concentración de cloruro equilibradas, y el menor volumen aerosolizable capaz de suministrar una dosis eficaz de los compuestos descritos en el presente documento (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc)) al sitio de la infección. Además, preferentemente, la formulación en aerosol no afecta negativamente a la funcionalidad de las vías respiratorias ni provoca efectos secundarios indeseables.

Los dispositivos de aerosolización adecuados para la administración de las formulaciones en aerosol descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro, de placa porosa vibratoria, ultrasónicos e inhaladores de polvo seco energetizados, que son capaces de nebulizar la formulación en aerosoles de tamaño de partícula predominantemente en el intervalo de tamaño de 1-5 µ. Predominantemente en esta solicitud significa que al menos el 70 %, pero preferentemente más del 90 %, de todas las partículas de aerosol generadas están dentro del intervalo de 1-5 µ. Un nebulizador de chorro funciona mediante la presión del aire para descomponer una solución líquida en gotitas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibratoria funcionan usando un vacío sónico producido por una placa porosa que vibra rápidamente para extruir una gotita de disolvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que cizalla un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Hay disponible una gran diversidad de dispositivos adecuados, incluyendo, por ejemplo, nebulizadores de placa porosa vibratoria AeroNebTM y AeroDoseTM (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), nebulizadores Sidestream® (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores de chorro Pari LC® y Pari LC Star® (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) y nebulizadores ultrasónicos AerosonicTM (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), o un compuesto o la invención de fórmula (V) o (Va)-(Vc)), se formulan para su uso en forma de polvos y pulverizaciones tópicas que contienen, además de los compuestos descritos en el presente documento, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones contienen

opcionamente, además, propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

De acuerdo con los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, las infecciones bacterianas se tratan o se previenen en un paciente tal como un ser humano o un mamífero inferior administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, en dichas cantidades y durante el tiempo que sean necesarios para conseguir el resultado deseado. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar infecciones bacterianas, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritas en el presente documento lo decidirá el médico especialista dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos descritos en el presente documento (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V), o (Va)-(Vc)) administrada a un ser humano u otro mamífero en dosis únicas o divididas pueden ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o, por lo general, de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones monodosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En general, las pautas de tratamiento descritas en el presente documento comprenden la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg del compuesto o compuestos descritos en el presente documento al día en dosis única o dosis múltiples.

Ejemplos

Los compuestos divulgados en el presente documento se fabrican mediante los métodos representados en los esquemas de reacción que se muestran a continuación. En el presente documento se proporcionan procedimientos que, en combinación con los conocimientos del químico orgánico de síntesis experto habitual en la técnica, se usan en algunas realizaciones para preparar toda la gama de compuestos como se divulgan y se reivindican en el presente documento. Los compuestos 563 y 638-649 son compuestos de la presente invención (compuestos de fórmula (V)). Otros compuestos que se describen a continuación (es decir, compuestos de fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc)) se proporcionan como ejemplos de referencia.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, Calif.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4.ª Edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales los compuestos divulgados en el presente documento se sintetizan en algunas realizaciones, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas, y se sugerirán a un experto en la materia que se haya referido a la presente divulgación. Los materiales de partida e intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales. Los compuestos se aíslan normalmente en forma de sales de ácido fórmico mediante HPLC de fase inversa usando AcCN/H_2O con ácido fórmico como aditivo. En algunos casos, las purificaciones se realizan sin ácido fórmico, y los compuestos se aíslan en forma de base libre.

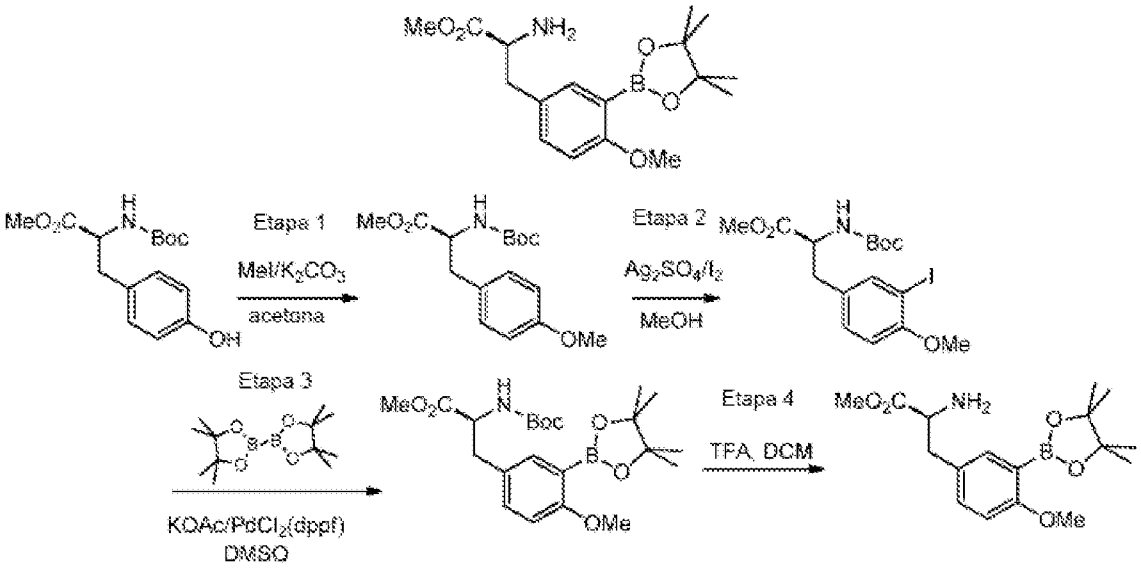
Los métodos de análisis por LCMS son los siguientes:

LCMS (Método 5-95 AB, ESI): ESI, AcCN al 5 %/H_2O, 0,7 min; a AcCN al 95 %/H_2O, 0,4 min; 1,5 ml/min, Merck RP-18e, 2 × 25 mm.

LCMS (Método 10-80AB, 2 min, ESI): ESI, AcCN al 10 %/H_2O (TFA al 0,04 %), 0,9 min a AcCN al 80 %/H_2O (TFA al 0,04 %), después mantener durante 0,6 min; 1,2 ml/min, Xtimate C18, 3 µm, 2,1 × 30 mm).

LCMS (Método 10-80AB, 7 min, ESI): ESI, AcCN al 10 %/H_2O (TFA al 0,04 %), 6 min a AcCN al 80 %/H_2O (TFA al 0,04 %), después mantener durante 0,9 min; 0,8 ml/min, Xtimate C18, 3 µm, 2,1 × 30 mm).

Ejemplo A: Síntesis de 2-amino-3-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-metilo



Etapa 1: A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (S)-metilo (100 g, 0,323 mol) en acetona (2,0 l) se le añadió K_2CO_3 (37 g, 0,34 mol). Después de la adición, se añadió MeI (32 ml, 0,97 mol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y se controló por TLC. La reacción aún no se había completado, por lo que se añadió NaOH (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción. Y después de 2 h, se completó la reacción. El sólido se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con HzO, se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (100 g, 95,4 %).

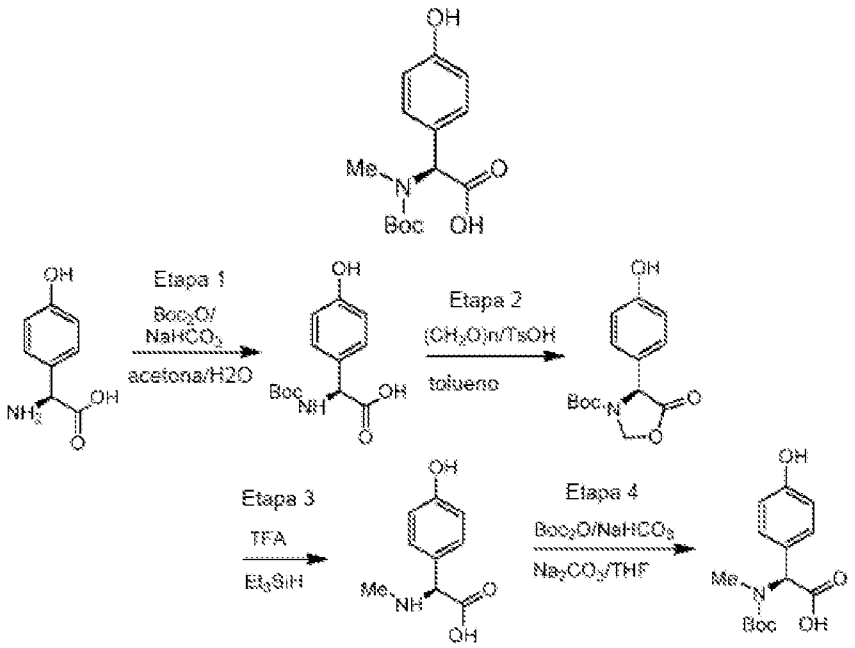
Etapa 2: A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (80 g, 40 g cada uno × 2, ejecutado en dos lotes separados, 259 mmol global) en metanol (1,5 l en cada uno de los dos matraces) se le añadieron secuencialmente Ag_2SO_4 (85 g, 272 mmol, ½ añadida a cada matraz) y I_2 (72 g, 283 mmol, ½ añadida a cada matraz). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló por LCMS. Cuando todo el 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo se había consumido, entonces se añadió una solución de tiosulfato de sodio al 10 % (p/p) hasta que la reacción se volvió de color amarillo pálido. El sólido se filtró y la mayor parte del metanol se evaporó por rotavapor. Se añadieron agua y acetato de etilo a cada lote. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material en bruto se combinó para los dos lotes y se purificaron juntos por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (25 % después 35 % después 40 % acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-yodo-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (97 g, 89 %).

Etapa 3: Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-yodo-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (92 g, 46 g cada uno ejecutado en dos lotes separados, 211 mmol) en DMSO anhidro (1,5 l, ½ añadida para cada lote) en atmósfera de argón y a la solución se le añadieron bis(pinacolato) diboro (80,5 g, 317 mmol, ½ añadida para cada lote) y KOAc (103 g, 1,05 mol, ½ añadida para cada lote). Esta mezcla se desgasificó con argón durante veinte minutos, después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (4,6 g, 6 mmol, ½ añadida para cada lote). La mezcla se desgasificó con argón cinco veces, después se mantuvo en atmósfera de argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se había completado y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La mezcla de reacción se disolvió en EA y se lavó con HzO. La capa acuosa se extrajo acetato de etilo (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. Después, los lotes se combinaron y se purificaron juntos por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en hexanos, después acetato de etilo del 20 % al 25 % en hexanos para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (70 g, 76 %).

Etapa 4: Se disolvió 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)propanoato de (S)-metilo (22 g, 50,6 mmol) en diclorometano (150 ml) y la mezcla se trató con ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y la reacción se controló por HPLC. Cuando todo el material de partida se había consumido, los disolventes se evaporaron, se añadió DCM y se añadió Na_2CO_3 para neutralizar el TFA. La mezcla se filtró y la solución se concentró. se añadió DCM al aceite concentrado, y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 1 h, tras lo cual se filtraron los precipitados sólidos que se formaron. El filtrado se concentró para proporcionar 2-amino-3-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-metilo. El material se usó sin purificación adicional.

Ejemplo B: Síntesis de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético



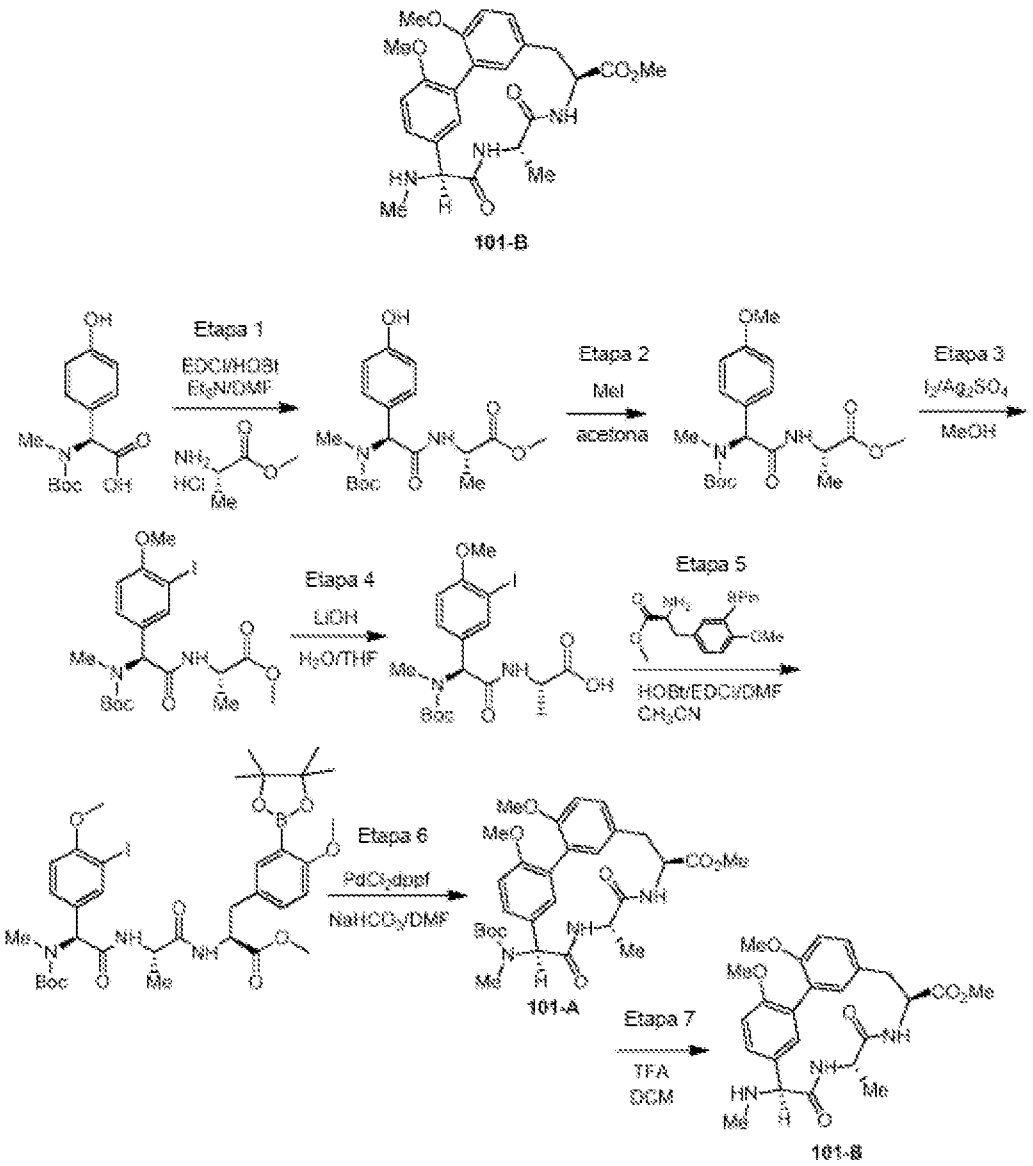
Etapa 1: A una mezcla agitada de ácido (S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético (100 g, 0,6 mol, 1 equiv.) en una mezcla de acetona (400 ml) y agua (400 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (130,5 g, 0,6 mol, 1 equiv.) y $NaHCO_3$ (75,4 g, 0,9 mol, 1,5 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a 25 °C durante una noche. Después de que la HPLC mostrase que la reacción se había completado, la mezcla se acidificó con ácido cítrico al 5 % (pH ~ 3). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua, después se secó para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético (140 g, 87,5 %). El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético (45 g, 0,17 mol) en benceno seco (500 ml) se le añadieron paraformaldehído (75,6 g, 0,84 mol, 5 equiv.) y ácido *p*-toluenosulfónico (1,6 g, 8,5 mmol, 0,05 equiv.). Después se colocó en la parte superior del matraz un aparato Dean-Stark con un condensador acoplado y la mezcla se calentó a aproximadamente 120 °C hasta que la LC-MS mostró que la reacción se había completado. Después, la reacción se enfrió y el benceno se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 × 150 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El disolvente se eliminó para proporcionar 4-(4-hidroxifenil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (36 g, 76,5 %).

Etapa 3: Se disolvió 4-(4-hidroxifenil)-5-oxooxazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (36 g, 0,13 mol, 1 equiv.) en ácido trifluoroacético (75 ml) a 0 °C después se trató con trietilsilano (80 ml, 4 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la LC-MS mostrase que la reacción se había completado, el TFA se evaporó para proporcionar ácido (S)-2-(4-hidroxifenil)-2-(metilamino)acético, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: El ácido (S)-2-(4-hidroxifenil)-2-(metilamino)acético resultante se disolvió en agua (85 ml), y a esta solución se le añadió $NaHCO_3$ sólido hasta que el pH alcanzó 7. La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió Na_2CO_3 se le añadió hasta que el pH alcanzó 9. Una solución de di-terc-butildicarbonato (28,3 g, 1,0 equiv.) en THF (75 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante una noche. Después de que la HPLC mostrase que la reacción se había completado, el THF se evaporó. La solución acuosa se extrajo 2x con hexanos y después se acidificó con ácido cítrico a pH ~3-4. La solución acidificada después se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético (35 g, 97 % a través de 2 etapas).

Ejemplo C: Síntesis del Compuesto 101-B



Etapa 1: A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético (35 g, 0,12 mol) en DMF (300 ml) se le añadieron trietilamina (18,4 ml, 0,14 mol, 1,1 equiv.), HOBt (16,2 g, 0,12 mol, 1 equiv.), Ala-OMe HCl (19,5 g, 0,14 mol, 1,1 equiv.) y EDC (26,7 g, 0,14 mol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. Después de que la LC-MS mostrase que la reacción se había completado, se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 5 % (pH - 3), $NaHCO_3$ saturado (ac.), agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (30 g, 65,8 %) en forma de una espuma de color blanco. El producto en bruto pasó directamente a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (30 g, 82 mmol) en acetona (400 ml) se le añadieron K_2CO_3 (56,6 g, 0,41 mol, 5 equiv.) y yodometano (20,8 ml, 0,41 mol, 5 equiv.) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de que la LC-MS mostrase que la reacción se había completado, la reacción después se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (28 g, 90 %), en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 3: A una solución de 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (85 g, 0,22 mol, 1 equiv.) en metanol (1000 ml) se le añadieron secuencialmente Ag_2SO_4 (72,6 g, 0,23 mol, 1,05

equiv.) y I_2 (59,6 g, 1,05 equiv.). Después de que la LC-MS mostrase que la reacción se había completado, se añadió una solución de tiosulfato de sodio al 10 % (p/p) hasta que la reacción se volvió de color amarillo pálido. La mayor parte del metanol se evaporó por evaporación rotatoria y después se añadieron agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (100 g, 88,5 %).

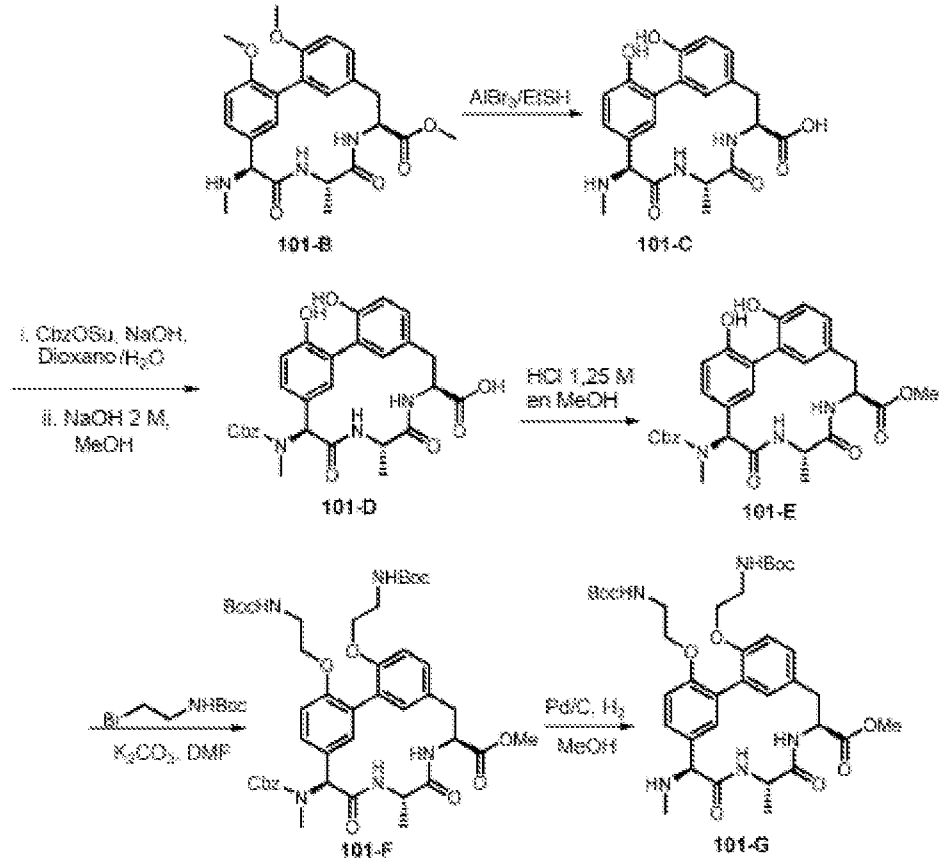
Etapa 4: A 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetamido)propanoato de (S)-metilo (25 g, 49,4 mmol, 1 equiv.) en THF (300 ml) se le añadió LiOH 0,2 M (500 ml, 98,8 mmol, 2 equiv.). La solución se agitó hasta que la TLC mostró que se había consumido todo el material de partida. se añadió ácido cítrico al 5 % (pH - 3) a pH - 3 y después el THF se evaporó por evaporación rotatoria. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetamido)propanoico (23 g, 94,6 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 5: A una solución de 2-amino-3-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (6,5 g, 19,4 mmol, 1 equiv.) y ácido (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetamido)propanoico (10 g, 20,3 mmol, 1,05 equiv.) en acetonitrilo:DMF (2,2:1, 168 ml) se le añadieron HOBt (6,5 g, 48,5 mmol, 2,5 equiv.) y EDC (8,1 g, 42,7 mmol, 2,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la LC-MS mostrase que la reacción se había completado, se añadió ácido cítrico diluido (pH- 3) y la parte acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto (6S,9S,12S)-6-(3-yodo-4-metoxifenil)-12-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2,2,5,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato de metilo, que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 6: Se sellaron (6S,9S,12S)-6-(3-yodo-4-metoxifenil)-12-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2,2,5,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato de metilo (16 g, 19,4 mmol, 1 equiv.) y $NaHCO_3$ (16,3 g, 0,19 mol) en un matraz con un condensador y se pusieron en una atmósfera de argón. Se purgó varias veces DMF (600 ml) en un matraz de botella redondo mediante ciclos con vacío y Ar. Después se añadió $PdCl_2$(dppf) (3,3 g, 4,5 mmol) a la DMF. Después, la solución de DMF se desgasificó con Ar durante 15 minutos. La solución de $PdCl_2$(dppf) disuelta en DMF después se transfirió mediante una jeringa al matraz que contenía el sustrato y $NaHCO_3$. La mezcla resultante se sometió a varios ciclos más de vacío y Ar después se calentó a 120 °C durante la noche. Después de que la LCMS mostrase que la reacción se había completado, la DMF se evaporó al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía abreviada en columna (EA al 40 % en PE) para eliminar la mayor parte de especies de Pd y después se purificó por HPLC prep. para proporcionar el Compuesto 101-A (2,1 g, 19,5 % en dos etapas).

Etapa 7: A una solución agitada del Compuesto 101-A (2,1 g, 3,78 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió TFA (2 ml). La reacción se controló por TLC y cuando se consumió el material de partida, el disolvente se evaporó al vacío. Después, el residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el Compuesto 101-B (1,7 g, 98,8 %). MS (ESI) *m/z* 456,2 $(M + H)^+$.

Ejemplo D: Síntesis del Compuesto 101-G



Etapa 1: A una solución del Compuesto 101-B (5,0 g, 11,0 mmol) en EtSH (116 ml, 1,61 mol), se le añadió lentamente $AlBr_3$ (165 ml, 165 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se inactivó con agua (50 ml), que se lavó adicionalmente con DCM (20 ml × 3). La capa acuosa se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo al 1-20 % / TFA al 0,1 % en agua) para proporcionar el Compuesto 101-C (4,5 g, 99,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

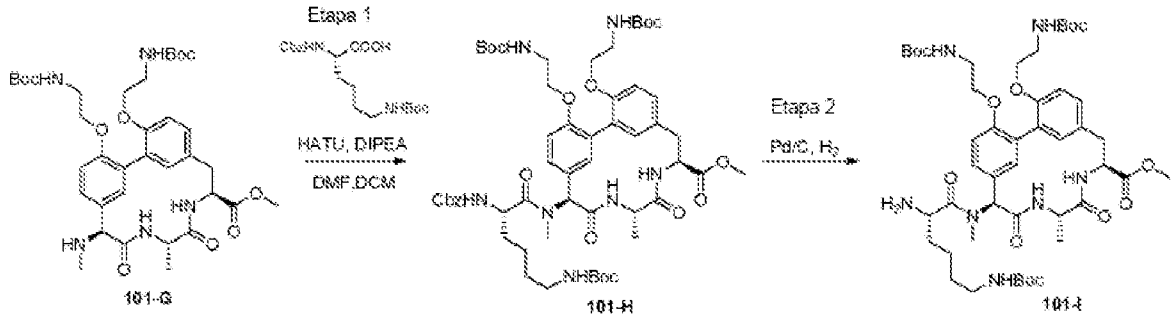
Etapa 2: A una solución del Compuesto 101-C (4,7 g, 8,9 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (9:1, 165 ml) se le añadió NaOH 1 N gota a gota hasta pH~11. Después se añadió una solución de Cbz-OSu (6,66 g, 26,7 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (50 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió NaOH (1,07 g, 26,7 mmol) a la reacción seguido de MeOH (60 ml). Esta mezcla resultante se dejó en agitación durante 20 min. A la reacción después se le añadió ácido cítrico diluido (10 % v/v, 50 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y la suspensión se filtró para proporcionar el compuesto deseado (3,2 g). La fase de DCM se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 10-20 % en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (1,0 g). Los lotes combinados proporcionaron el Compuesto 101-D (4,2 g, 86,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: Al Compuesto 101-D (4,3 g, 7,85 mmol) se le añadió una solución de HCl 1,25M en MeOH (128 ml) y la reacción se agitó a 0 °C. Los volátiles se eliminaron para proporcionar el Compuesto 101-E (4,15 g, 94,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: A una solución del Compuesto 101-E (3,9 g, 6,94 mmol) y K_2CO_3 (14,4 g, 104 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (15,6 g, 69,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (2 × 400 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice (gradiente de disolvente: EtOAc al 0-60 % en éter de petróleo) para proporcionar el Compuesto 101-F (4,8 g, 81,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

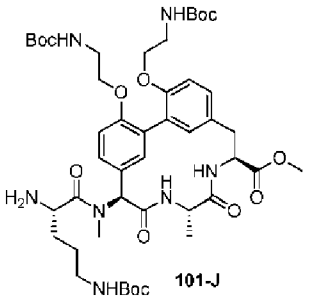
Etapa 5: A una solución del Compuesto 101-F (4,8 g, 5,7 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (1,26 g, 1,18 mmol) sobre carbono a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura en una atmósfera de hidrógeno (103,42 kPa (15 psi)). Después, el filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto 101-G (4,0 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo E: Síntesis de los Compuestos 101-1, 101-J, 101-K y 101-L

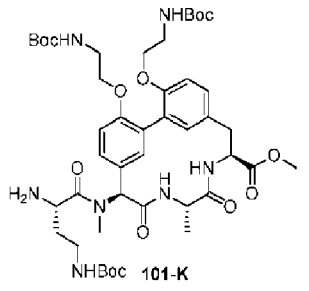


Etapa 1: A una solución del Compuesto 101-G (3,5 g, 4,9 mmol) y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (2,4 g, 6,4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C, se le añadieron HATU (3,7 g, 9,8 mmol) y DIPEA (1,9 g, 14,7 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), que se lavó con salmuera (100 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el Compuesto 101-H (5,3 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

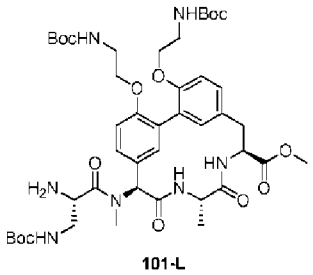
Etapa 2: La etapa de hidrogenación se realizó usando el Ejemplo D usando el Compuesto 101-H (1,5 g, 1,4 mmol) para proporcionar el Compuesto 101-I (1,2 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711, $[M + H]^+$ = 942,6.



El Compuesto 101-J se preparó a partir del Compuesto 101-G y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico como se ha descrito anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,841, $[M + H]^+$ = 928,4.



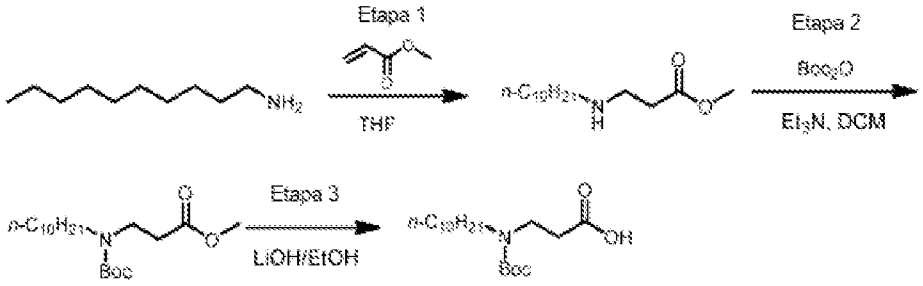
El Compuesto 101-K se preparó a partir del Compuesto 101G y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico como se ha descrito anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,838, $[M + H]^+$ = 914,5.



101-L

El Compuesto 101-L se preparó a partir del Compuesto 101G y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico como se ha descrito anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,833, $[M + H]^+$ = 900,5.

Ejemplo F: Síntesis de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)(decil)amino)propanoico

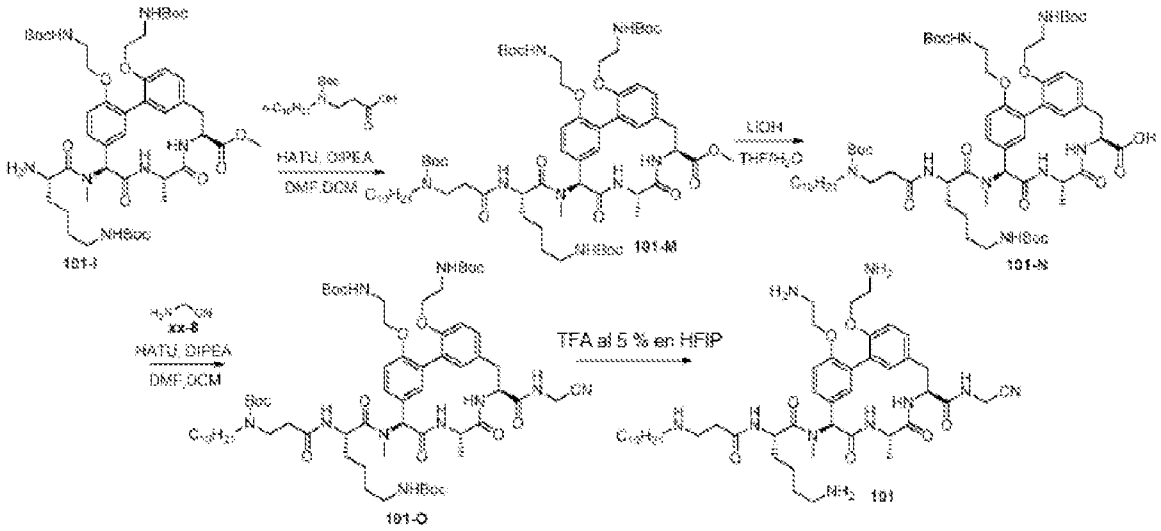


A una solución de acrilato de metilo (2,2 g, 26 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de decan-1-amina (6 g, 38 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 48 h. La solución resultante se concentró para obtener 3-(decilamino)propanoato de metilo (6,4 g).

Etapa 2: A una solución de 3-(decilamino)propanoato de metilo en bruto (6,4 g, 15 mmol) y Et_3N (4 g, 40 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de BoczO (5,7 g, 26 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentase a 30 °C gradualmente y se agitó durante 18 h. Después de que se completase la reacción, se añadió H_2O (50 ml) y la capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (EP/EtOAc=50/1~20/1) para proporcionar 3-((terc-butoxicarbonil)(decil)amino)propanoato de metilo (6,5 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: A una solución de 3-((terc-butoxicarbonil)(decil)amino)propanoato de metilo (8,2 g, 23,9 mmol, en bruto) en EtOH (40 ml) se le añadió una solución de LiOH (1,15 g, 48 mmol) en H_2O (20 ml) a 0 °C. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentase a 30 °C gradualmente y se agitó durante 18 h. Después de que se completase la reacción, el EtOH se eliminó a presión reducida. Después, la solución acuosa restante se ajustó a pH = 2-3 con HCl 6 N, seguido de la extracción con EtOAc (50 ml *3). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar ácido 3-((terc-butoxicarbonil)(decil)amino)propanoico (7 g, 88,6 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,47-3,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,19-3,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s a, 2H), 1,51-1,39 (m, 11H), 1,24-1,22 (m, 14H), 0,88-0,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo G: Síntesis del Compuesto 101



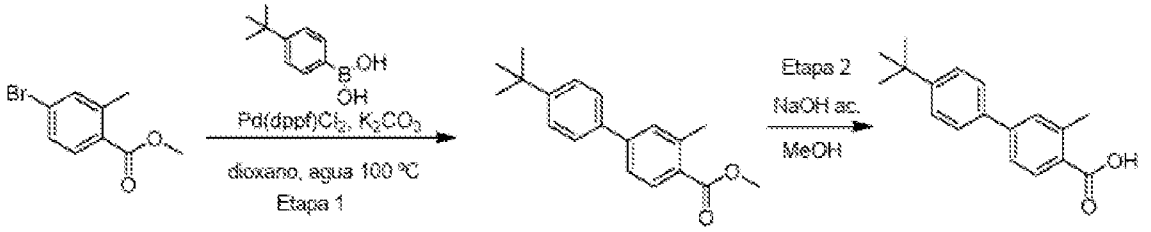
Etapa 1: El Ejemplo E se aplicó al Compuesto 101-I (1,0 g, 1,27 mmol) y ácido 3-((terc-butoxicarbonil)(decil)amino)propanoico (504 mg, 1,53 mmol) para proporcionar el Compuesto 101-M (1,3 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: A una solución del Compuesto 101-M (1,3 g, 1,04 mmol) en THF/H_2O (40 ml, 1:1) se le añadió monohidrato de LiOH (87 mg, 2,07 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y la mezcla resultante se ajustó pH=5 con ácido cítrico saturado, que se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el Compuesto 101-N (1,1 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3 y 4: A una solución del Compuesto 101-N (180 mg, 0,15 mmol), clorhidrato de aminoacetonitrilo (31 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (38 mg, 0,29 mmol) en DCM/DMF (3 ml, 2:1) a 0 °C, se le añadió HATU (56 mg, 0,15 mmol) con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mayor parte del DCM se eliminó a presión reducida y el residuo se vertió en agua (10 ml), que se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron al residuo, que se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Compuesto 101-O (140 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 101-O (130 mg, 0,10 mmol) se añadió a TFA al 5 % en HFIP (6,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y producto en bruto resultante se redisolvió con DMF (5 ml), que se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. El filtrado después se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto 101 (54 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,710, $M+H^+$ = 877,6; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,51 (s a, 2H, HCOOH), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,82-4,79 (m, 3H), 4,28-4,20 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 5H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 6H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,50-1,16 (m, 18H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo H: Síntesis de ácido 4'-(terc-butil)-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

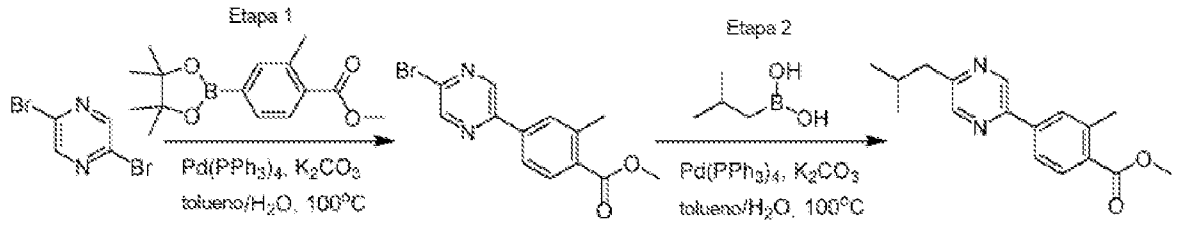


Etapa 1: A una solución de ácido 4-t-butilbencenoborónico (151,6 mg, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadieron carbonato de potasio (181,0 mg, 1,31 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (47,9 mg, 0,07 mmol) y 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (150,0 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml × 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5 % en éter de petróleo, fR = 0,7) para proporcionar 4-(4-terc-butilfenil)-2-metil-benzoato de metilo (120 mg, 64,9 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (5-95AB_1,5 min): t_R = 0,972 min, $[M + H]^+$ = 281,9.

Etapa 2: Se hidrolizó 4-(4-terc-butilfenil)-2-metil-benzoato de metilo (120,0 mg, 0,430 mmol) para proporcionar ácido 4'-(terc-butil)-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (100 mg, 0,3726 mmol, 87,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

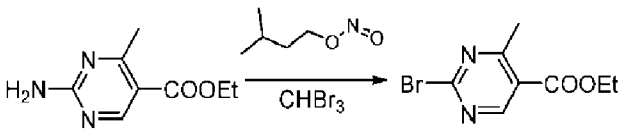
Ejemplo I: Síntesis de 4-(5-isobutilpirazin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo



A una solución de 2,5-dibromopirazina (200,0 mg, 0,84 mmol) en tolueno (5 ml) y agua (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (348,6 mg, 2,52 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (232,2 mg, 0,84 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (97,2 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml × 3) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 7,5 % en éter de petróleo) para obtener 4-(5-bromopirazin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (150 mg, 58,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

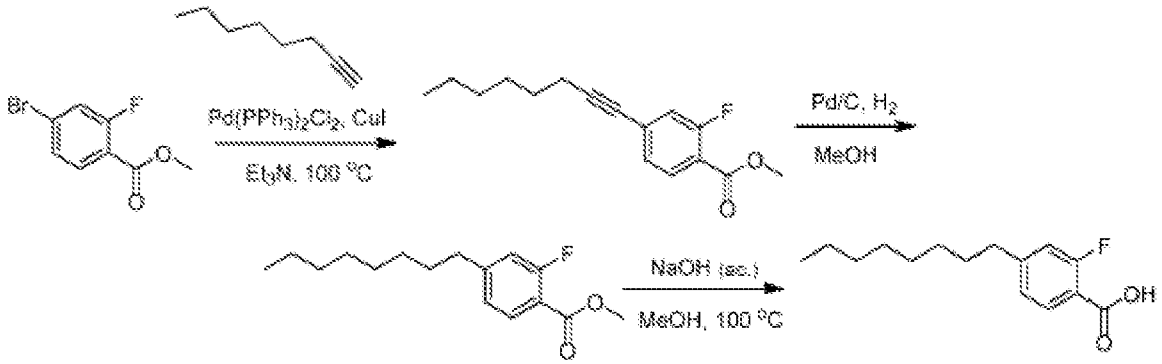
A una solución de ácido isobutilborónico (99,6 mg, 0,98 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (0,3 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (56,4 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (202,5 mg, 1,47 mmol) y 4-(5-bromopirazin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (150,0 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml × 3) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 9,5 % en éter de petróleo, fR = 0,4) para obtener 4-(5-isobutilpirazin-2-il)-2-metilbenzoato de metilo (52 mg, 37,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,956 min, $[M+H]^+$ = 284,9.

Ejemplo J: Síntesis de etil 2-bromo-4-metilpirimidin-5-carboxilato



A una solución de 2-amino-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (4,0 g, 22 mmol) en $CHBr_3$ (66 ml) se le añadió isopentil nitrito (44 ml) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (100 ml × 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 2-bromo-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (3,0 g, 55,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (s, 1H), 4,41 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo K: Síntesis de ácido 2-fluoro-4-octilbenzoico

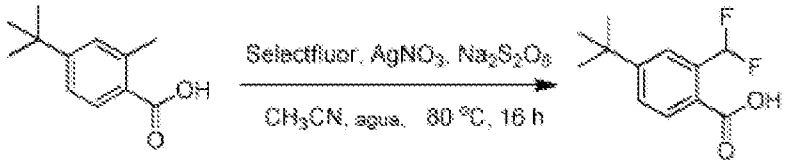


Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (500,0 mg, 2,15 mmol), oct-1-ino (702,9 mg, 6,44 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (75,3 mg, 0,11 mmol) y yoduro de cobre (I) (20,4 mg, 0,11 mmol) en trietilamina (9,83 ml, 70,9 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 1,006 min, $[M + H]^+$ 262,9 mostró el 60 % de DP. La reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo, fR = 0,5) para proporcionar 2-fluoro-4-(oct-1-in-1-il)benzoato de metilo (550 mg, 97,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (5-95AB_1,5 min): t_R = 1,006 min, $[M + H]^+$ 262,9.

A una solución de 2-fluoro-4-(oct-1-in-1-il)benzoato de metilo (550,0 mg, 2,1 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió 10 % Paladio sobre carbono (111,56 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C en atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa (40 psi)) durante 16 h. La reacción se filtró sobre una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo de 100: 1 a 10:1) para proporcionar 2-fluoro-4-octilbenzoato de metilo (500 mg, 89,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (5-95AB_1,5 min): t_R = 1,033 min, $[M + H]^+$ 266.

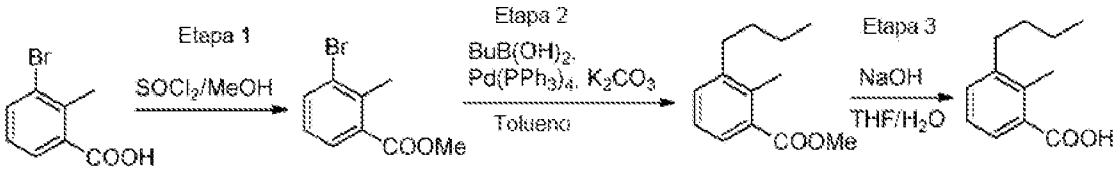
A una solución de 2-fluoro-4-octilbenzoato de metilo (500,0 mg, 1,88 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió NaOH (1000,0 mg, 25 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se añadió ácido clorhídrico (1,0 M) hasta pH = 3-4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-fluoro-4-octilbenzoico (450 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo L: Síntesis de ácido 4-(terc-butil)-2-(difluorometil)benzoico



A una mezcla desgasificada de ácido 4-terc-butil-2-metil-benzoico (192,0 mg, 1 mmol), persulfato de sodio (1,19 g, 4,99 mmol) y Selectfluor (1,77 g, 4,99 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (4 ml) en un baño de acetona con hielo seco se le añadió nitrato de plata (17,0 mg, 0,10 mmol). La mezcla se desgasificó por tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación y se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc/HOAc 2/1/0,01, fR = 0,3) para proporcionar ácido 4-(terc-butil)-2-(difluorometil)benzoico (75 mg, 32,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo M: Síntesis de ácido 3-butil-2-metilbenzoico

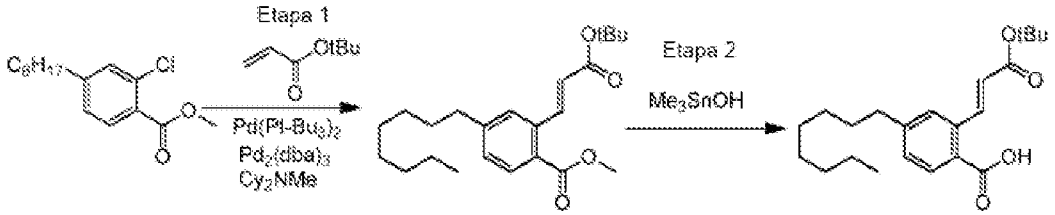


Etapa 1: A una mezcla de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió SOCh (11,0 g, 93 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 70 °C. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (100 ml), que se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera (cada uno 100 ml). La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,3 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo.

Etapa 2: Una solución de 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (500 mg, 2,2 mmol), ácido n-butilo borónico (890 mg, 8,7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (252 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (905 mg, 6,6 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de la filtración, el filtrado se lavó con salmuera (20 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 3-butil-2-metilbenzoato de metilo (120 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,871, $[M + H]^+$ = 206,9.

Etapa 3: El método de hidrólisis de ésteres con NaOH descrito anteriormente (Ejemplo H) se aplicó a 3-butil-2-metilbenzoato de metilo (120 mg, 0,58 mmol) para proporcionar ácido 3-butil-2-metilbenzoico (110 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

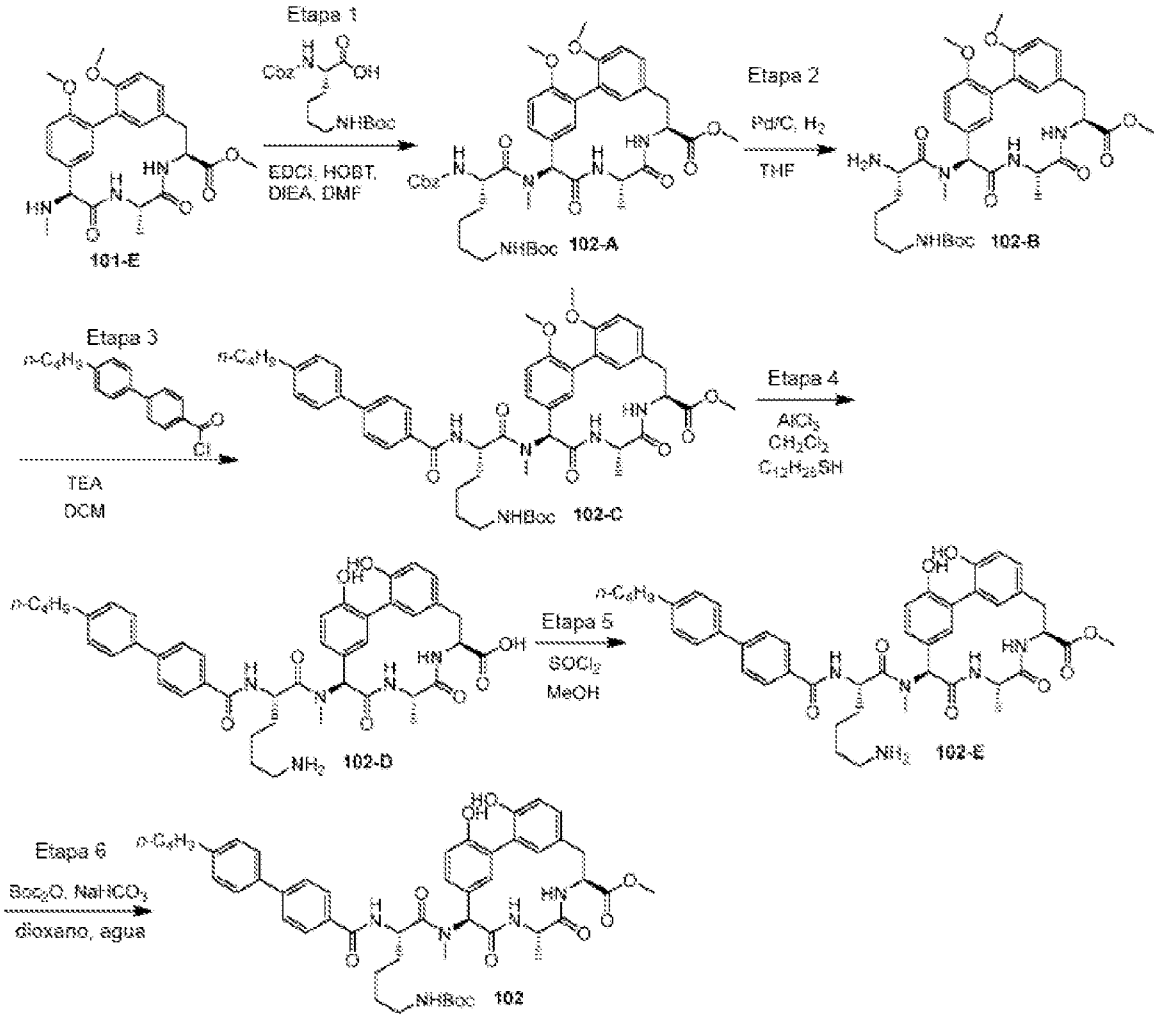
Ejemplo N: Síntesis de 2-[(E)-3-terc-butoxi-3-oxo-prop-1-enil]-4-octil-benzoato de metilo



Etapa 1: A una solución de 2-cloro-4-octil-benzoato de metilo (350,0 mg, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron acrilato de t-butilo (174,5 mg, 1,36 mmol), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (9,5 mg, 0,02 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (34,0 mg, 0,04 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (265,9 mg, 1,36 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 y se filtró. El filtrado se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 10 % en éter de petróleo, fR = 0,7) para proporcionar 2-[(E)-3-terc-butoxi-3-oxo-prop-1-enil]-4-octil-benzoato de metilo (290 mg, 62,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,33 - 1,22 (m, 10H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de 2-[(E)-3-terc-butoxi-3-oxo-prop-1-enil]-4-octil-benzoato de metilo (290,0 mg, 0,77 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió hidróxide de trimetilestaño (1400,2 mg, 7,74 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 1,158 min, [M+Na]+383,1 mostró el 36 % de DP y el 51 % de SM. La mezcla se diluyó con $KHSO_4$ 0,1N (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (50 % EtOAc en éter de petróleo, fR = 0,2) para proporcionar ácido 2-[(E)-3-terc-butoxi-3-oxo-prop-1-enil]-4-octil-benzoico (80 mg, 28,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo O: Síntesis del Compuesto 102



Etapa 1: A una solución del Compuesto 101-E (800 mg, 1,76 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (735 mg, 1,93 mmol), clorhidrato de 3-[(E)-etilazo]-N,N-dimetil-propan-1-amina (946,77 mg, 5,27 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (711,94 mg, 5,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (681 mg, 5,27 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida se había consumido (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, fR = 0,5). La mezcla se vertió en agua (30 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua, se redisolvió en metanol y se concentró para proporcionar el Compuesto 102-A (1200 mg, 1,45 mmol, 83,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: A una solución del Compuesto 102-A (1200 mg, 1,47 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió Pd/C (200,0 mg, 1,47 mmol), y la mezcla se agitó a 30 °C en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el Compuesto 102-B (900 mg, 1,12 mmol, 81,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (5-95AB_1,5 min_1500): t_R = 0,782 min, $[M + H]^+$ 684,4.

Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-(4-butilfenil)benzoico (200 mg, 0,79 mmol) en cloruro de tionilo (5,0 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La solución se concentró y se disolvió en diclorometano (2 ml). A la solución del Compuesto 102-B (500 mg, 0,73 mmol) y trietilamina (74 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió la solución anterior de cloruro de 4-(4-butilfenil)benzoílo en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La LCMS mostró que todo el material de partida se había consumido por completo. TLC (diclorometano al 10 % en metanol, fR = 0,4). La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con diclorometano al 5 % en metanol). Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el Compuesto 102-C (650 mg, 0,71 mmol, 96,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 0,951 min, $[M + H]^+$ 921,4. Como alternativa, esta reacción de acoplamiento se realizó usando ácido 4'-butil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico usando las condiciones del Ejemplo 4.

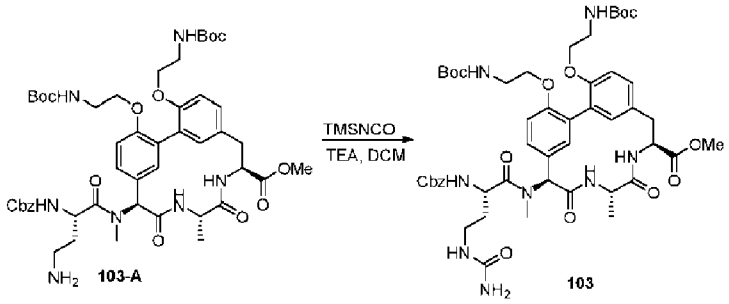
Etapa 4: Una mezcla de cloruro de aluminio (2,8 g, 21,19 mmol) y 1-dodecanotiol (4,3 g, 21,19 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a 26 °C durante 5 min, y después se enfrió a 0 °C. Después se añadió el Compuesto 102-C (650 mg, 0,71 mmol) lentamente. La solución se agitó a 26 °C durante 2 h. La LCMS mostró que todo el material de partida se

había consumido por completo. La solución se inactivó con ácido clorhídrico 1 N y se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar el Compuesto 102-D en bruto en forma de un sólido de color blanco. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 0,828 min, $[M + H]^+$ =778,4.

Etapa 5: Una solución del Compuesto 331-D (500 mg, 0,64 mmol) y cloruro de tionilo (229 mg, 1,93 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La LCMS mostró que todo el material de partida se había consumido por completo. La solución se concentró para proporcionar el Compuesto 102-E (500 mg, 0,63 mmol, 98,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 0,856 min, $[M + H]^+$ = 792,8.

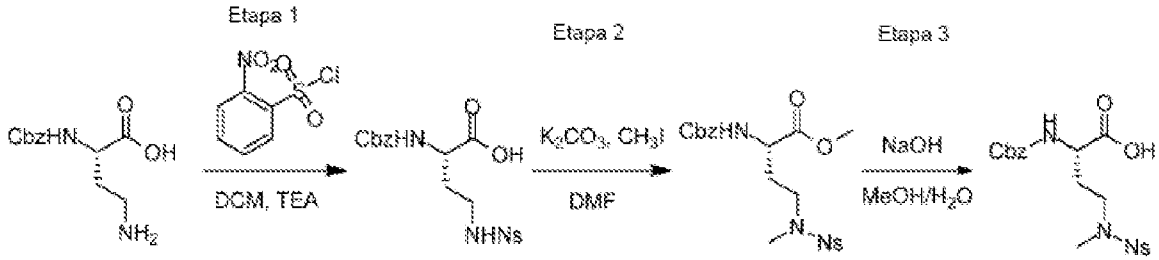
Etapa 6: A la solución del Compuesto 102-E (500 mg, 0,63 mmol) y bicarbonato de sodio (10,6 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió de dicarbonato de di-terc-butilo (138 mg, 0,63 mmol). La LCMS mostró que todo el material de partida se había consumido por completo. TLC (diclorometano al 5% en metanol, fR = 0,2). La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). Se lavó con agua (20 ml × 2) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con diclorometano al 5 % en metanol). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para obtener el Compuesto 102-F (500 mg, 0,56 mmol, 88,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (5-95AB/1,5 min): t_R = 1,048 min, $[M + H]^+$ = 892,4.

Ejemplo P: Síntesis del Compuesto 103



A una solución del Compuesto 103-A (120 mg, 0,13 mmol) y Et_3N (53 µl, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió isocianato de trimetilsililo (44 mg, 0,38 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el Compuesto 103 (90 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): TR = 0,759, $[M + H]^+$ = 991,7.

Ejemplo Q: Síntesis de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)butanoico

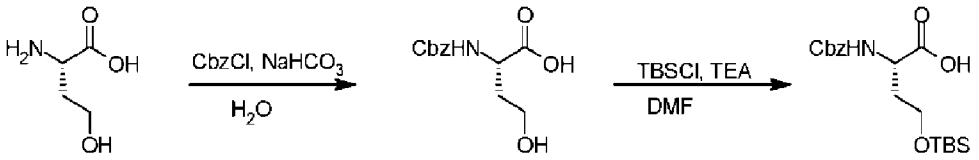


Etapa 1: A una solución de ácido (S)-4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoico (2000,0 mg, 7,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron 2-nitrobencenosulfonilcloride (0,46 ml, 23,78 mmol) y trietilamina (4,42 ml, 31,71 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se filtró. Al filtrado se le añadió agua (50 ml) y el precipitado resultante se recogió para obtener ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-nitrofenilsulfonamido)butanoico (2000 mg, 4,5723 mmol, 57,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): TR = 0,790 min, $[M + H]^+$ = 437,0.

Etapa 2: A una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-nitrofenilsulfonamido)butanoico (800,0 mg, 1,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron yodometano (4,59 ml, 73,43 mmol) y carbonato de potasio (758,3 mg, 5,49 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 h, se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (35 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x4) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 30 % en éter de petróleo, fR = 0,3) para obtener 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)butanoato de (S)-metilo (610 mg, 71,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): TR = 0,813 min, $[M + H]^+$ = 466,1.

Etapa 3: La hidrólisis con NaOH del éster produjo ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(N-metil-2-nitrofenilsulfonamido)butanoico.

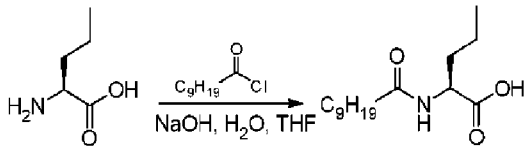
Ejemplo R: Síntesis de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((tertbutildimetilsilil)oxi)butanoico



A una mezcla de cloroformiato de bencilo (930,84 mg, 5,46 mmol) y bicarbonato de sodio (705,25 mg, 8,39 mmol) en agua (10 ml) se le añadió ácido (2S)-2-amino-4-hidroxi-butanoico (500,0 mg, 4,2 mmol) y se agitó a 15 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (20 ml × 3), se acidificó a pH 4 usando HCl 2N (aproximadamente 20 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoico (450 mg, 1,7769 mmol, 42,3 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

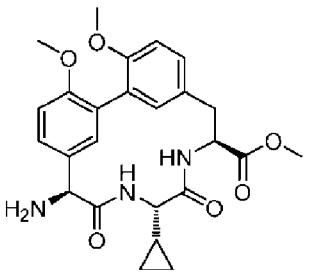
A una mezcla de ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoico (450,0 mg, 1,78 mmol) y trietilamina (395,57 mg, 3,91 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (401,72 mg, 2,67 mmol) a 0 °C y se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se añadió carbonato de sodio (5 g). La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (15 ml × 3). La fase acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 2 N (aproximadamente 20 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((tertbutildimetilsilil)oxi)butanoico (450 mg, 1,2245 mmol, 68,9 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,833 min, $[M+Na]^+$ = 389,9.

Ejemplo S: Síntesis de ácido (S)-2-decanamidopentanoico



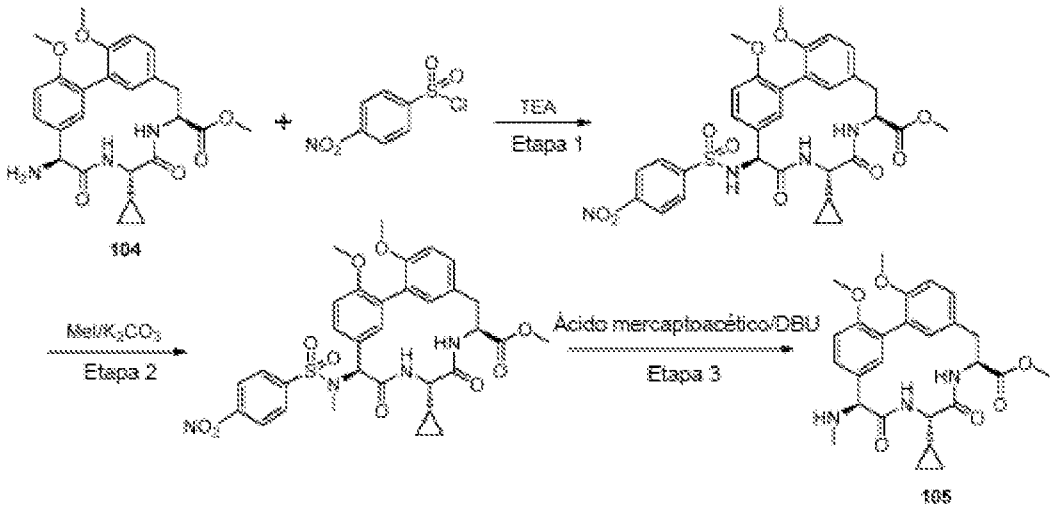
A una solución agitada de cloruro de decanoílo (500 mg, 2,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron ácido (S)-2-aminopentanoico (461 mg, 3,9 mmol) y NaOH 2 N (5,0 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. El pH de la mezcla se ajustó a pH=2 usando HCl 1 N, que se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar ácido (S)-2-decanamidopentanoico (630 mg, 88,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0,904, $[M + H]^+$ = 272,0.

Ejemplo T: Síntesis del Compuesto 104



El Compuesto 104 se sintetizó siguiendo procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo C (Compuesto 101-B), en los que se usaron ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético y (S)-2-amino-2-ciclopropilacetato de metilo en la Etapa 1, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 354.

Ejemplo U: Síntesis del Compuesto 105

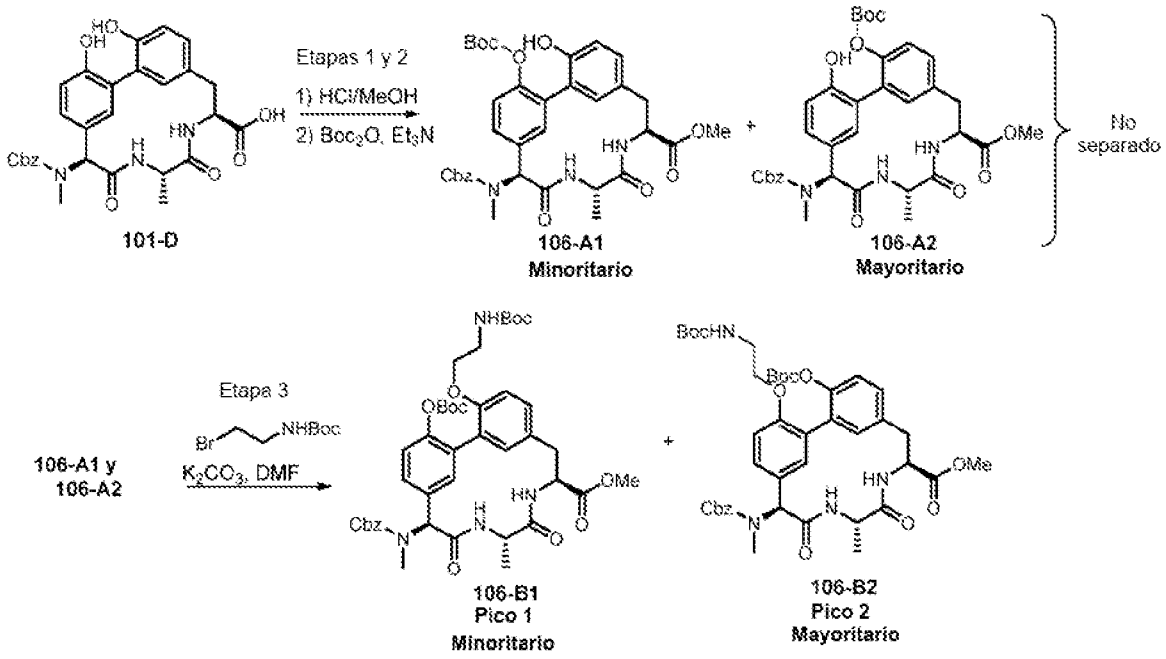


Etapa 1: A una solución del Compuesto **104** (1,16 g, 2,48 mmol) y trietilamina (0,86 ml, 6,20 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (660 mg, 2,98 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó al vacío durante una noche para proporcionar 1,14 g (70 %) de (4*S*,7*S*,10*S*)-7-ciclopropil-1^6,2^6-dimetoxi-10-((4-nitrofenil)sulfonamido)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 653.

Etapa 2: A una mezcla de (4*S*,7*S*,10*S*)-7-ciclopropil-1^6,2^6-dimetoxi-10-((4-nitrofenil)sulfonamido)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato (1,14 g, 1,75 mmol) y K_2CO_3 (1,93 g, 14,0 mmol), en acetona (20 ml) se le añadió yodometano (0,870 ml, 14,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de isopropilo (2 × 100 ml), se secó sobre Mg_2SO_4, se filtró, se evaporó al vacío, y se secó al vacío para proporcionar 1,21 g (100 %) de (4*S*,7*S*,10*S*)-7-ciclopropil-1^6,2^6-dimetoxi-10-((*N*-metil-4-nitrofenil)sulfonamido)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 667.

Etapa 3: A una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-7-ciclopropil-1^6,2^6-dimetoxi-10-((*N*-metil-4-nitrofenil)sulfonamido)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (1,11 g, 1,66 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se le añadió ácido mercaptoacético (6,6 equiv., 1,01 g, 11,0 mmol) y DBU (2,50 ml, 16,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con acetato de isopropilo (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con iPrOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, se evaporaron al vacío, y se secaron al vacío para proporcionar 776 mg (96,8 %) del Compuesto **105** en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) $[M + H]^+$ = 482.

Ejemplo V: Síntesis de los Compuestos 106-B1 y 106-B2

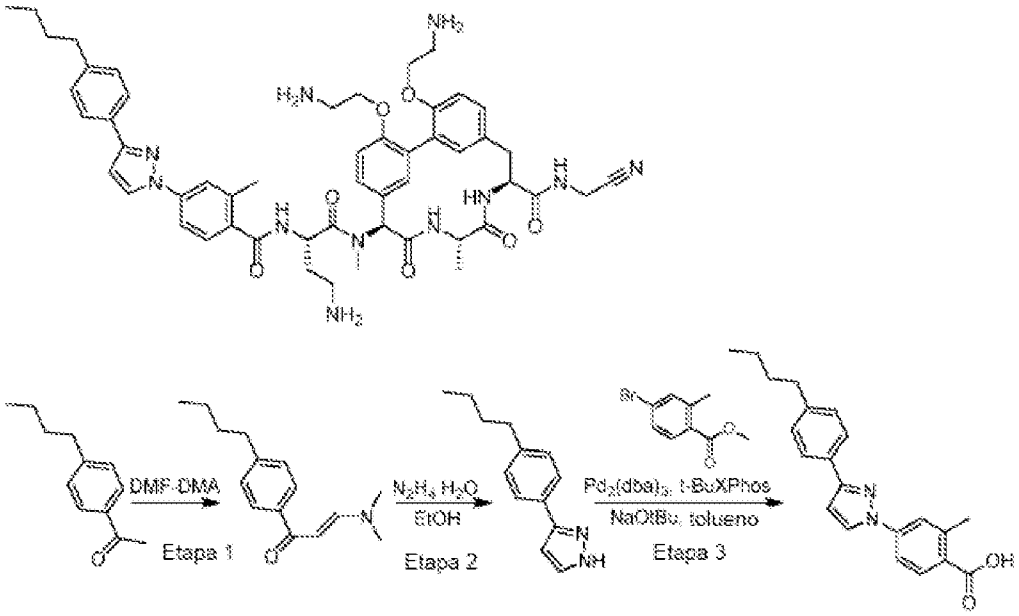


Etapa 1: El Compuesto 101-D (2,0 g, 3,65 mmol) se añadió a una solución de HCl 1,25N/MeOH (150 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: el producto en bruto anterior se disolvió en DCM (5 ml) y a la mezcla se le añadieron BoczO (0,93 g, 4,27 mmol) y TEA (1,08 g, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por columna ultrarrápida de gel de sílice para obtener El Compuesto 106-A1 y 106-A2 en forma de una mezcla de regioisómeros (1,8 g, 76,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0,880, $[M + H]^+$ = 684,6.

A una mezcla del Compuesto 106-A1 y 106-A2 (1,8 g, 2,72 mmol) y (2-bromoetil)carbamato de t-butilo (3,0 g, 13,6 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (3,8 g, 27,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió DCM (50 ml), que se lavó con HCl 2N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera (20 ml cada uno). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar la mezcla de regioisómeros, que se purificó adicionalmente por SFC (OD, 250mm × 30mm, 5um) para proporcionar el Compuesto 106-B1 (80 mg, 3,6 % de rendimiento) y el Compuesto 106-B2 (1,6 g, 73,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 201



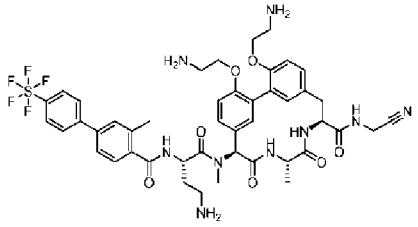
Etapa 1: Una solución de 1-(4-butilfenil)etan-1-ona (500 mg, 2,8 mmol), DMF-DMA (406 mg, 3,4 mmol) y prolina (32,66 mg, 0,2800 mmol) se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua (15 ml), que se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 1-(4-butilfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (550 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Una solución de 1-(4-butilfenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (400 mg, 1,73 mmol) y monohidrato de hidrazina (90 µl, 8,65 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre agua y EtOAc (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar 3-(4-butilfenil)-1*H*-pirazol (300 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Una solución de 3-(4-butilfenil)-1*H*-pirazol (240 mg, 1,2 mmol), 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (412 mg, 1,8 mmol), $Pd_2(dba)3$ (27 mg, 0,03 mmol), t-BuXPhos (51 mg, 0,12 mmol) y NaOt-Bu (173 mg, 1,8 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 7 h. La reacción se repartió con agua y EtOAc (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar ácido 4-(3-(4-butilfenil)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilbenzoico (90 mg, 22,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

El Compuesto 201 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-(3-(4-butilfenil)-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilbenzoico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,656 min, $[M + H]^+$ = 954,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,28 (s a, 1H), 7,82-7,74 (m, 4H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,28-4,10 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,30-3,07 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 5H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

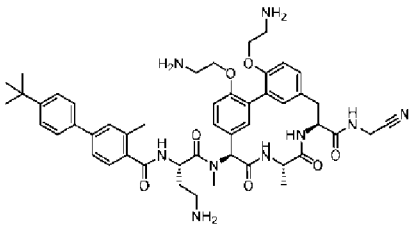
Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 202



El Compuesto 202 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,608 min, $[M + H]^+$

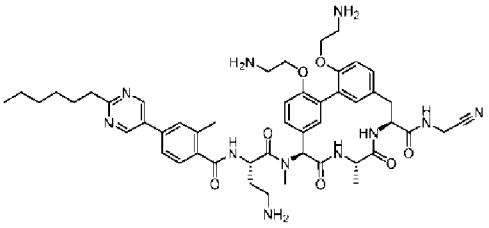
= 958,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,95-4,78 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,50-3,18 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 203



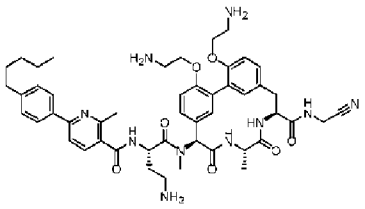
El Compuesto 203 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,735 min, $[M + H]^+$ = 888,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 7,58-7,35 (m, 7H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,88 (s a, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,27-3,00 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 204



El Compuesto 204 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo I. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,710 min, $[M + H]^+$ = 918,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,95 (s, 2H), 8,50 (s a, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,27-3,06 (m, 8H), 3,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 9H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

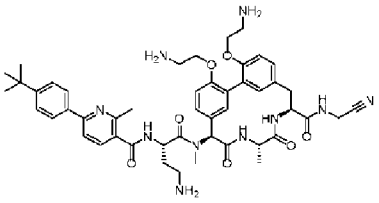
Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 205



Etapa 1: Una solución de ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (140 mg, 0,65 mmol), ácido 4-n-pentil-benceno borónico (187 mg, 0,97 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (95 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (634 mg, 1,94 mmol) en tolueno/H_2O (11 ml, v/v = 10/1) se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de la filtración, el filtrado se repartió con EtOAc y H_2O (cada uno 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener ácido 2-metil-6-(4-pentilfenil)nicotínico (120 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,66-1,34 (m, 6H), 0,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H).

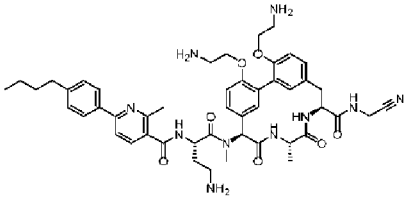
El Compuesto 205 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-metil-6-(4-pentilfenil)nicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,643 min, $[M + H]^+$ = 903,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,30-3,15 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 6H), 0,93 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 206



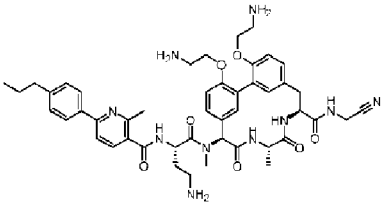
El Compuesto 206 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 889,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,17-3,08 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 207



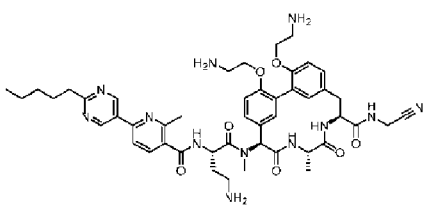
El Compuesto 207 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,707 min, $[M + H]^+$ = 889,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,34-3,10 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 208



El Compuesto 208 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 875,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ 8,42 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,98-4,78 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,55-3,13 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

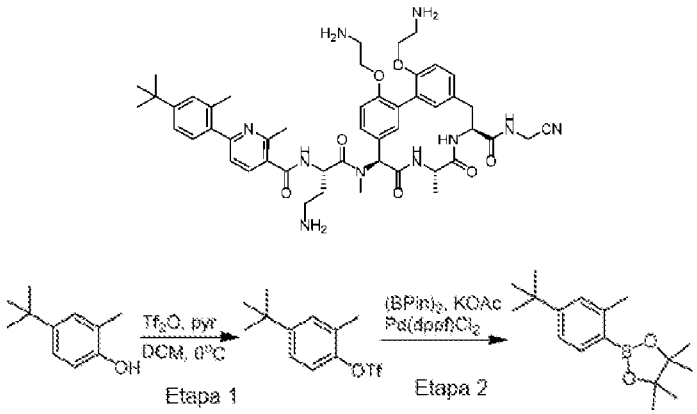
Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 209



El Compuesto 209 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5 y el Ejemplo I. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R =

0,679 min, $[M + H]^+$ = 905,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,29 (s, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 2H), 4,40-4,11 (m, 6H), 3,29-2,89 (m, 13H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,09 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 6H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 210

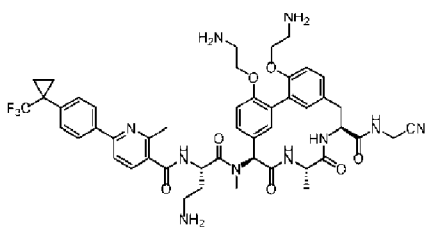


Etapa 1: Una mezcla de 4-(*terc*-butil)-2-metilfenol (1,0 g, 6,1 mmol), piridina (0,96 g, 12,2 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,1 g, 12,2 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-(*terc*-butil)-2-metilfenilo (1,5 g, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(*terc*-butil)-2-metilfenilo (1,0 g, 3,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,6 g, 10,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (247 mg, 0,34 mmol) y acetato de potasio (1,7 g, 17,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (5 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (700 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,30 (s, 9H).

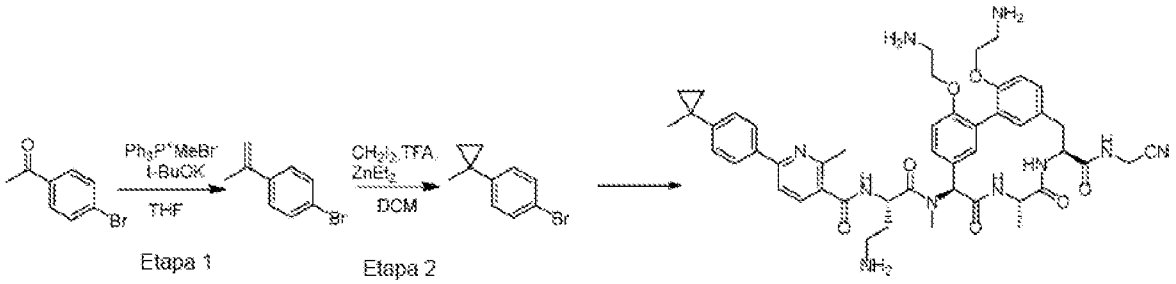
El Compuesto 210 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-(4-(*terc*-butil)-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 904,2; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 4H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,10 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,34-3,05 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 211



El Compuesto 211 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,705 min, $[M + H]^+$ = 941,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,37-3,08 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,43 (s a, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,11 (s a, 2H).

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 212

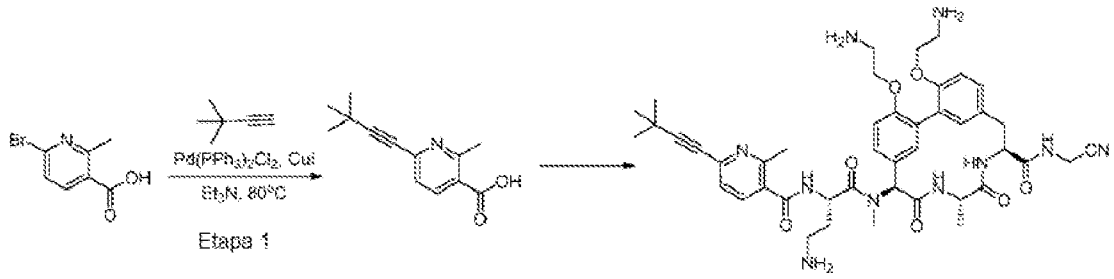


Etapa 1: Una mezcla de 1-(4-bromofenil)etan-1-ona (1,0 g, 5,0 mmol), cloruro de metil(trifenil)fosfonio (4,1 g, 13 mmol) y t-BuOK (1,5 g, 13 mmol) en THF (50 ml) se agitó a 20 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno (800 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de Et_2Zn (1N en tolueno, 3,5 ml) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de ácido trifluoroacético (1,54 ml, 20,0 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota mediante una jeringa a 0 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó durante 20 min a la misma temperatura, seguido de la adición de una solución de 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno (346 mg, 1,76 mmol) en DCM (10 ml). Después de 20 min adicionales de agitación, se añadió CH_2I_2 (0,28 ml, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con éter de petróleo (30 ml), que se lavó con HCl ac 1N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera (cada uno 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 1-bromo-4-(1-metilciclopropil)benceno (150 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

El Compuesto 212 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101-K** y 1-bromo-4-(1-metilciclopropil)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,689 min, $[M + H]^+$ = 887,4; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,28-3,07 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 2H), 0,83 (s, 2H).

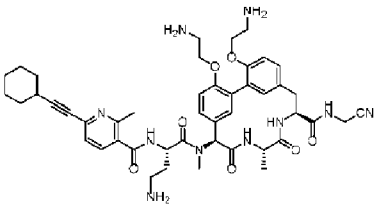
Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 213



Etapa 1: Una mezcla del compuesto ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (100 mg, 0,46 mmol), 3,3-dimetil-1-butina (380 mg, 4,6 mmol), CuI (17,6 mg, 0,09 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (32,5 mg, 0,05 mmol) en Et_3N (10 ml) se agitó a 60 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,4) para proporcionar ácido 6-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metilnicotínico (60 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,642 min, $[M + H]^+$ = 217,8.

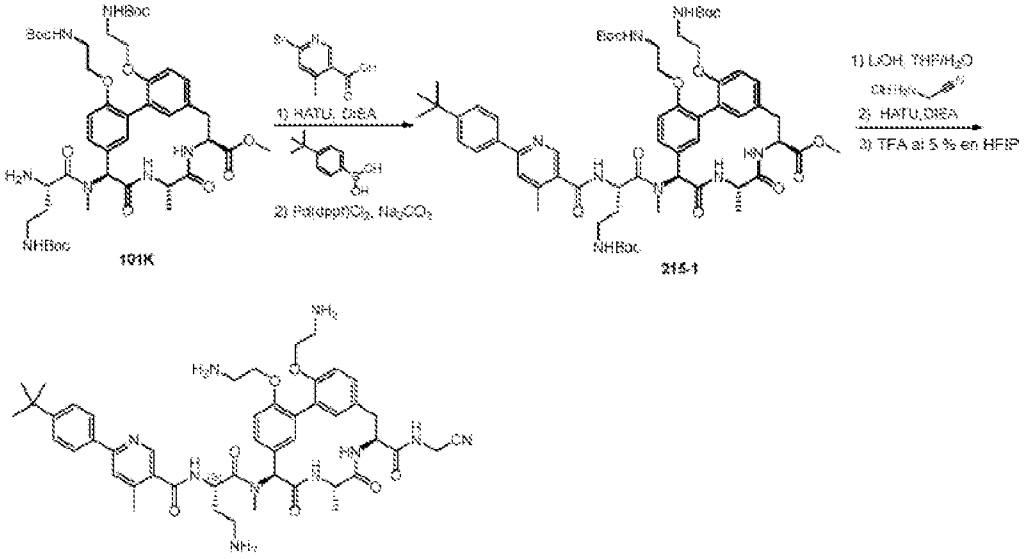
El Compuesto 213 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,616 min, $[M + H]^+$ = 837,4; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,24-3,10 (m, 8H), 2,94 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 214



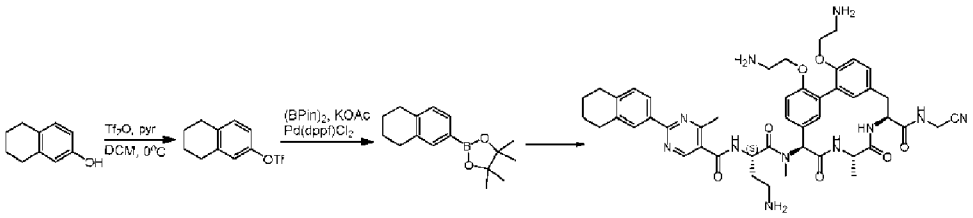
El Compuesto 214 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 13. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,689 min, $[M + H]^+$ = 863,9; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,34-3,08 (m, 8H), 2,93 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 215



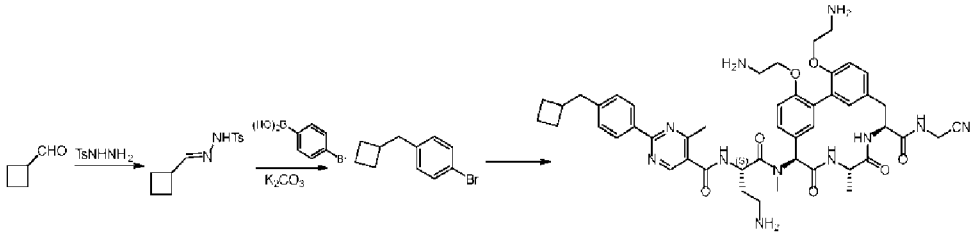
Partiendo del Compuesto **101-K,** se aplicaron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA), hidrólisis de ésteres por acoplamiento Suzuki (LiOH, THF/H_2O), acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación de Boc (TFA/HFIP), análogas a las descritas en los Ejemplos G y H, para proporcionar el Compuesto 215 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,702 min, $[M + H]^+$ = 889,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (s a, 3H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,16-3,12 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 216



El Compuesto 216 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco partiendo de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y el Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,709 min, $[M + H]^+$ = 888,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,48 (s a, 2H), 8,20-8,05 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,25-3,05 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,87 (s a, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,86 (s a, 4H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 217

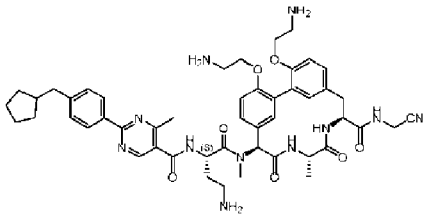


Etapa 1: Una mezcla de ciclobutano carbaldehído (202 mg, 2,4 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (448 mg, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar N'-(ciclobutilmetilen)-4-metilbencenosulfonohidrazida (607 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Una mezcla de N'-(ciclobutilmetilen)-4-metilbencenosulfonohidrazida (600 mg, 2,4 mmol), ácido 4-bromofenilo borónico (716 mg, 3,6 mmol) y K_2CO_3 (657 mg, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml), que se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar 1-bromo-4-(ciclobutilmetil)benceno (378 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

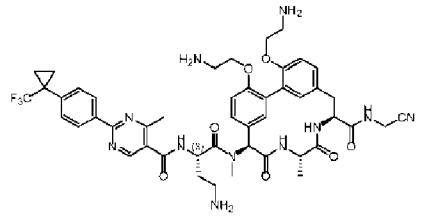
El Compuesto 217 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de 1-bromo-4-(ciclobutilmetil)benceno y el Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,640 min, $[M + H]^+$ = 902,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (s, 2H), 8,55 (s a, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,14-3,00 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 218



El Compuesto 218 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,757 min, $[M + H]^+$ = 916,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,79 (s, 1H), 8,48 (s a, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,04 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,22 (m, 2H).

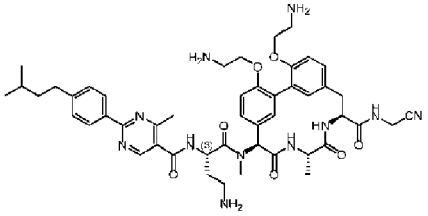
Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 219



El Compuesto 219 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,714 min, $[M + H]^+$ = 942,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,35-3,07 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 3H),

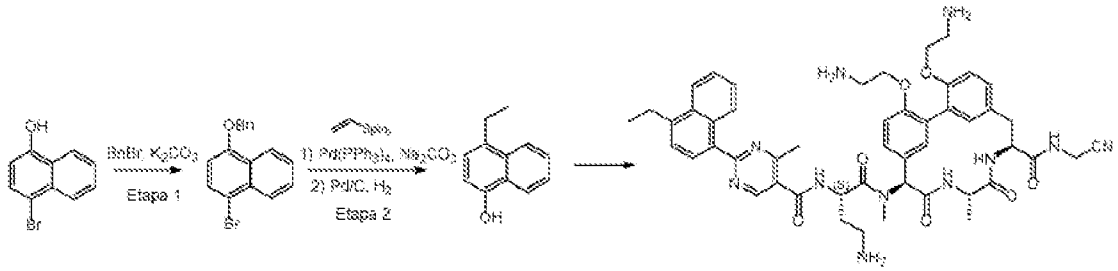
2,33-2,27 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,43 (s a, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,16 (s a, 2H).

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 220



El Compuesto 220 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,632 min, $[M + H]^+$ = 904,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,48 (s a, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,05 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

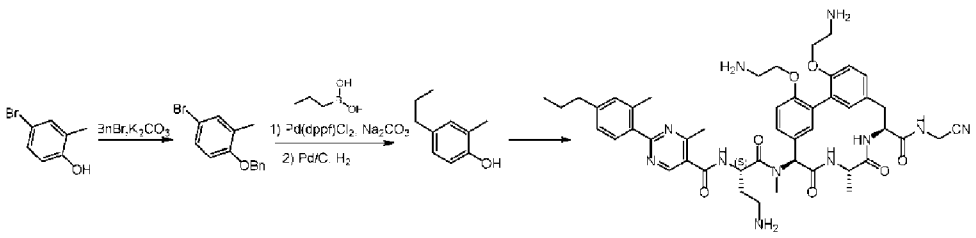
Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 221



Etapa 1: Una mezcla de 4-bromonaftalen-1-ol (2,0 g, 9,0 mmol), bromuro de bencilo (2,3 g, 13,5 mmol) y K_2CO_3 (3,7 g, 27 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se vertió en agua (50 ml), que se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-(benciloxi)-4-bromonaftaleno (2,0 g, 71,2 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas Suzuki (Ejemplo H) e hidrogenación (Ejemplo D) al 1-(benciloxi)-4-bromonaftaleno para proporcionar 4-etilnaftalen-1-ol en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 221 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4-etilnaftalen-1-ol utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,701 min, $[M + H]^+$ = 912,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,93 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,27-4,13 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,29-3,07 (m, 9H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

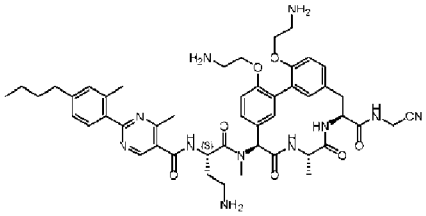
Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 222



Se aplicaron condiciones de alquilación (ejemplo 21), Suzuki (Ejemplo H) e hidrogenación (Pd/C, Hz, Ejemplo D) al 4-bromo-2-metilfenol para proporcionar 2-metil-4-propilfenol en forma de un aceite incoloro. El Compuesto 222 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 21 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,680 min, $[M + H]^+$ = 890,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,82 (s, 1H), 8,45 (s a, 3H), 7,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 4H), 4,20 (s,

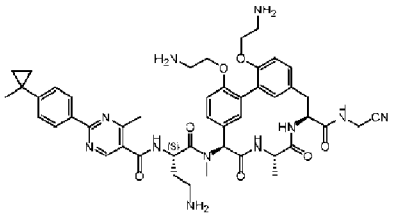
2H), 3,30-3,13 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 223



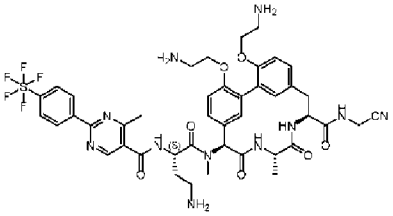
El Compuesto 223 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 22. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,714 min, $[M + H]^+$ = 904,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s a, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,27-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,30-3,13 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,39-1,34 (m, 5H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 224



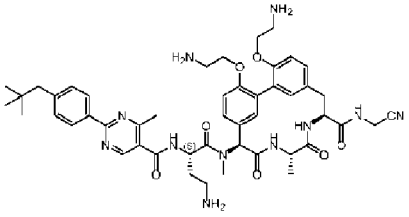
El Compuesto 224 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 12 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,599 min, $[M + H]^+$ = 888,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,75 (s, 1H), 8,50 (s a, 2H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 6H), 3,31-3,13 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (d, *J = 7,2* Hz, 1H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 2H).

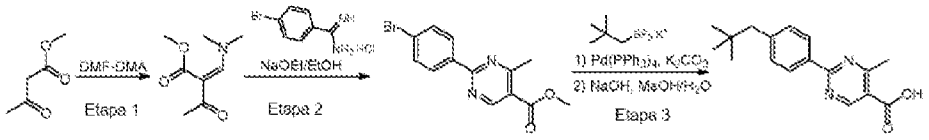
Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 225



El Compuesto 225 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,607 min, $[M + H]^+$ = 960,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,50 (s a, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 6H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 226





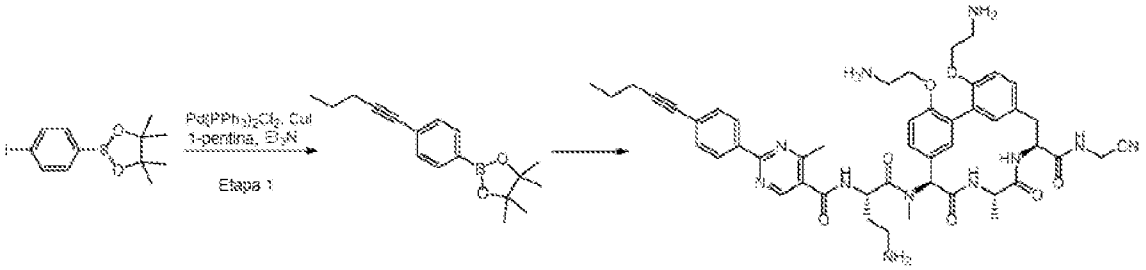
Etapa 1: Una mezcla de DMF-DMA (2,5 g, 21 mmol) y acetoacetato de metilo (2,0 g, 17 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró para proporcionar 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de metilo (2,8 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Una mezcla de 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de metilo (800 mg, 4,7 mmol), clorhidrato de 4-bromobenzamidina (1,0 g, 4,3 mmol) y etóxido de sodio (293 mg, 4,3 mmol) en etanol (15 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se extrajo con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-2% en éter de petróleo, para producir 2-(4-bromofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo (700 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: Partiendo de 2-(4-bromofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo, se aplicaron condiciones típicas de Suzuki e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH) para proporcionar ácido 4-metil-2-(4-neopentilfenil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 226 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-metil-2-(4-neopentilfenil)pirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,617 min, $[M + H]^+$ = 904,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,32-4,17 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,29-3,06 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

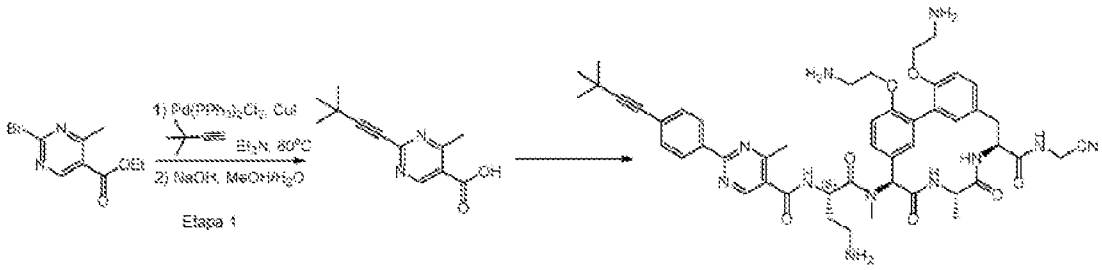
Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 227



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Sonogashira (Ejemplo K) a 2-(4-yodofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(pent-1-in-1-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite de color amarillo.

El Compuesto 227 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(pent-1-in-1-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,613 min, $[M + H]^+$ = 900,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (s a, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 7H), 2,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,66 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

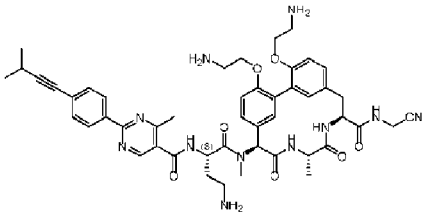
Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 228



Etapa 1: Partiendo de 2-bromo-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 26), se aplicaron condiciones típicas de Sonogashira (Ejemplo K) y hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, descrito en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

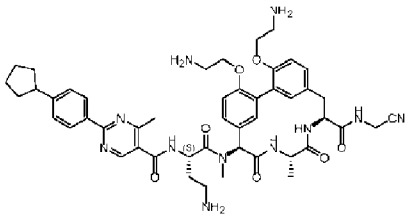
El Compuesto 228 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,542 min, $[M + H]^+$ = 838,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,47 (s a, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,48 (s a, 1H), 3,21-3,09 (m, 7H), 2,93 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 229



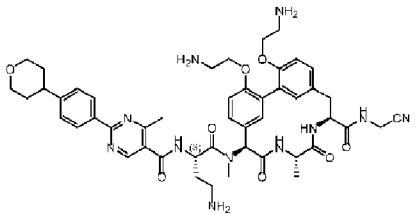
El Compuesto 229 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 28. LCMS (Método 0-30 AB, ESI): t_R = 0,999 min, $[M + H]^+$ = 824,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,87-4,76 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 7H), 2,93 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = *7,2* Hz, 6H).

Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 230



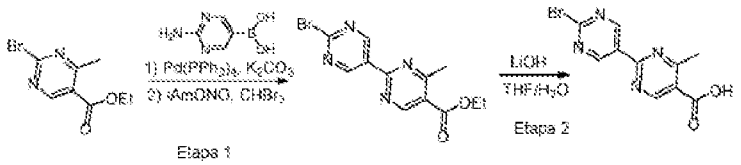
El Compuesto 230 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,727 min, $[M + H]^+$ = 902,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,38-4,16 (m, 6H), 3,48-3,18 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 4H), 1,94-1,61 (m, 8H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

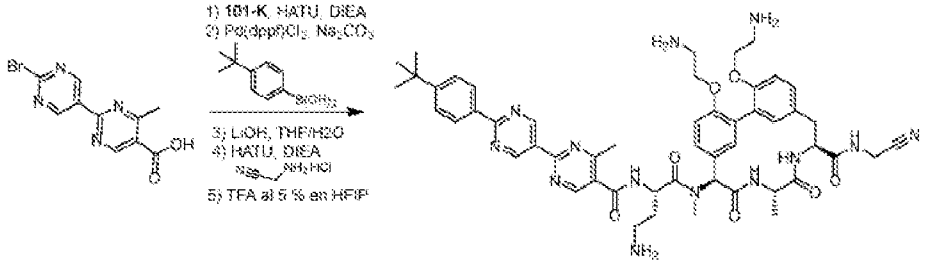
Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 231



El Compuesto 231 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,649 min, $[M + H]^+$ = 918,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,81 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 6H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 5H), 1,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 232



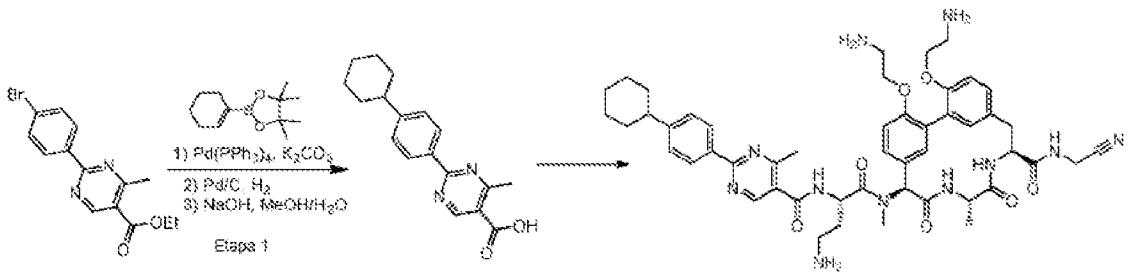


Etapa 1: Partiendo de 2-bromo-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 26), se siguieron condiciones típicas de Suzuki (Ejemplo H) y Sandmeyer (Ejemplo J) para proporcionar 2'-bromo-4-metil-[2,5'-bipirimidina]-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (LiOH, THF/H_2O, Ejemplo G) a 2'-bromo-4-metil-[2,5'-bipirimidina]-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 2'-bromo-4-metil-[2,5'-bipirimidina]-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,671, $[M + H]^+$ = 295,0.

Etapa 3: Partiendo del Compuesto **101-K** y ácido 2'-bromo-4-metil-[2,5'-bipirimidina]-5-carboxílico, se siguieron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA), Suzuki, hidrólisis de ésteres (LiOH, THF/H_2O), acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación de Boc (TFA/HFIP), análogas a las descritas en los Ejemplos G y H, para proporcionar el Compuesto 232 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,753 min, $[M + H]^+$ = 968,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,66 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,54-8,36 (m, 5H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,39-4,16 (m, 6H), 3,28-3,05 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

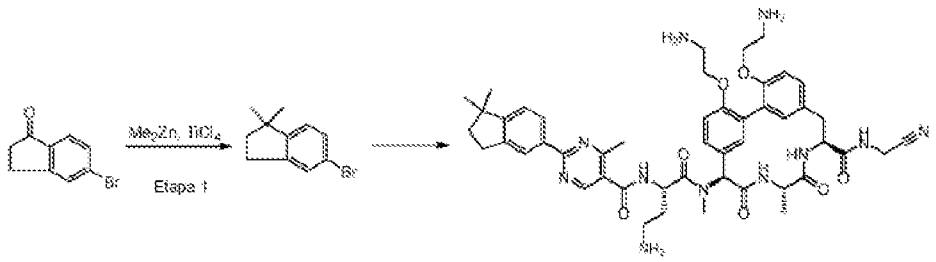
Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 233



Etapa 1: Partiendo de 2-(4-bromofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 26), se aplicaron condiciones típicas de Suzuki, hidrogenación (Pd/C, H_2) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O), análogas a las descritas en los Ejemplos G y H, para proporcionar ácido 2-(4-ciclohexilfenil)-4-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,901 min, $[M + H]^+$ = 296,9.

El Compuesto 233 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-ciclohexilfenil)-4-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,746 min, $[M + H]^+$ = 916,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,33-4,17 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

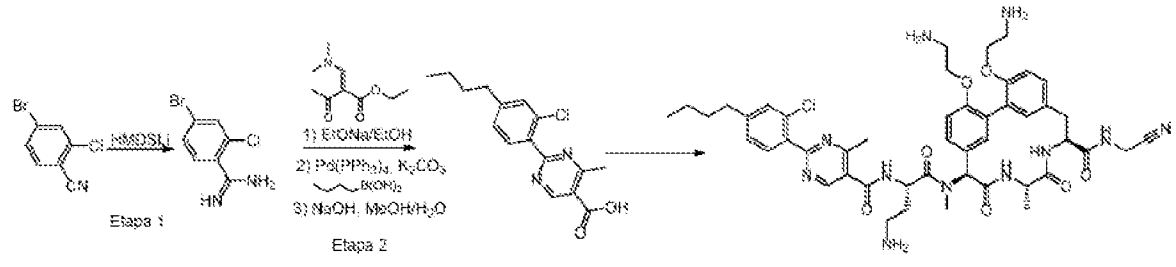
Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 234



Etapa 1: A una solución de $TiCl_4$ (3,2 ml, 28,4 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió Me_2Zn (1N en tolueno, 28,4 ml) a -78 °C y la solución de color pardo anaranjado resultante se agitó vigorosamente a la misma temperatura durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1-inden-1-ona (1,0 g, 4,74 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h; después se dejó alcanzar -10 °C antes de inactivar con solución acuosa saturada de NH_4Cl helada. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar 5-bromo-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno (450 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = *7,2* Hz, 2H), 1,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).

El Compuesto 234 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 5-bromo-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,725 min, $[M + H]^+$ = 902,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 6H), 3,23-3,12 (m, 8H), 2,95 (s a, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 235

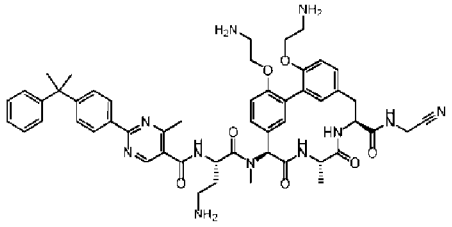


Etapa 1: A una solución de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (2,0 g, 9,2 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió HMDSLi (solución 1N en THF, 13,9 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 16 h, seguido de la adición de HCl acuoso (1N, 10 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar 4-bromo-2-clorobenzoimidamida (4,0 g, 93 % de rendimiento).

Etapa 2: Se preparó ácido 2-(4-butil-2-clorofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco a partir de 4-bromo-2-clorobenzoimidamida utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 26.

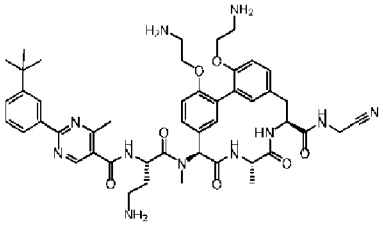
El Compuesto 235 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-butil-2-clorofenil)-4-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,713 min, $[M + H]^+$ = 924,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25 (d, 7 = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,36-3,13 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 5H), 0,98 (t, *J* = *7,2* Hz, 3H).

Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 236



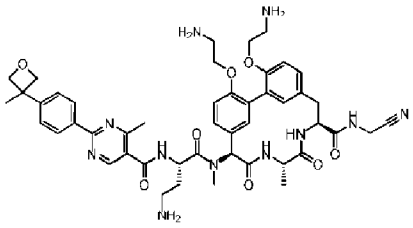
El Compuesto 236 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de (4-bromofenil)(fenil)metanona y el Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 34. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,632 min, $[M + H]^+$ = 952,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (s a, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,10 (m, 8H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,32-4,13 (m, 6H), 3,25-3,07 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,73 (s, 6H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

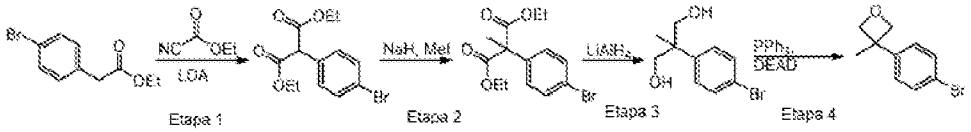
Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 237



El Compuesto 237 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 890,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 6H), 3,27-3,09 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz,3H).

Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 238





Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (10,0 g, 41 mmol) y diisopropilamida de litio (2N en THF, 41 ml) en THF seco (60 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 h, seguido de la adición de ciano-formiato de etilo (4,14 ml, 45 mmol). La mezcla resultante se calentó gradualmente a 20 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml), que se repartió entre HCl acuoso 1 N (150 ml) y DCM (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-bromofenil)malonato de dietilo (8,5 g, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

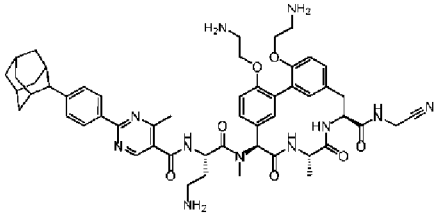
Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)malonato de dietilo (10,0 g, 32 mmol) y NaH (dispersión al 60 % en aceite, 2,5 g, 64 mmol) en THF seco (80 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h, seguido de la adición de yodometano (6,0 ml, 96 mmol). La mezcla resultante se calentó gradualmente a 20 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La reacción se repartió entre HCl acuoso 1 N (150 ml) y DCM (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2-metilmalonato de dietilo (5,2 g, 50 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-2-metilmalonato de dietilo (5,2 g, 15,8 mmol) y $LiAlH_4$ (3,0 g, 79 mmol) se agitó a 0 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml), que se repartió entre HCl acuoso 1 N (100 ml) y DCM (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2-metilpropano-1,3-diol (2,3 g, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropano-1,3-diol (2,0 g, 8,2 mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,2 ml, 16,4 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó con irradiación con microondas a 140 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 %/éter de petróleo para proporcionar 3-(4-bromofenil)-3-metiloxetano (0,58 g, 31 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,92 (d, *J* = *5,2* Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = *5,2* Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).

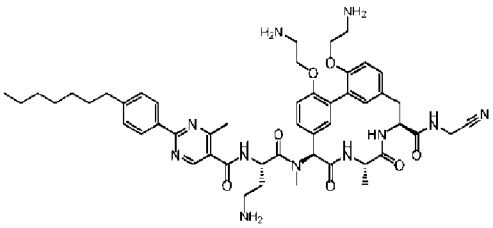
El Compuesto 238 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 3-(4-bromofenil)-3-metiloxetano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,618 min, $[M + H]^+$ = 904,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,46 (s a, 3H), 8,43 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,42 (s,1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 2H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,73-4,70 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 6H), 3,25-3,12 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 239



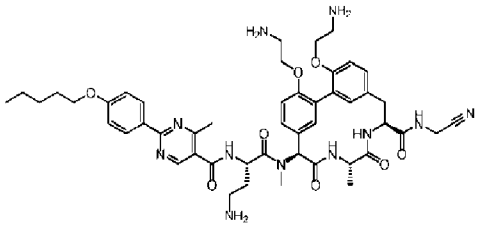
El Compuesto 239 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,790 min, $[M + H]^+$ = 968,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,51 (s a, 3H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,17-5,21 (m, 1H), 4,81-4,79 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 6H), 3,10-3,22 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (s a, 2H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 6H), 1,78-1,94 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 240



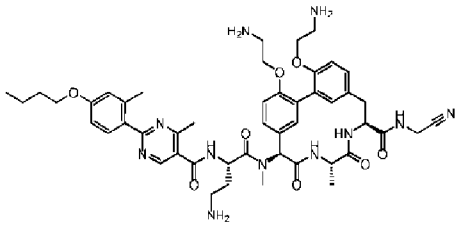
El Compuesto 240 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 26. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,774 min, $[M + H]^+$ = 932,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,75 (s, 1H), 8,48 (s a, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,35-4,16 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,27-3,05 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 11H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz 3H).

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 241



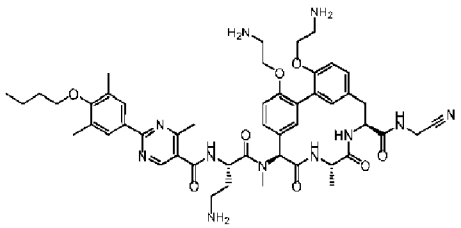
El Compuesto 241 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,731 min, $[M + H]^+$ = 920,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,51 (s a, 2H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,35-4,13 (m, 6H), 4,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,29-3,01 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 242



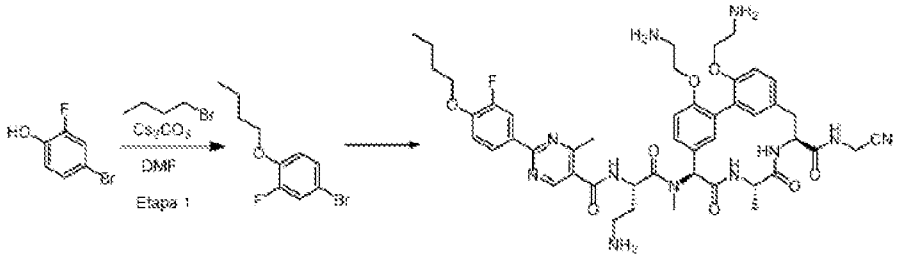
El Compuesto 242 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,713 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 6H), 4,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,37-3,11 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 4H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 243



El Compuesto 243 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,731 min, $[M + H]^+$ = 934,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,29-4,17 (m, 6H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,33-2,10 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

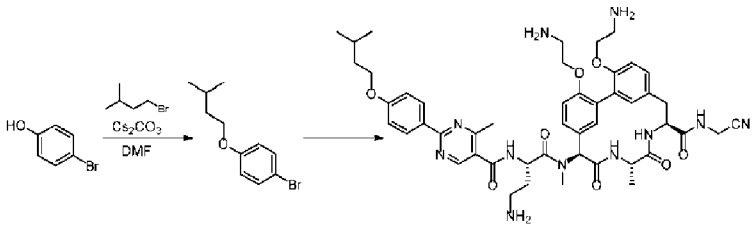
Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 244



Etapa 1: Una mezcla de 4-bromo-2-fluorofenol (1,0 g, 5,2 mmol), 1-bromobutano (1,1 g, 7,8 mmol), y Cs_2CO_3 (5,1 g, 15,7 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió con EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar 4-bromo-1-butoxi-2-fluorobenceno (1,1 g, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

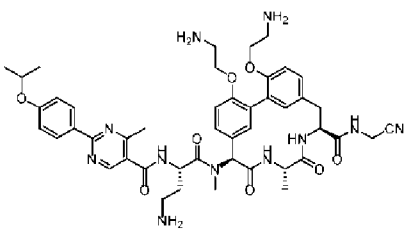
El Compuesto 244 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4-bromo-1-butoxi-2-fluorobenceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,720 min, $[M + H]^+$ = 924,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,39-4,19 (m, 6H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29-3,03 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 45: Síntesis del Compuesto 245



El Compuesto 245 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(isopentiloxi)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 244. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,623 min, $[M + H]^+$ = 920,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 6H), 4,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,31-3,13 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

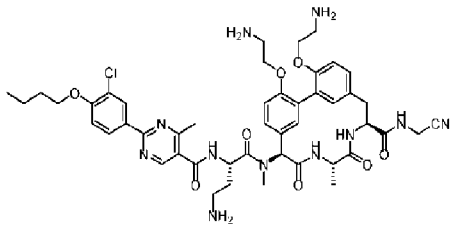
Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 246



El Compuesto 246 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,556 min, $[M + H]^+$

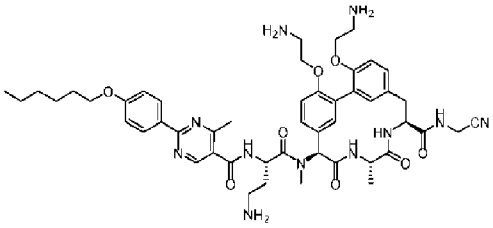
= 892,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 2H), 4,36-4,12 (m, 7H), 3,26-3,07 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,38-1,3 (m, 9H).

Ejemplo 47: Síntesis del Compuesto 247



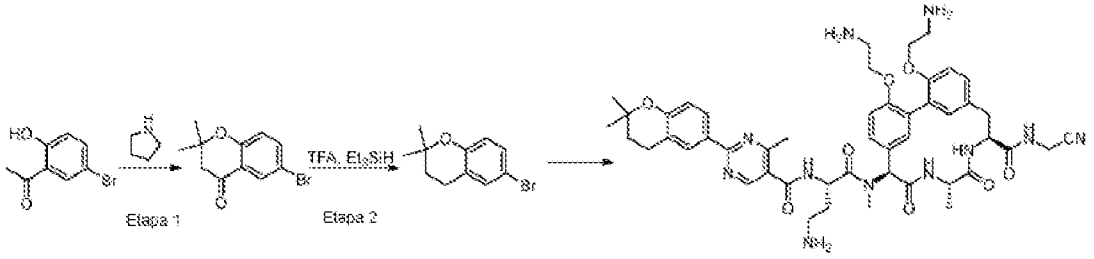
El Compuesto 247 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,632 min, $[M + H]^+$ = 940,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s a, 2H), 8,40-8,30 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 6H), 4,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 Hz), 3,40-3,05 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 48: Síntesis del Compuesto 248



El Compuesto 248 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,634 min, $[M + H]^+$ = 934,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (s a, 2H), 8,38 (s a, 2H), 7,32 (d, 7 = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 6H), 4,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s a, 1H), 3,27-3,07 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 249



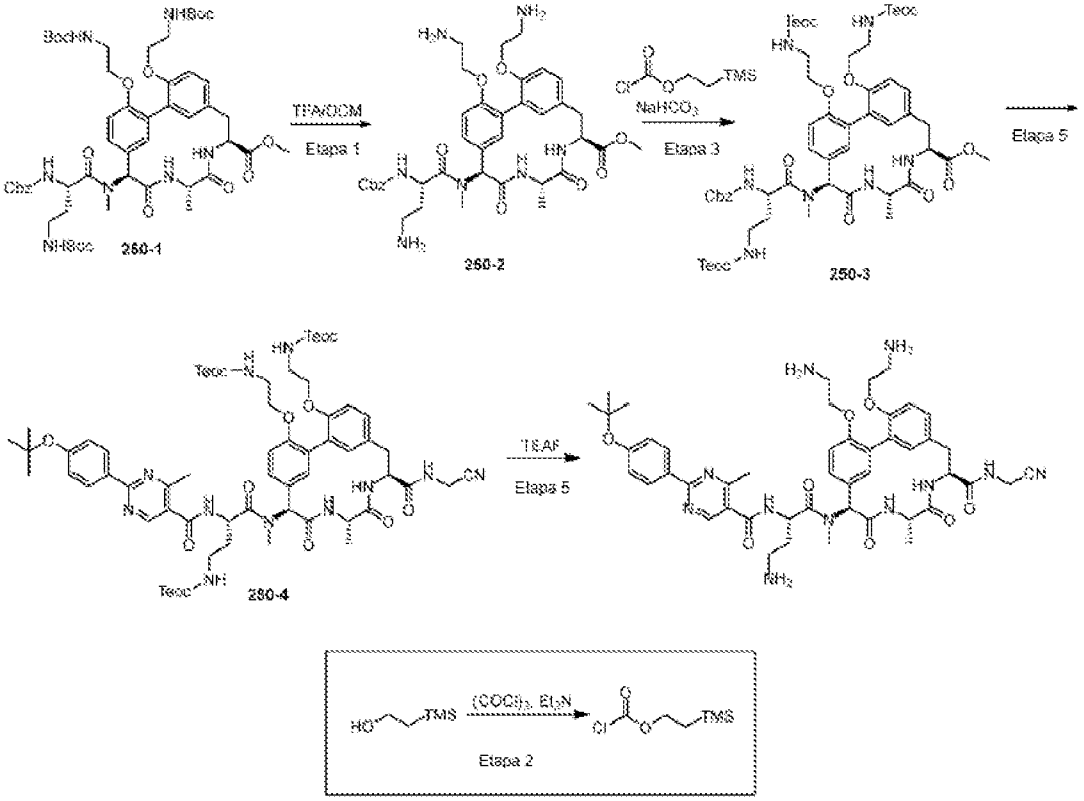
Etapa 1: Una mezcla de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etan-1-ona (1,0 g, 4,65 mmol) y pirrolidina (0,78 ml, 9,3 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min, seguido de la adición de acetona (3 ml). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona (850 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Una mezcla de 6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-ona (650 mg, 2,55 mmol) y trietilsilano (1,45 g, 12,8 mmol) en TFA (6 ml) se agitó a 0 °C durante 12 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (cada uno 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 1-5% en éter de petróleo, para

proporcionar 6-bromo-2,2-dimetilcromano (490 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,16 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,79 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H).

El Compuesto 249 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 6-bromo-2,2-dimetilcromano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,709 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,36-4,21 (m, 6H), 3,29-3,15 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (d, 7 = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 250



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de eliminación de Boc (TFA/DCM) al compuesto **250-1** (preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para el Compuesto 101-H) para proporcionar el compuesto **250-2.**

Etapa 2: A una solución de $(COCl)_3$ (916 mg, 2,85 mmol) en dietil éter seco (6 ml) se le añadieron 2-(trietilsilil)-etanol (1,0 g, 8,46 mmol) y piridina (535 mg, 6,77 mmol) y la mezcla se agitó a -30 °C durante 4 h. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló para proporcionar carbonocloridato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,0 g, 65 % de rendimiento).

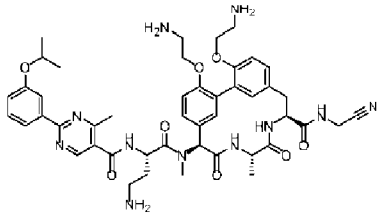
Etapa 3: Una solución de carbonocloridato de 2-(trimetilsilil)etilo (580 mg, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta pH~7-8, seguido de la adición del compuesto **250-2** (400 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC-Prep (DCM/MeOH=10:1, Rf = 0,4) para proporcionar el compuesto **250-3** (500 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,007 min, $[M + H]^+$ = 1180,7.

Etapa 4: El Compuesto **250-4** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **250-3** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,048 min, $[M + H]^+$ = 1339,7.

Etapa 5: Una mezcla del compuesto **250-4** (70 mg, 0,05 mmol) y fluoruro de tetraetilamonio (1N en THF, 0,26 ml) en

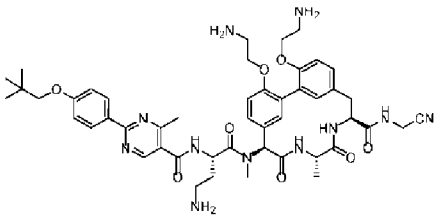
THF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 14-45 % (ácido fórmico al 0,225 %) en agua, para proporcionar el Compuesto 250 (sal de ácido fórmico) (31,7 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,694 min, $[M + Na]^+$ = 928,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 8,43 (s a, 3H), 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 6H), 3,28-3,11 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 251



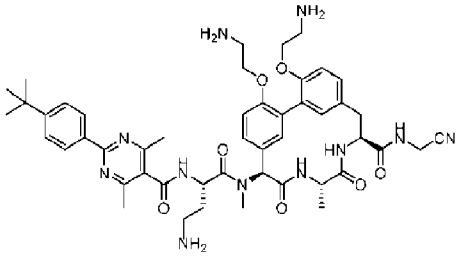
El Compuesto 251 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,663 min, $[M + H]^+$ = 892,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 6H), 3,25-3,13 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 9H).

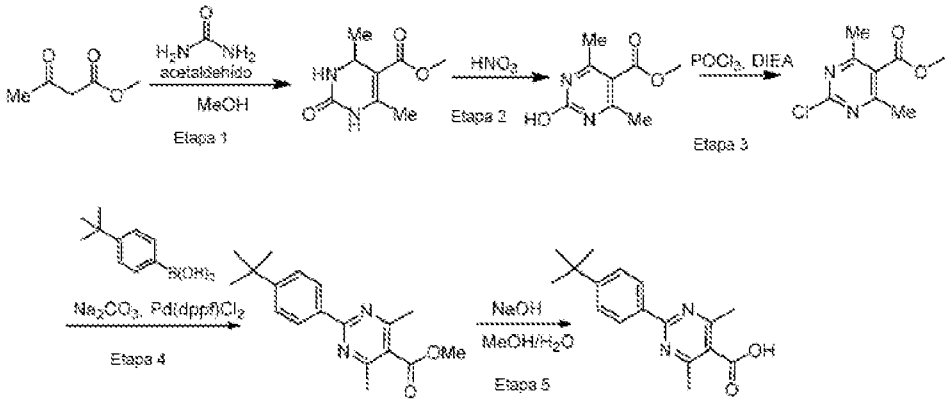
Ejemplo 52: Síntesis del Compuesto 252



El Compuesto 252 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 10 y el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,619 min, $[M + H]^+$ = 920,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,75 (s, 1H), 8,52 (s a, 2H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,28-3,12 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 53: Síntesis del Compuesto 253





Etapa 1: Una mezcla de urea (0,52 g, 8,6 mmol), acetaldehído (0,49 ml, 8,6 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (1,0 g, 8,6 mmol) y ácido acético glacial (1 gota) en metanol (2 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml), seguido de la filtración; la torta después se lavó con agua y se secó al aire para obtener 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de metilo (900 mg, 56,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: Se añadió 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de metilo (900 mg, 4,9 mmol) en porciones a una solución enfriada con hielo de HNO_3 al 50 % (4,0 ml) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se neutralizó con K_2CO_3 sólido y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con $CHCl_3$ (40 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,7 mmol, 56,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

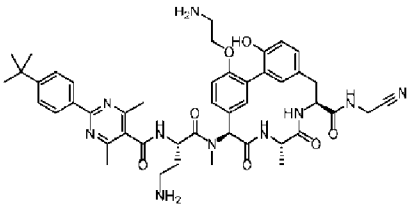
Etapa 3: Una mezcla de 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo, $POCl_3$ (6,2 ml, 66,5 mmol) y DIPEA (1,28 g, 9,9 mmol) se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (350 mg, 1,7 mmol, 63,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 6H).

Etapa 4: Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (4,5 g, 22,4 mmol), ácido 4-terc-butilbenceno borónico (4,8 g, 26,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 g, 2,24 mmol) y Na_2CO_3 (4,8 g, 44,9 mmol) en dioxano/agua (110 ml, v/v = 10/1) se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (6,2 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,075 min, $[M + H]^+$ = 299,1.

Etapa 5: Una mezcla de 2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (6,2 g, 20,8 mmol) y NaOH (1,7 g, 41,6 mmol) en MeOH/agua (80 ml, v/v = 1:1) se agitó a 90 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH=4-5, seguido de la extracción con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (5,8 g, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,936 min, $[M + H]^+$ = 285,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

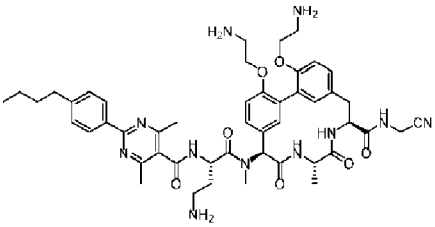
El Compuesto 253 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,715 min, $[M + H]^+$ = 904,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 7H), 3,05 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 54: Síntesis del Compuesto 254



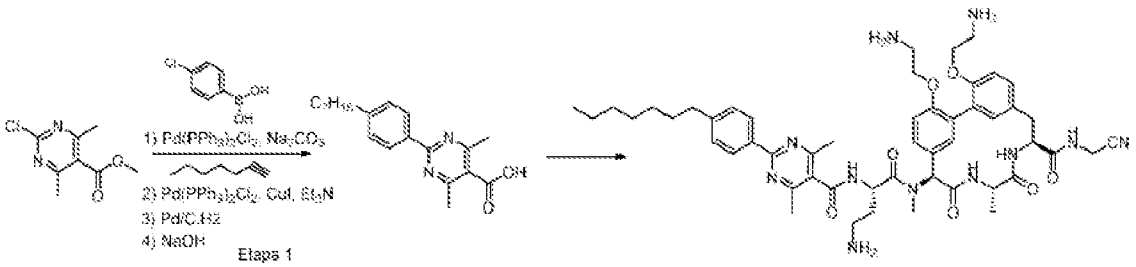
El Compuesto 254 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **106-B2** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53 y V. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,776 min, [M + H]$^+$ = 861,5; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,19 - 7,04 (m, 3H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 4H), 3,19 - 3,09 (m, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 6H), 2,50 (s, 6H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 55: Síntesis del Compuesto 255



El Compuesto 255 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,715 min, [M + H]$^+$ = 904,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,44 (s a, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 6H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

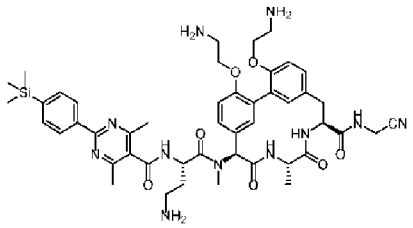
Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 256



Etapa 1: Partiendo de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53), se aplicaron condiciones típicas de Suzuki, Sonogashira, hidrogenación (Pd/C, H_2) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O), análogas a las descritas en los Ejemplos D, H, y K, para proporcionar ácido 2-(4-heptilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

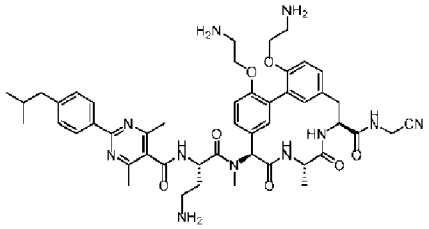
El Compuesto 256 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-heptilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,652 min, [M + H]$^+$ = 946,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 8,24-8,18 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 11H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 257



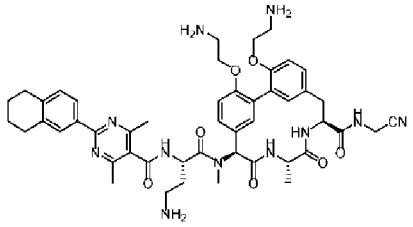
El Compuesto 257 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,737 min, [M + Na]$^+$ = 942,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,25-3,10 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,33 (s, 9H).

Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 258



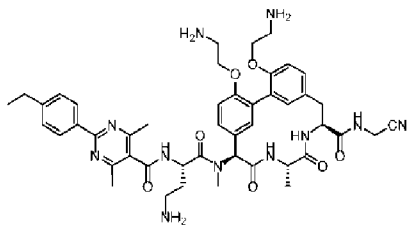
El Compuesto 258 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,733 min, [M + H]$^+$ = 905,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 8H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 0,96 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 59: Síntesis del Compuesto 259



El Compuesto 259 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,621 min, [M + H]$^+$ = 902,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,04 (s a, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,30-7,05 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,10 (m, 6H), 3,35-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s a, 4H), 2,52 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,86 (s a, 4H), 1,35 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

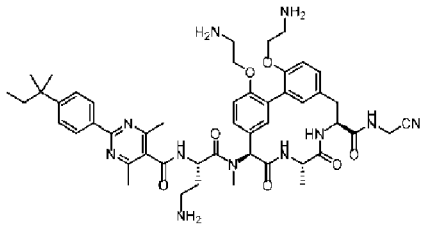
Ejemplo 60: Síntesis del Compuesto 260



El Compuesto 260 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,682 min, [M + H]$^+$ = 876,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,35-8,15 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 2H),

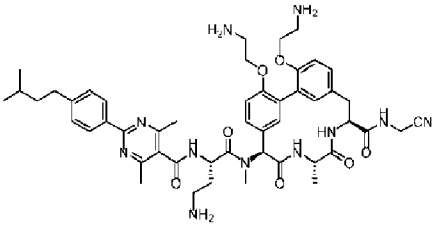
7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,10 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 61: Síntesis del Compuesto 261



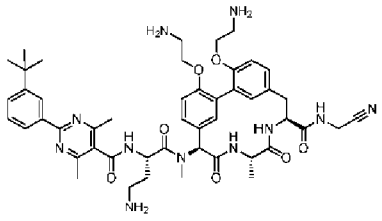
El Compuesto 261 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 10. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,735 min, $[M + H]^+$ = 918,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (s a, 2H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,15 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,78 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40-1,35 (m, 9H), 0,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 62: Síntesis del Compuesto 262



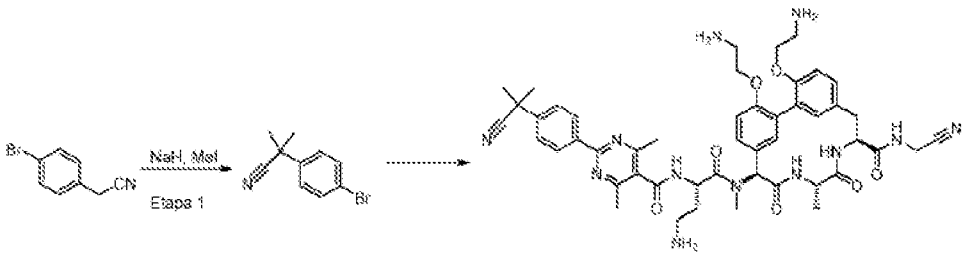
El Compuesto 262 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,775 min, $[M + H]^+$ = 918,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,40-4,15 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,15 - 2,95 (m, 7H), 2,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 6H).

Ejemplo 63: Síntesis del Compuesto 263



El Compuesto 263 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711 min, $[M + H]^+$ = 904,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, 7 = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 6H), 3,29-3,09 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

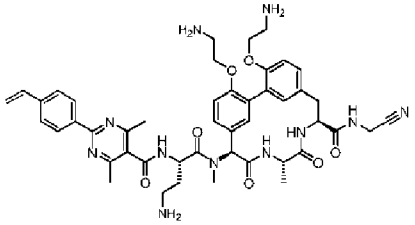
Ejemplo 64: Síntesis del Compuesto 264



Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (3,0 g, 15,3 mmol) y NaH (al 60 % en aceite, 1,84 g, 45,9 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de yodometano (9,5 g, 67,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (3,3 g, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H).

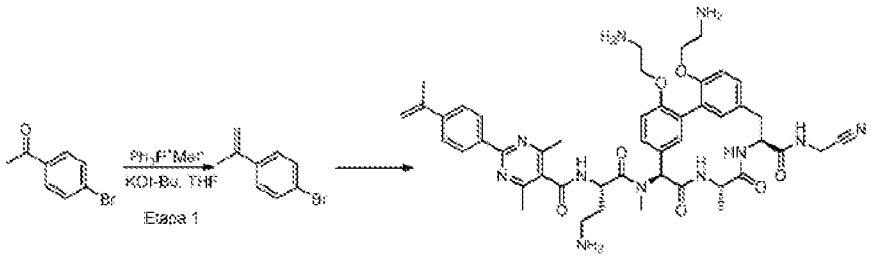
El Compuesto 264 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 0-30 AB, ESI): t_R = 1,153 min, $[M + H]^+$ = 915,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (s a, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 265



El Compuesto 265 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,671 min, $[M + Na]^+$ = 896,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58 (s a, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,00-4,70 (m, 3H), 4,34-4,26 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 66: Síntesis del Compuesto 266

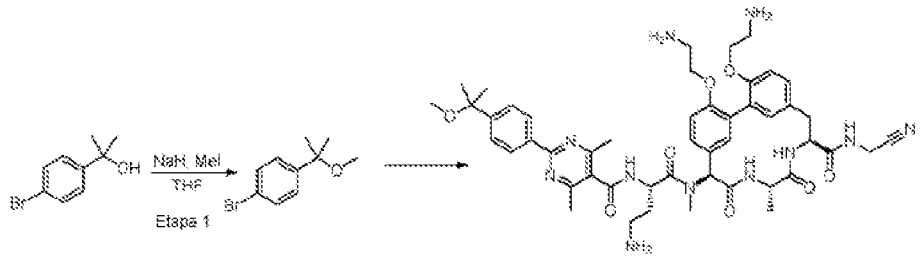


Etapa 1: Se aplicaron condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 12 a 1-(4-bromofenil)etan-1-ona para proporcionar 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

El Compuesto 266 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,704 min, $[M + H]^+$ = 888,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,95-4,76 (m, 3H), 4,30-4,16 (m, 6H), 3,27-3,05 (m, 8H),

3,00 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

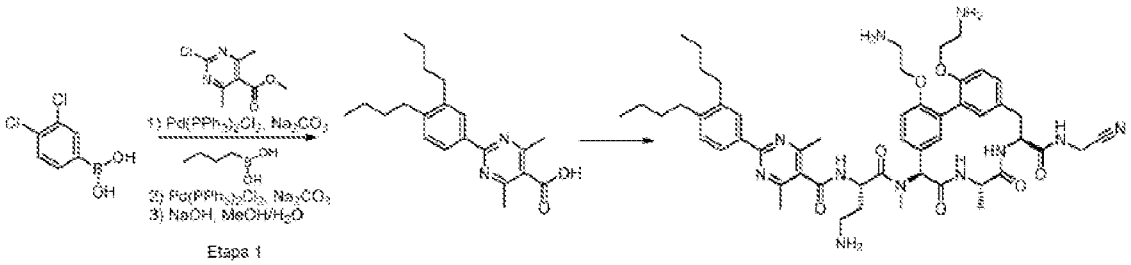
Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 267



Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (300 mg, 1,39 mmol) y NaH (al 60 % en aceite, 62 mg, 1,53 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición de yodometano (3,8 g, 27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 1-bromo-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno (300 mg) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

El Compuesto 267 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y 1-bromo-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,664 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 2H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,45-4,15 (m, 7H), 3,26-3,05 (m, 11H), 3,01 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

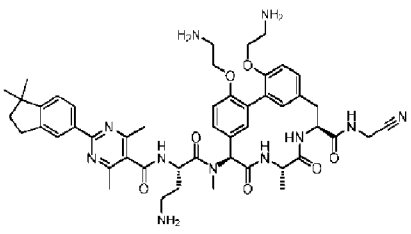
Ejemplo 68: Síntesis del Compuesto 268



Etapa 1: Partiendo de ácido (3,4-diclorofenil)borónico, se siguieron condiciones de acoplamiento de Suzuki secuencial e hidrólisis de ésteres (NaOH, $MeOH/H_2O$), análogas a las descritas en el Ejemplo H, para proporcionar ácido 2-(3,4-dibutilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

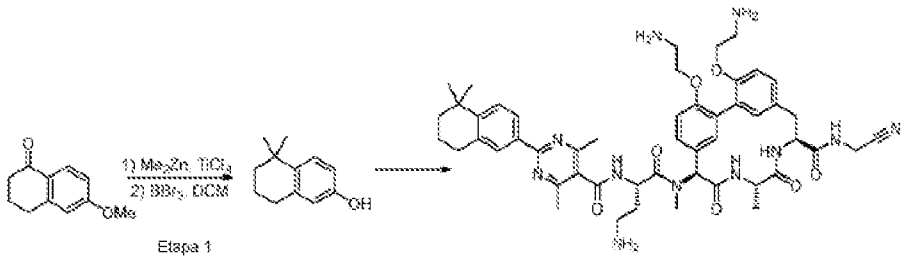
El Compuesto 268 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(3,4-dibutilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,687 min, $[M + H]^+$ = 960,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,16 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,33-4,15 (m, 6H), 3,27-3,06 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 4H), 2,54 (s, 6H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Ejemplo 69: Síntesis del Compuesto 269



El Compuesto 269 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 34. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,723 min, $[M + H]^+$ = 916,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,44 (s a, 3H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,08 (s a, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,35-4,24 (m, 4H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,06-2,89 (m, 8H), 2,46 (s, 6H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m,1H), 2,00 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H).

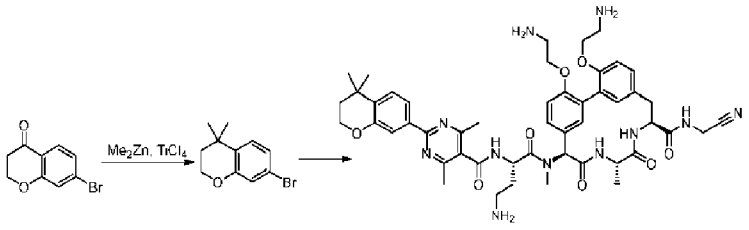
Ejemplo 70: Síntesis del Compuesto 270



Etapa 1: Partiendo de 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona, se siguieron condiciones de dimetilación y desmetilación (como se describen en los Ejemplos 34 y 98) para proporcionar 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de un aceite de color amarillo.

El Compuesto 270 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,741 min, $[M + H]^+$ = 930,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 3H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,39 (s a, 2H), 4,27 (s a, 4H), 3,25-3,14 (m, 6H), 3,10-2,95 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,89-1,88 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 9H).

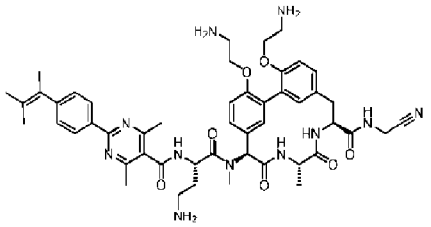
Ejemplo 71: Síntesis del Compuesto 271



Etapa 1: Siguiendo condiciones de dimetilación análogas a las descritas en el Ejemplo 34, se convirtió 7-bromocroman-4-ona en 7-bromo-4,4-dimetilcromano. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,18 (t, *J = 5,2* Hz, 2H), 1,82 (t, *J = 5,2* Hz, 2H), 1,31 (s, 6H).

El Compuesto 271 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 7-bromo-4,4-dimetilcromano utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 932,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 3H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,45-3,41 (m, 3H), 3,28-3,24 (m, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 5H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 9H).

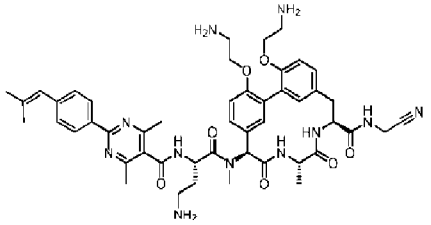
Ejemplo 72: Síntesis del Compuesto 272



El Compuesto 272 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 66. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,739 min, [M +

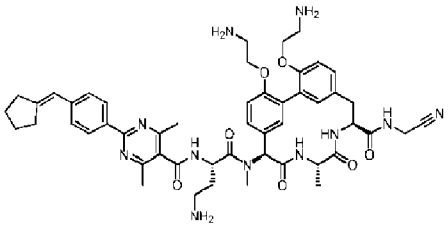
H]$^+$ = 916,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,32-4,17 (m, 6H), 3,31-3,12 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,32-2,13 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 73: Síntesis del Compuesto 273



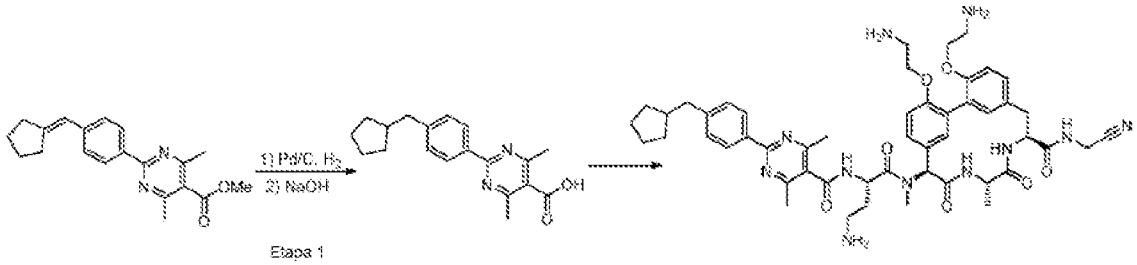
El Compuesto 273 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 66. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,724 min, [M + H]$^+$ = 902,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 8,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,08 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 8H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 74: Síntesis del Compuesto 274



El Compuesto 274 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 66. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,682 min, [M + H]$^+$ = 928,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 4,34-4,23 (m, 6H), 3,27-3,00 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 6H), 2,52 (s, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

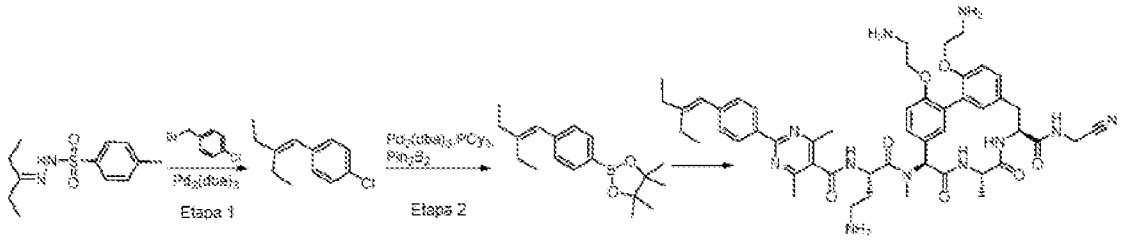
Ejemplo 75: Síntesis del Compuesto 275



Etapa 1: Partiendo de 2-4-(ciclopentilidenometil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (como se describe en el Ejemplo 74), se aplicaron condiciones típicas de hidrogenación (Pd/C, H_2, Ejemplo D) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(4-(ciclopentilmetil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,015 min, [M + H]$^+$ = 311,0.

El Compuesto 275 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(ciclopentilmetil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, [M + H]$^+$ = 930,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 3H), 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 6H), 3,29-3,14 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,19-2,18 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 7H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 76: Síntesis del Compuesto 276

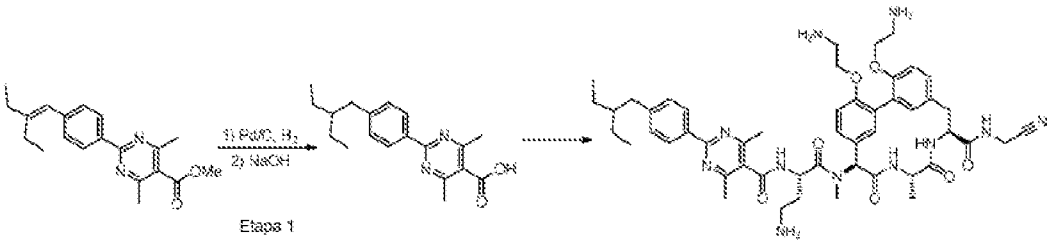


Etapa 1: Una mezcla de 4-metil-*N*'-(pentan-3-ilideno)bencenosulfonohidrazida (1,0 g, 3,9 mmol), 1-(bromometil)-4-clorobenceno (88 mg, 4,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,10 mmol), tri(2-furil)fosfina (183 mg, 0,79 mmol) y t-BuOLi (944 mg, 11,8 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar 1-cloro-4-(2-etilbut-1-en-1-il)benceno (200 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 2,24-2,14 (m, 4H), 1,14-1,05 (m, 6H).

Etapa 2: Una mezcla de 1-cloro-4-(2-etilbut-1-en-1-il)benceno (500 mg, 2,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (783 mg, 3,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (118 mg, 0,13 mmol), triciclohexilfosfina (86 mg, 0,31 mmol) y acetato de potasio (755 mg, 7,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-1% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(2-etilbut-1-en-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (400 mg, 54 % de rendimiento) en forma de un aceite de color verdoso.

El Compuesto 276 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-(4-(2-etilbut-1-en-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,641 min, $[M + H]^+$ = 930,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,08 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,66-6,51 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,18-3,12 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 5H), 2,47 (s, 6H), 2,40-2,24 (m, 5H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,20-1,10 (m, 6H).

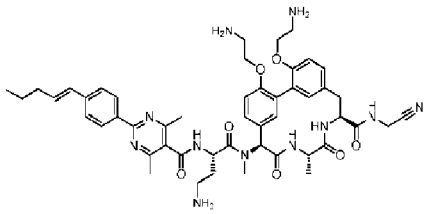
Ejemplo 77: Síntesis del Compuesto 277



Etapa 1: Partiendo de 2-(4-(2-etilbut-1-en-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 76), se aplicaron condiciones típicas de hidrogenación (Pd/C, H_2, Ejemplo D) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(4-(2-etilbutil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

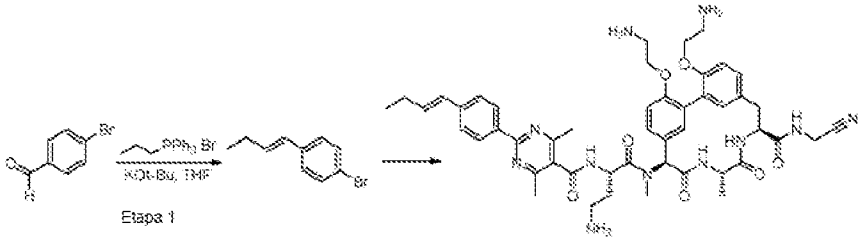
El Compuesto 277 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(2-etilbutil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,767 min, $[M + H]^+$ = 932,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,18 (m, 4H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,78-4,55 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,27-4,16 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 7H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 78: Síntesis del Compuesto 278



El Compuesto 278 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 56. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,631 min, $[M + H]^+$ = 916,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,14-8,10 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,50-6,38 (m, 3H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 6H), 3,31 - 3,14 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,28-2,21 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

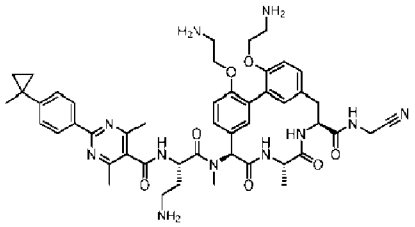
Ejemplo 79: Síntesis del Compuesto 279



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de reacción de Wittig (como se describe en el Ejemplo 12) a 4-bromobenzaldehído para proporcionar (*E*)-1-bromo-4-(but-1-en-1-il)benceno en forma de un aceite incoloro.

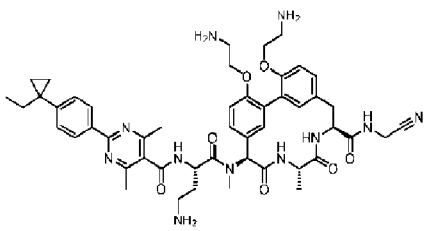
El Compuesto 279 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y (E)-1-bromo-4-(but-1-en-1-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,714 min, $[M + H]^+$ = 902,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 7,45-7,05 (m, 7H), 6,88 (s a, 1H), 6,50-6,40 (m, 3H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 6H), 3,24-3,11 (m, 6H), 3,05-2,96 (m, 5H), 2,52 (s, 6H), 2,41-2,27 (m, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)

Ejemplo 80: Síntesis del Compuesto 280



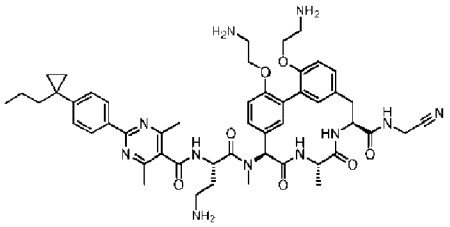
El Compuesto 280 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 12 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,586 min, $[M + H]^+$ = 902,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,35-8,20 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 2H), 4,35-4,19 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (s a, 2H), 0,84 (s a, 2H).

Ejemplo 81: Síntesis del Compuesto 281



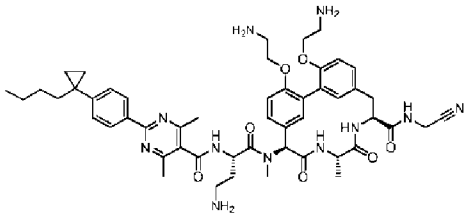
El Compuesto 281 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 12 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,721 min, $[M + H]^+$ = 916,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,08 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 6H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 5H), 2,48 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,68 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (s a, 2H), 0,78 (s a, 2H).

Ejemplo 82: Síntesis del Compuesto 282



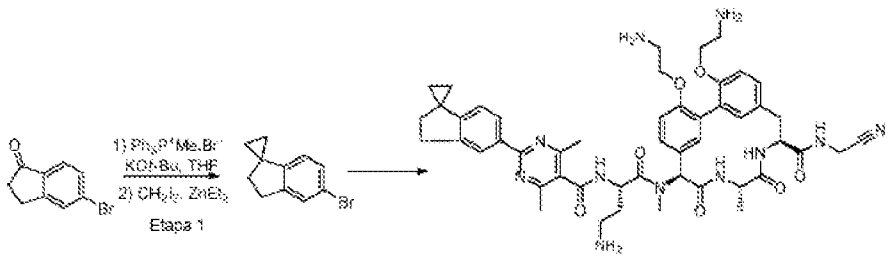
El Compuesto 282 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 12 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,753 min, $[M + H]^+$ = 930,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, 7 = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,10 (s a, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,30-4,21 (m, 4H), 3,32-3,10 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 5H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 83: Síntesis del Compuesto 283



El Compuesto 283 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 12 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,775 min, $[M + H]^+$ = 944,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 6H), 3,25-3,09 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,65 (s a, 3H), 1,39-1,26 (m, 7H), 0,91-0,80 (m, 5H), 0,79-0,72 (m, 2H).

Ejemplo 84: Síntesis del Compuesto 284

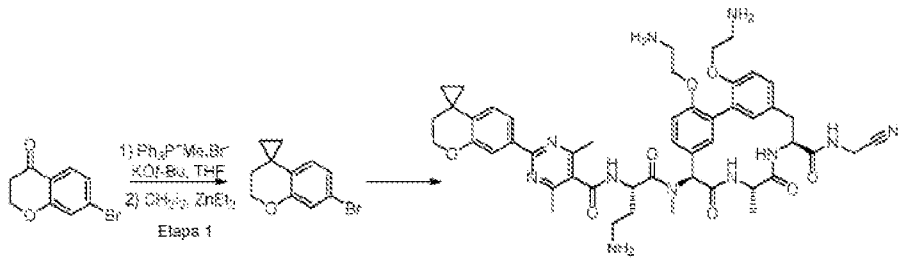


Etapa 1: Partiendo de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, se siguieron condiciones de Wittig y ciclo-proponación (como se describe en el Ejemplo 12) para proporcionar 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno] en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,03 (t, 7 = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (t, 7 = 7,2 Hz, 2H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 2H).

El Compuesto 284 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 5'-bromo-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-indeno] utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711 min, $[M + Na]^+$ = 936,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,15-8,02 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70-6,47 (m, 2H),

5,28-5,25 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,29-4,19 (m, 4H), 3,29-3,19 (m, 4H), 3,18-2,97 (m, 9H), 2,48 (s, 6H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04-0,95 (m, 4H).

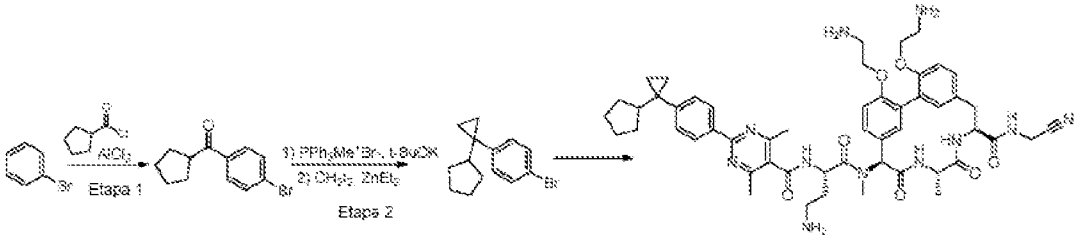
Ejemplo 85: Síntesis del Compuesto 285



Etapa 1: Partiendo de 7-bromocroman-4-ona, se siguieron condiciones de Wittig y ciclo-propanación (como se describe en el Ejemplo 12) para proporcionar 7-bromoespiro[croman-4,1'-ciclopropano] en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (t, *J* = *5,2* Hz, 2H), 1,85 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H).

El Compuesto 285 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y 7-bromoespiro[croman-4,1'-ciclopropano] utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,683 min, $[M + H]^+$ = 930,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 7,80 (s a, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,15-6,89 (m, 3H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 8H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = *6,2* Hz, 3H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 86: Síntesis del Compuesto 286



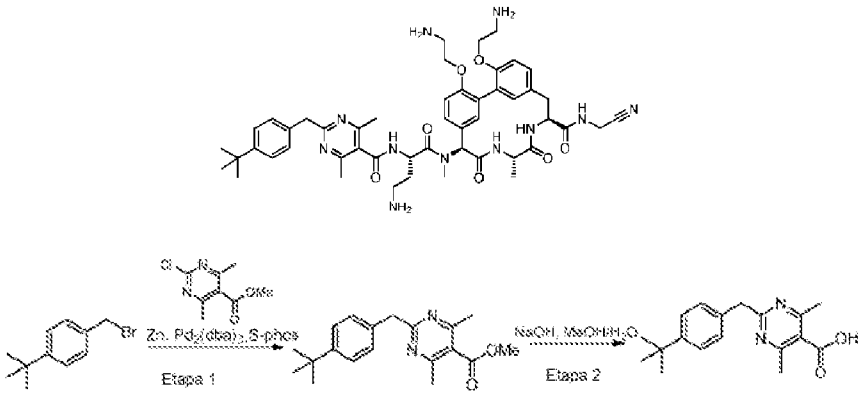
Etapa 1: A una mezcla de cloruro de ciclopentano carbonilo (2,0 g, 15 mmol) y bromo-benceno (7,1 g, 45 mmol) se le añadió $AlCl_3$ (3,0 g, 22,5 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó durante a 20 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con a solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml),

que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar (4-bromofenil)(ciclopentil)metanona (1,56 g, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Partiendo de (4-bromofenil)(ciclopentil)metanona, se siguieron condiciones de Wittig y ciclo-proponación (como se describe en el Ejemplo 12) para proporcionar 1-bromo-4-(1-ciclopentilciclopropil)benceno en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, 7 = 8,0 Hz, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 4H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,71 (s a, 2H), 0,67 (s a, 2H).

El Compuesto 286 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(1-ciclopentilciclopropil)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,769 min, $[M + H]^+$ = 956,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 2H), 8,20 (s a, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29-4,17 (m, 4H), 3,29-3,08 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,51 (s a, 4H), 1,36 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,22 (s a, 2H), 0,81 (s a, 2H), 0,75 (s a, 2H).

Ejemplo 87: Síntesis del Compuesto 287

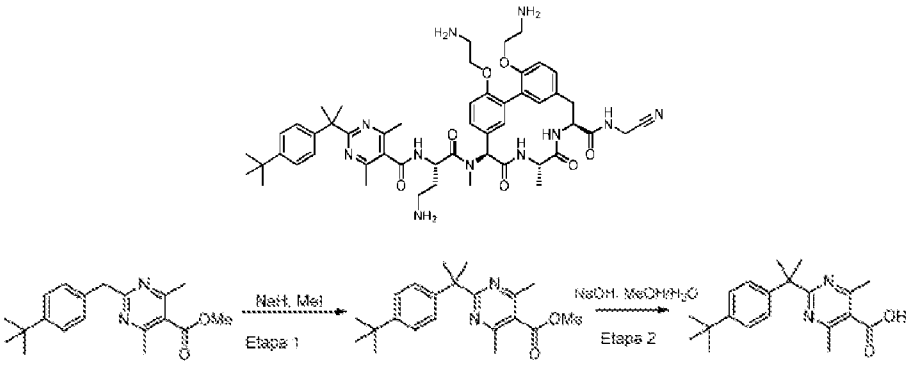


Etapa 1: Una mezcla de Zn (684 mg, 10,5 mmol), 1-(bromometil)-4-(terc-butil)benceno (792 mg, 3,5 mmol) y yodo (100 mg) en DMF (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) (350 mg, 1,75 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (36 mg, 0,09 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 3 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)bencil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (350 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s a, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,51 (s, 6H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O) como se describen en el Ejemplo H a 2-(4-(*terc*-butil)bencil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido *2-(4-(terc*-butil)bencil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 287 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)bencil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,694 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 7,31-7,18 (m, 7H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,26-4,13 (m, 8H), 3,34-3,05 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 88: Síntesis del Compuesto 288



Etapa 1: Una mezcla de 2-[(4-terc-butilfenil)metil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 87) (150,0 mg, 0,4800 mmol) y NaH (28,8 mg, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h, seguido de la adición de yodometano (2,6 g, 18,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: EtOAc al 10 % en petróleo, fR =0,5) para proporcionar 2-[1-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-etil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de metilo (40 mg, 24,5 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,050 min, $[M + H]^+$ = 341,3.

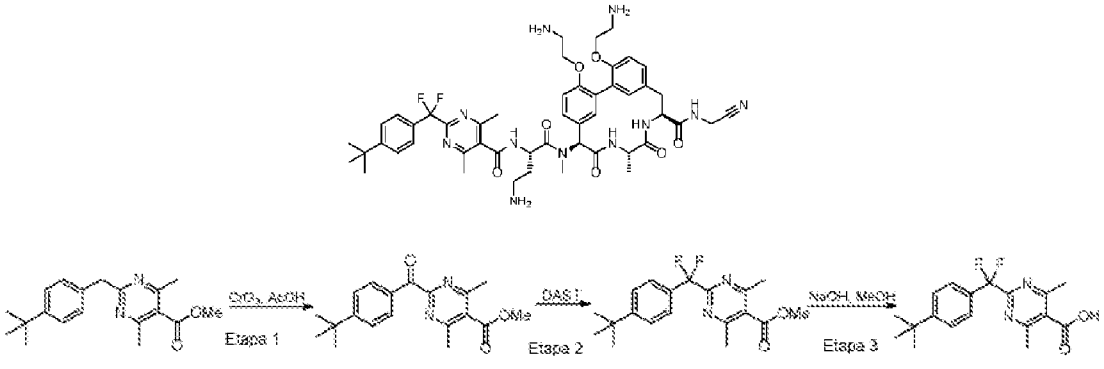
Etapa 2: Partiendo de 2-[1-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-etil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de metilo (40 mg, 0,12 mmol),

se siguieron condiciones de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) para proporcionar

ácido *2-(2-(4-(terc*-butil)fenil)propan-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (38 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 288 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(2-(4-(terc-butil)fenil)propan-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,755 min, $[M + H]^+$ = 946,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 4H), 7,40-7,20 (m, 6H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 7H), 3,34-3,00 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,34-1,25 (m, 15H).

Ejemplo 89: Síntesis del Compuesto 289

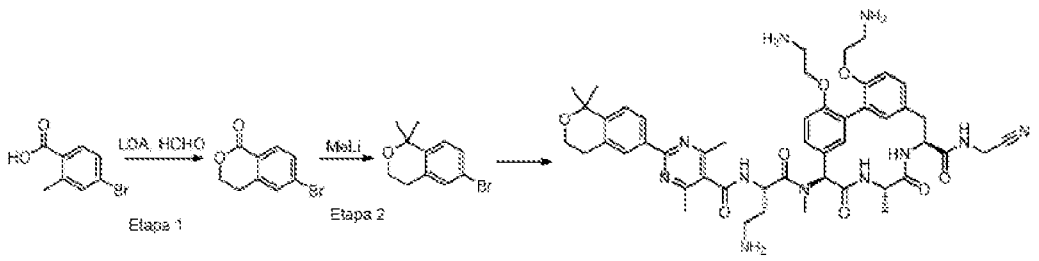


Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(*terc*-butil)bencil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 88) (250 mg, 0,80 mmol) y CrO_3 (240 mg, 2,4 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a 30 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)benzoil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo(150 mg, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,932 min, $[M + H]^+$ = 326,9.

Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-(*terc*-butil)benzoil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,37 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (2 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-((4-(*terc*-butil)fenil)difluorometil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (80 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 2-((4-(*terc*-butil)fenil)difluorometil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-((4-(*terc*-butil)fenil)difluorometil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,899 min, $[M + H]^+$ = 334,9.

El Compuesto 289 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-((4-(*terc*-butil)fenil)difluorometil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,748 min, $[M + H]^+$ = 954,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 7H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 90: Síntesis del Compuesto 290



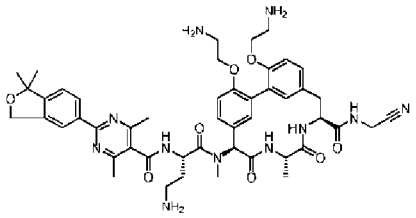
Etapa 1: A una solución de LDA (2N en THF, 35 ml) se le añadió ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23,2 mmol)

durante 15 min y la reacción se agitó a -40 °C durante 30 min. Después de calentar a 15 °C, se añadió HCHO (2,7 g, 93 mmol) manteniendo la temperatura interna (baño de agua enfriada con hielo) por debajo 18 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h, y después se enfrió a 0 °C seguido de la adición de HCl 3N acuoso hasta pH<3. La mezcla anterior después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas después se concentraron a aproximadamente 50 ml, a lo que se le añadió resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (1,5 g) y la mezcla se agitó a 48 °C durante 14 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-30% en éter de petróleo, para proporcionar 6-bromoisocroman-1-ona (1,5 g, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución de 6-bromoisocroman-1-ona (800 mg, 3,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (solución 3N en Et_2O, 8,2 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h; después se calentó hasta 20 °C con agitación y se agitó durante 1 h adicional. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado frío (50 ml), que se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-60% en éter de petróleo, para proporcionar 6-bromo-1,1-dimetilisocromano (600 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

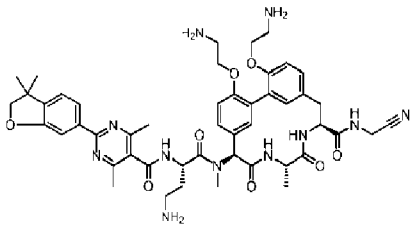
El Compuesto 290 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y 6-bromo-1,1-dimetilisocromano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,532 min, $[M + H]^+$ = 932,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 3H), 7,13-6,95 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 2H), 4,48-4,30 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 324 (s a, 2H), 3,14 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,97-2,62 (m, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

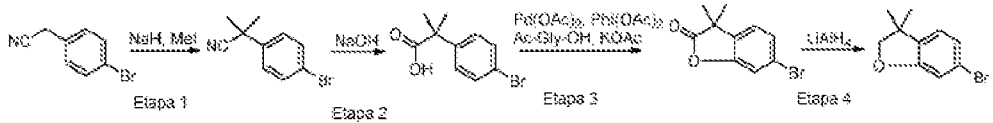
Ejemplo 91: Síntesis del Compuesto 291



El Compuesto 291 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,674 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 2H), 8,10-8,04 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,68 (s a, 2H), 5,31-5,27 (m, 2H), 4,80-4,75 (m, 3H), 4,26-4,17 (m, 6H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 7H), 3,09 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 92: Síntesis del Compuesto 292





Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de alquilación (NaH, MeI) (como se describe en el Ejemplo 88) a 1-bromo-4-(isocianometil)benceno para proporcionar 1-bromo-4-(2-isocianopropan-2-il)benceno en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Una mezcla de 1-bromo-4-(2-isocianopropan-2-il)benceno (1,77 g, 7,9 mmol) y NaOH (948 mg, 23,7 mmol) en EtOH/H_2O (40 ml, v/v = 1/1) se agitó a 100 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se trató con HCl ac 1 N hasta pH=4, que después se extrajo con EtOAc (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

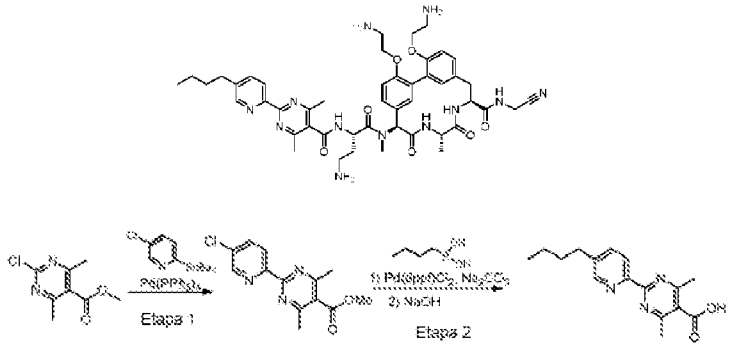
con salmuera (2 x 80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío para proporcionar ácido 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoico (1,9 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoico (1,0 4,1 mmol), $PhI(OAc)_2$ (2,0 g, 6,2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (46 mg, 0,21 mmol), ácido 2-acetamidoacético (144 mg, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (807 mg, 8,2 mmol) en *terc*-butanol (10 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10% en éter de petróleo, para proporcionar 6-bromo-3,3-dimetilbenzofuran-2(3*H*)-ona (260 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d*4) δ 7,37 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H).

Etapa 4: A una solución de hidruro de litio y aluminio (49 mg, 1,29 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 6-bromo-3,3-dimetilbenzofuran-2(3*H*)-ona (260 mg, 1,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante a 25 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl (20 ml) acuoso saturado, que se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparatoria (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo, R_f = 0,5) para proporcionar 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (180 mg, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

El Compuesto 292 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 6-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,688 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,89-6,66 (m, 3H), 6,13 (s a, 1H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,51-4,33 (m, 2H), 4,33-4,16 (m, 6H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,67 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23-1,98 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 9H).

Ejemplo 93: Síntesis del Compuesto 293

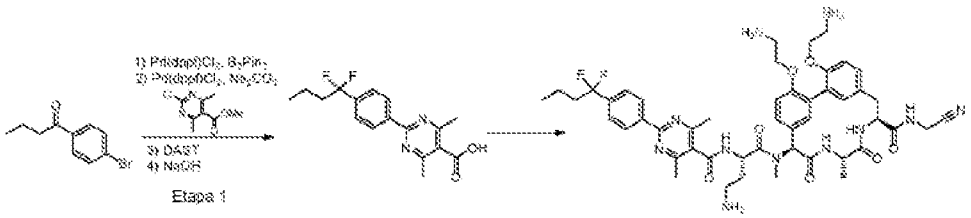


Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) (200 mg, 1,00 mmol), 5-cloro-2-(tributilestanil)piridina (400 mg, 0,99 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (115 mg, 0,10 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(5-cloropiridin-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (140 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Partiendo de 2-(5-cloropiridin-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo, se siguieron condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki e hidrólisis de ésteres, como se describen en el Ejemplo H, para proporcionar ácido 2-(5-butilpiridin-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 293 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(5-butilpiridin-2-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,636 min, $[M + H]^+$ = 905,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,85 (s a, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,86-6,59 (m, 4H), 5,45-5,36 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 2H), 4,67-4,41 (m, 2H), 4,31-4,15 (m, 4H), 3,59-3,34 (m, 4H), 3,30-3,03 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,27-2,00 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

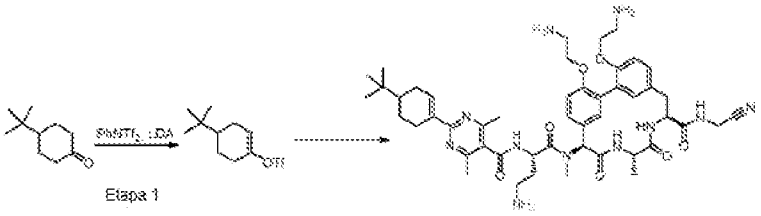
Ejemplo 94: Síntesis del Compuesto 294



Etapa 1: Partiendo de 1-(4-bromofenil)butan-1-ona, se aplicaron condiciones típicas de borilación de Suzuki, Suzuki, difluoración (descrita en el Ejemplo 89) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O) para proporcionar ácido 2-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,844 min, $[M + H]^+$ = 320,9

El Compuesto 294 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,725 min, $[M + H]^+$ = 940,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,08 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,56 (s a, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 6H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,18-3,13 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 5H), 2,49 (s, 6H), 2,35-2,09 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

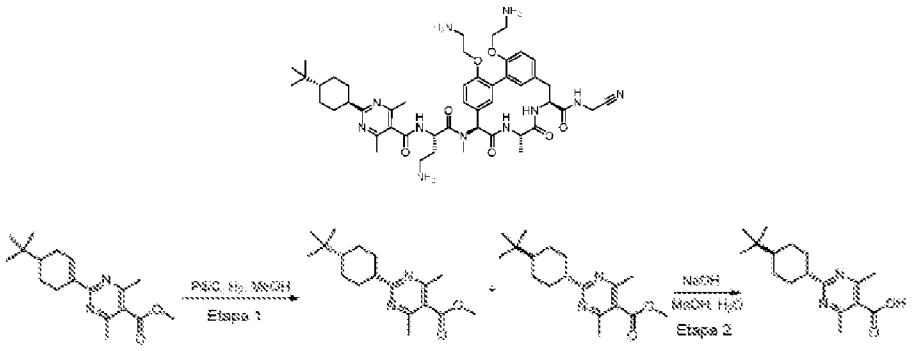
Ejemplo 95: Síntesis del Compuesto 295



Etapa 1: A una solución de 4-(*terc*-butil)ciclohexan-1-ona (1,54 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LDA (2N en THF, 5,5 ml) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h, seguido de la adición de $PhNTf_2$ (3,9 g, 11 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-(*terc*-butil)ciclohex-1-en-1-il (800 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 5,74 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,40-2,10 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).

El Compuesto 295 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y trifluorometansulfonato de 4-(*terc*-butil)ciclohex-1-en-1-ilo utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 10. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 908,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s a, 3H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,45 (s a, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 6H), 3,33-3,05 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,40-1,90 (m, 7H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,05 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

Ejemplo 96: Síntesis del Compuesto 296



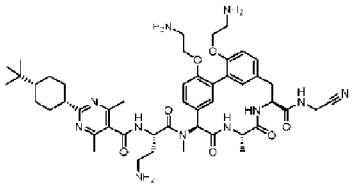
Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-*terc*-butilciclohexen-1-il)-4,6-dimetil-pirimidin-5- carboxilato de metilo (como se describe

en el Ejemplo 95) (250 mg, 0,83 mmol) y Pd al 10 %/C (88 mg, 0,08 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a 15 °C durante 5 h en atmósfera de H_2. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó y los estereoisómeros *cis* y *trans* se separaron por TLC preparativa (EtOAc al 10 % en éter de petróleo, fR = 0,7) para proporcionar 2-(4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de (cis)-metilo (70 mg, 28 % de rendimiento) y 2-(4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de (*trans*)-metilo (100 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Partiendo de 2-(4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de (*trans*)-metilo (70 mg, 0,23 mmol), se siguieron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O) para proporcionar ácido (*trans*)-4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (65 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

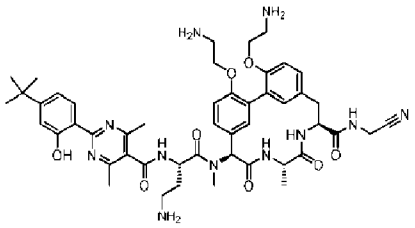
El Compuesto 296 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido (*trans*)-4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 910,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s a, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 6H), 3,33-3,05 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,30-2,05 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25-1,05 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

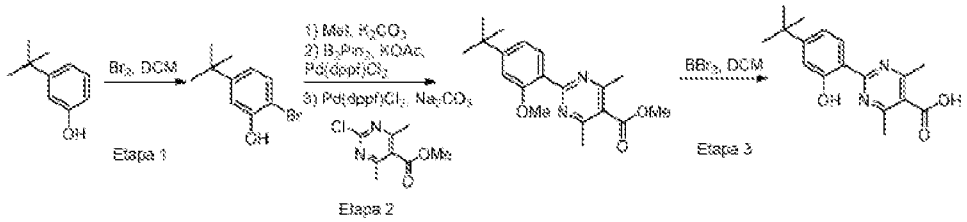
Ejemplo 97: Síntesis del Compuesto 297



El Compuesto 297 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-(4-*terc*-butilciclohexil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxilato de (cis)-metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 96. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 910,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),, 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 6H), 3,25-3,05 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,05 (m, 1H), 0,81 (s, 9H).

Ejemplo 98: Síntesis del Compuesto 298





Etapa 1: A una solución de 3-(*terc*-butil)fenol (1,5 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió una solución de bromo (0,51 ml, 10 mmol) en DCM (5 ml) durante 15 min manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 35 °C. Después de eso, la reacción se interrumpió con $Na_2S_2SO_3$ al 5 % acuoso (15 ml) con agitación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 2-bromo-5-(terc-butil)fenol (1,6 g, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 1,30 (s, 9H).

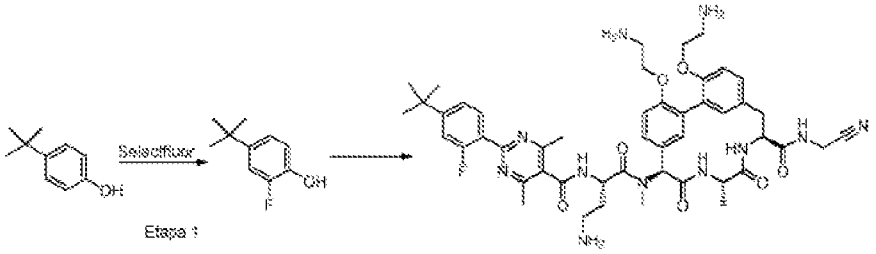
Etapa 2: Partiendo de 2-bromo-5-(*terc*-butil)fenol, se aplicaron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21), borilación de Suzuki y acoplamiento de Suzuki (como se describe en el Ejemplo 10) para

proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)-2-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 329,0.

Etapa 3: A una solución de 2-(4-(*terc*-butil)-2-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato(150 mg, 0,46 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 (87 µl, 0,91 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió con $Na_2S_2SO_3$ al 5 % acuoso (10 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)-2-hidroxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (50 mg, 36,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 300,9.

El Compuesto 298 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)-2-hidroxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s a, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,32-4,12 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 12H).

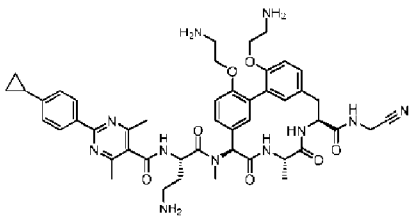
Ejemplo 99: Síntesis del Compuesto 299



Etapa 1: Una mezcla de 4-(*terc*-butil)fenol (2,0 g, 13 mmol) y Selectfluor (5,2 g, 14,6 mmol) en MeOH (25 ml) se agitó a 85 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10% en éter de petróleo, para proporcionar 4-(*terc*-butil)-2-fluorofenol (900 mg, 40 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,00 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 1,29 (s, 9H).

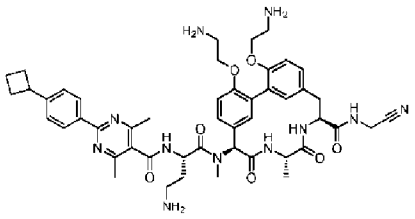
El Compuesto 299 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4-(terc-butil)-2-fluorofenol utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711 min, $[M + H]^+$ = 922,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51(s a, 3H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,36-7,05 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 6H), 3,32-3,00 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 100: Síntesis del Compuesto 300



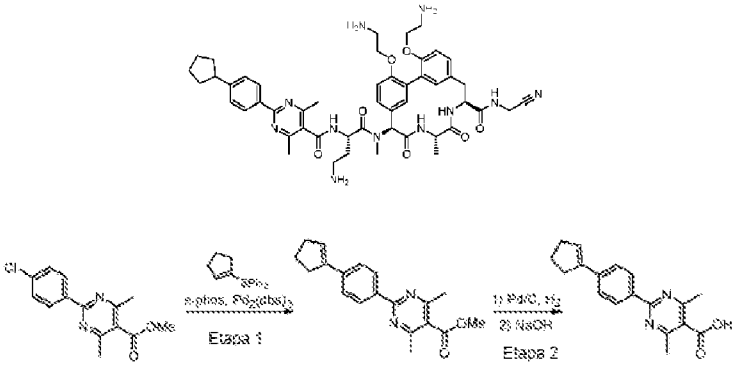
El Compuesto 300 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 56. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,683 min, $[M + H]^+$ = 888,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,15-7,01 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,36 (s a, 3H), 4,27-4,23 (m, 4H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 101: Síntesis del Compuesto 301



El Compuesto 301 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 56. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,709 min, $[M + H]^+$ = 902,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 6H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 7H), 3,02 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,32-2,04 (m, 6H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 102: Síntesis del Compuesto 302

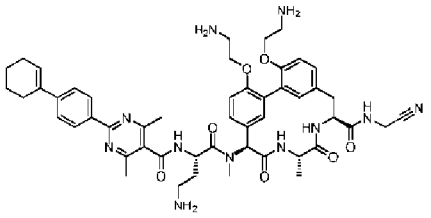


Etapa 1: Una solución de 2-(4-clorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,36 mmol, descrito en el Ejemplo 56), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (91 mg, 0,47 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,3 mg, 0,01 mmol), S-phos(7,4 mg, 0,02 mmol) y K_3PO_4 (230 mg, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (6 ml, v/v = 5/1) se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de la filtración, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: EtOAc: éter de petróleo = 1:10) para obtener 2-(4-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,969 min, $[M + H]^+$ = 309,3.

Etapa 2: Partiendo de 2-(4-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo, se siguieron condiciones de hidrogenación (como se describe en el Ejemplo D) e hidrólisis de ésteres (como se describe en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(4-ciclopentilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,986 min, $[M + H]^+$ = 297,0

El Compuesto 302 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-ciclopentilfenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,727 min, $[M + H]^+$ = 916,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,34-8,30 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,51 (s a, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,23 (m, 6H), 3,26-3,00 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,33-2,13 (m, 4H), 1,95-1,62 (m, 7H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

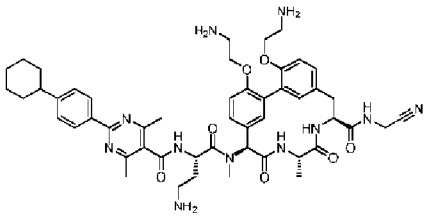
Ejemplo 103: Síntesis del Compuesto 303



El Compuesto 303 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 302. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,610 min, $[M + H]^+$ = 928,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 2H), 8,37-8,31 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,17 (m,

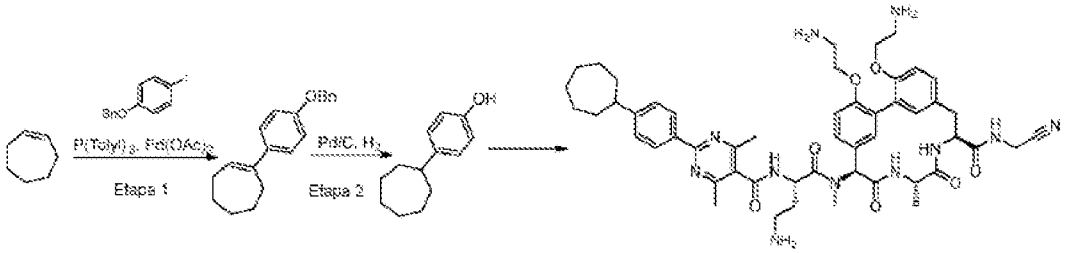
3H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,56-3,36 (m, 1H), 3,29-2,99 (m, 10H), 2,55 (s, 6H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 3H).

Ejemplo 104: Síntesis del Compuesto 304



El Compuesto 304 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 302. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,610 min, $[M + H]^+$ = 928,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 8,34-8,30 (m, 2H), 7,38-7,15 (m, 5H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0.5H), 6,50 (s, 0,5H), 6,41 (s, 0.5H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,30-2,97 (m, 11H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,55-1,42 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 105: Síntesis del Compuesto 305

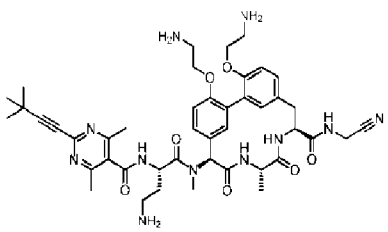


Etapa 1: Una mezcla de ciclohepteno (155 mg, 1,6 mmol), 1-(benciloxi)-4-yodobenceno (200 mg, 0,64 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,6 mg, 0,02 mmol), P(tolilo)$_3$ (9,8 mg, 0,03 mmol), (t-Bu)$_4$NBr (208 mg, 0,64 mmol) y K_2CO_3 (224 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 1 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-(benciloxi)fenil)ciclohept-1-eno (100 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrogenación (Pd/C, H_2, como se describe en el Ejemplo D) a 1-(4-(benciloxi)fenil)ciclohept-1-eno para proporcionar 4-cicloheptilfenol en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 305 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4-cicloheptilfenol utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 10. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,765 min, $[M + H]^+$ = 944,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 2H), 8,21-8,17 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 4H), 7,05 (s a, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 2H), 4,33-4,11 (m, 6H), 3,17-3,04 (m, 6H), 3,04-2,85 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 8H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

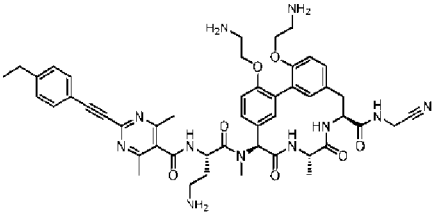
Ejemplo 106: Síntesis del Compuesto 306



El Compuesto 306 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 27. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,535 min, $[M + H]^+$ = 852,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,35-4,15 (m,

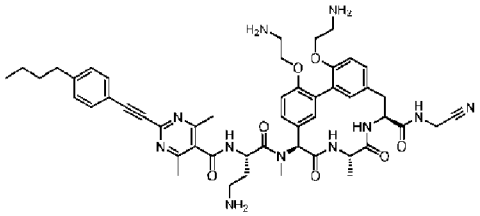
6H), 3,40-3,12 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 107: Síntesis del Compuesto 307



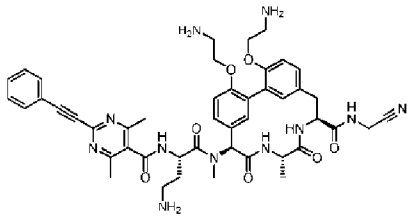
El Compuesto 307 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 27. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,701 min, $[M + H]^+$ = 900,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,19 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24-4,20 (s a, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,70 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 108: Síntesis del Compuesto 308



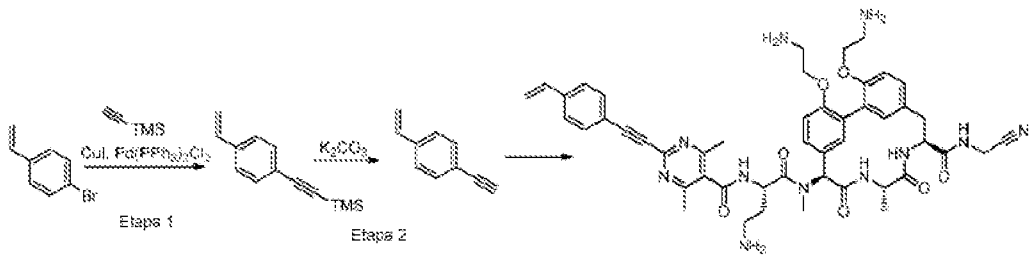
El Compuesto 308 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 27. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, $[M + H]^+$ = 928,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 3H),7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,21 (s a, 4H), 3,36-3,21 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = *7,2* Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,31-2,11 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 5H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 109: Síntesis del Compuesto 309



El Compuesto 309 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 27. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,638 min, $[M + H]^+$ = 872,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (s a, 4H), 3,38-3,22 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

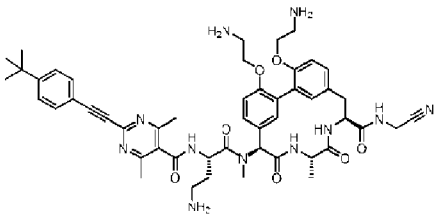
Ejemplo 110: Síntesis del Compuesto 310



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Sonogoshira (como se describe en el Ejemplo 13) a 1-bromo-4-vinilbenceno para proporcionar trimetil((4-vinilfenil)etinil)silano en forma de un aceite de color amarillo. Etapa 2: Una mezcla detrimetil((4-vinilfenil)etinil)silano (200 mg, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (345 mg, 2,5 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-1% en éter de petróleo, para proporcionar 1-etinil-4-vinilbenceno (60 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

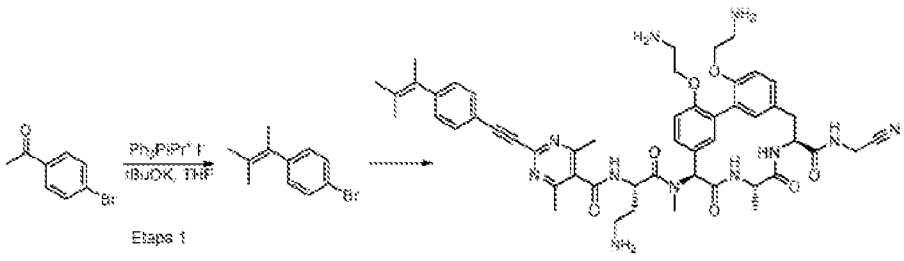
El Compuesto 310 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-etinil-4-vinilbenceno utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 53 y 27. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,692 min, $[M + H]^+$ = 898,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,14 (s a, 3H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,09 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,93 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,34-4,22 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 111: Síntesis del Compuesto 311



El Compuesto 311 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 110. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,741 min, $[M + H]^+$ = 928,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,17 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,38-3,08 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,28-2,23 (s, 1H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

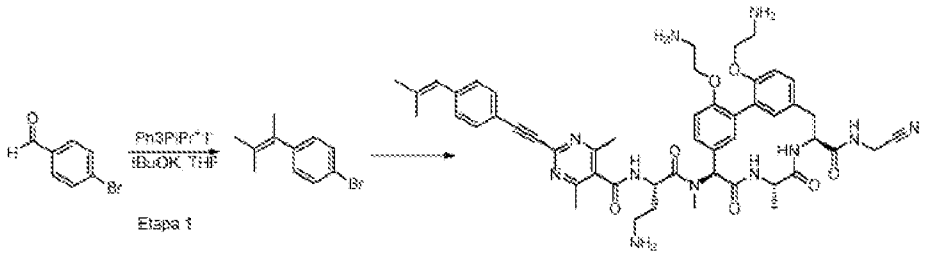
Ejemplo 112: Síntesis del Compuesto 312



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Wittig (como se describe en el Ejemplo 12) a 1-(4-bromofenil)etan-1-ona para proporcionar 1-bromo-4-(3-metilbut-2-en-2-il)benceno en forma de un aceite incoloro.

El Compuesto 312 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(3-metilbut-2-en-2-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 110. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,752 min, $[M + H]^+$ = 940,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,18 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

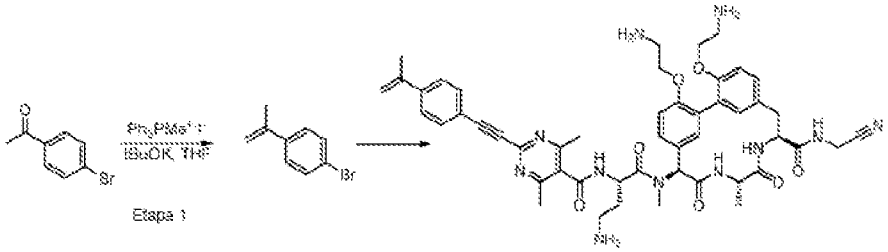
Ejemplo 113: Síntesis del Compuesto 313



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Wittig (como se describe en el Ejemplo 12) a 4-bromobenzaldehído para proporcionar 1-bromo-4-(3-metilbut-2-en-2-il)benceno en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

El Compuesto 313 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(3-metilbut-2-en-2-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 110. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,728 min, $[M + H]^+$ = 926,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,17 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,34-4,17 (m, 6H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,26-3,07 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

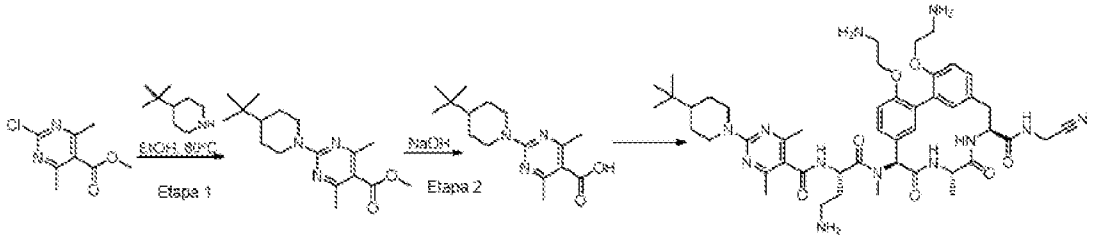
Ejemplo 114: Síntesis del Compuesto 314



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Wittig (como se describe en el Ejemplo 12) a 1-(4-bromofenil)etan-1-ona para proporcionar 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

El Compuesto 314 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 110. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 912,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,65-7,57 (m, 3H), 7,39-7,05 (m, 5H), 6,93 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,35-4,18 (s, 6H), 3,48-3,35 (m, 3H), 3,28-3,07 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 115: Síntesis del Compuesto 315



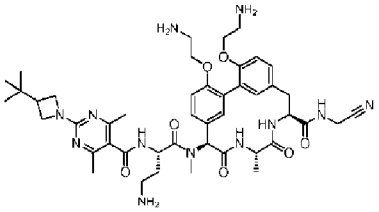
Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) (150 mg, 0,75 mmol) y 4-(*terc*-butil)piperidina (158 mg, 1,1 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 20 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,6) para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (140 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,987 min, $[M + H]^+$ = 306,0.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) a 2-(4-(*terc*-butil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-

butil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

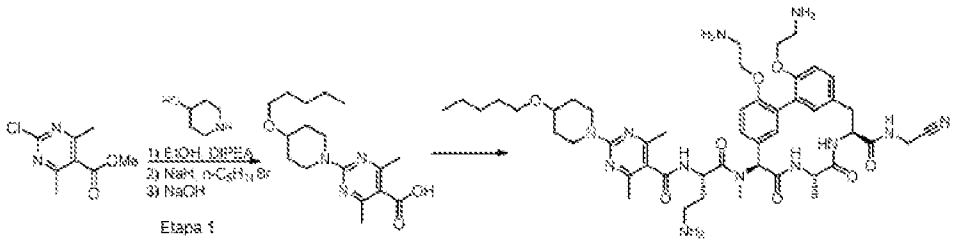
El Compuesto 315 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(terc-butil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,713 min, $[M + H]^+$ = 911,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,20 (m, 6H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 4H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,27 (s, 6H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32-1,05 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 116: Síntesis del Compuesto 316



El Compuesto 316 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 315. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,532 min, $[M + H]^+$ = 883,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,80-5,75 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

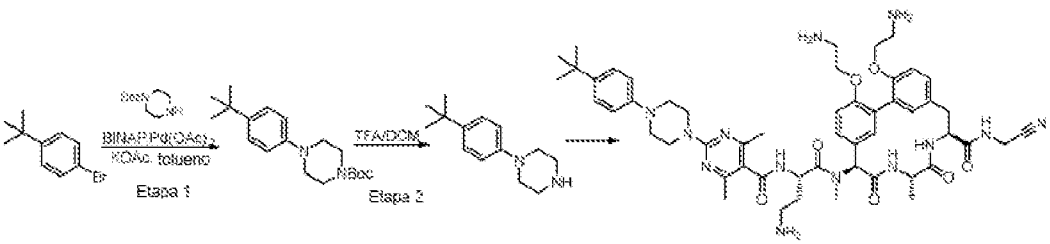
Ejemplo 117: Síntesis del Compuesto 317



Etapa 1: Partiendo de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo, descrito en el Ejemplo 53, se siguieron condiciones típicas de S_NAr (como se describe en el Ejemplo 315), alquilación (como se describe en el Ejemplo 38) e hidrólisis de ésteres (como se describe en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 4,6-dimetil-2-(4-(pentiloxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 317 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4,6-dimetil-2-(4-(pentiloxi)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,592 min, $[M + H]^+$ = 941,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,36 (s a, 4H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 8H), 3,55-3,50 (m, 3H), 3,25-3,09 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,24-2,11 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 11H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 118: Síntesis del Compuesto 318



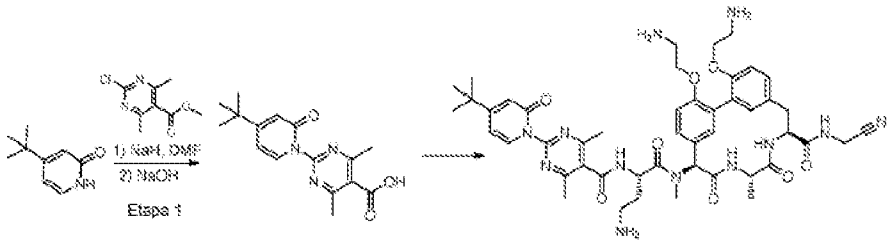
Etapa 1: Una mezcla de 1-bromo-4-(*terc*-butil)benceno (550 mg, 2,6 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(577 mg, 3,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0,10 mmol), BINAP (1,6 g, 2,6 mmol) y Cs_2CO_3 (1,23 g, 3,9 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar 4-(4-(*terc*-butil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,872 min, $[M + H]^+$ = 318,9.

Etapa 2: Una solución de 4-(4-*terc*-butilfenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,94 mmol) en TFA al 20 % en DCM (15 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH>7, que después se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 1-(4-*terc*-butilfenil)piperazina (200 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

El Compuesto 318 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-(4-(*terc*-butil)fenil)piperazina utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 315. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,724 min, $[M + H]^+$ = 988,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (s a, 4H), 3,93 (s a, 4H), 3,28-3,05 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H).

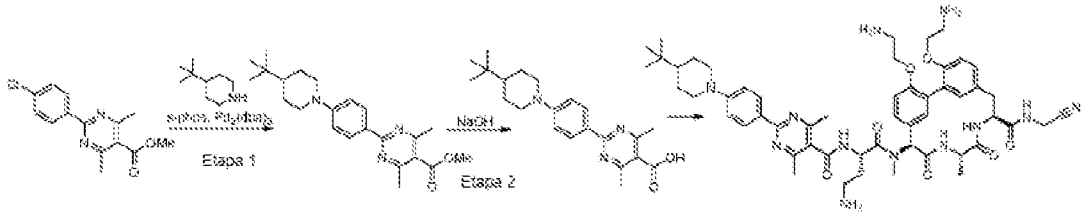
Ejemplo 119: Síntesis del Compuesto 319



Etapa 1: Partiendo de 4-(*terc*-butil)piridin-2(1*H*)-ona y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53), se aplicaron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 315) e hidrólisis de ésteres (descrita en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,378 min, $[M + H]^+$ = 302,1.

El Compuesto 319 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,644 min, $[M + H]^+$ = 921,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 6H), 3,22-3,10 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 120: Síntesis del Compuesto 320



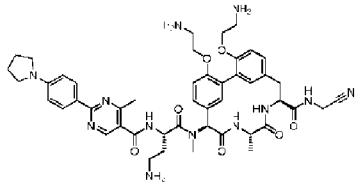
Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,43 mmol) y 4-(*terc*-butil)piperidina (780 mg, 0,56 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (18 mg, 0,04 mmol) y t-BuONa (62,5 mg, 0,65 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó durante a 100 °C durante 24 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(4-(*terc*-butil)piperidin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (80 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O) como se describen en el Ejemplo H 2-(4-(4-(*terc*-butil)piperidin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-(4-(4-

(*terc*-butil)piperidin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

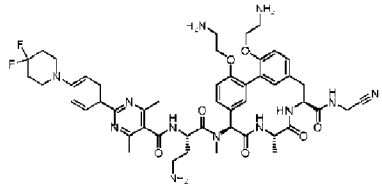
El Compuesto 320 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(4-(*terc*-butil)piperidin-1-il)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,924 min, $[M + H]^+$ = 987,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,35-4,19 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,29-3,07 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Ejemplo 121: Síntesis del Compuesto 321



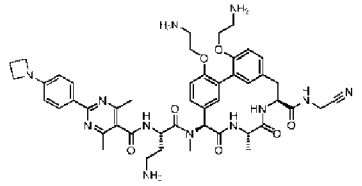
El Compuesto 321 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 917,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 3H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 6H), 3,45-3,35 (m, 5H), 3,26-3,05 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 5H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 122: Síntesis del Compuesto 322



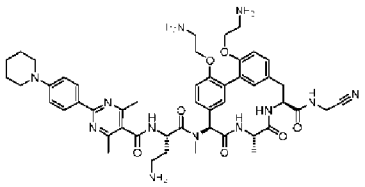
El Compuesto 322 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,693 min, $[M + H]^+$ = 967,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 2H), 4,32-4,16 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,30-3,04 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,35-2,02 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 123: Síntesis del Compuesto 323



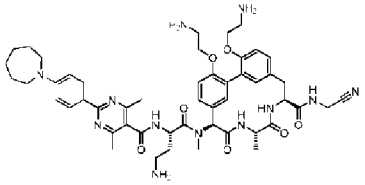
El Compuesto 323 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,651 min, $[M + H]^+$ = 903,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,09 (s a, 2H), 7,34-7,06 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,65-6,38 (m, 5H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,43-4,23 (m, 6H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,33-3,10 (m, 5H), 3,02 (s a, 6H), 2,43 (s, 6H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 124: Síntesis del Compuesto 324



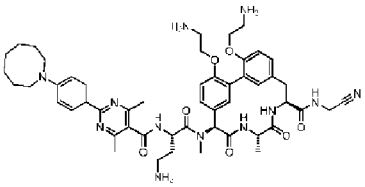
El Compuesto 324 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,950 min, [M + H]$^+$ = 931,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (s a, 4H), 3,37-3,34 (m,4H), 3,28-3,10 (m, 6H), 3,05-2,93 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 6H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 125: Síntesis del Compuesto 325



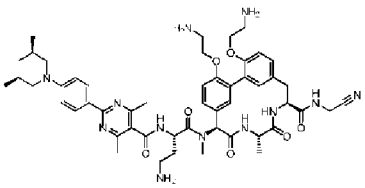
El Compuesto 325 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,719 min, [M + H]$^+$ = 945,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,83 (s a, 1H), 6,75-6,60 (m, 3H), 6,50 (s a, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,31-3,26 (m, 4H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,86 (s a, 4H), 1,61 (s a, 4H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 126: Síntesis del Compuesto 326



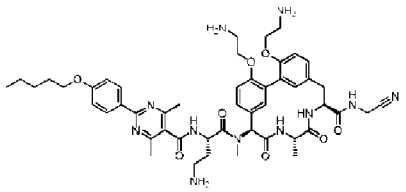
El Compuesto 326 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,615 min, [M + H]$^+$ = 959,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,23 (s a, 2H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,39-6,86 (m, 6H), 6,79-6,59 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,29-5,11 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,39-4,04 (m, 6H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,30-2,83 (m, 11H), 2,50 (s, 6H), 2,35-2,06 (m, 2H), 1,81 (s a, 4H), 1,55 (s a, 4H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 127: Síntesis del Compuesto 327



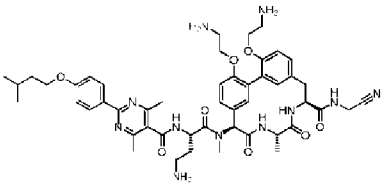
El Compuesto 327 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 120. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,681 min, [M + H]$^+$ = 959,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,41 (s a, 2H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,10 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,36-4,18 (m, 8H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 6H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,87-0,74 (m, 1H).

Ejemplo 128: Síntesis del Compuesto 328



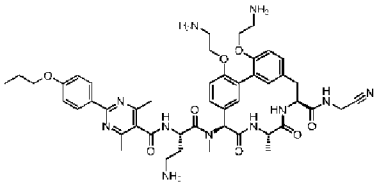
El Compuesto 328 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,667 min, [M + H]$^+$ = 934,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,30-2,85 (m, 10H), 2,42 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 129: Síntesis del Compuesto 329



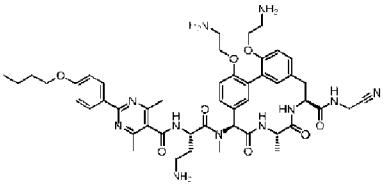
El Compuesto 329 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, [M + H]$^+$ = 934,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,10 (s a, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (s a, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 6H), 4,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 130: Síntesis del Compuesto 330



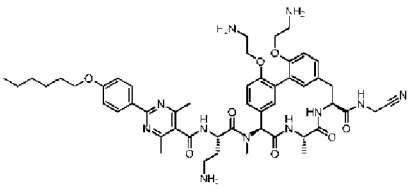
El Compuesto 330 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,698 min, [M + H]$^+$ = 906,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,09 (s a, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,30-4,15 (m, 4H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25-2,90 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 131: Síntesis del Compuesto 331



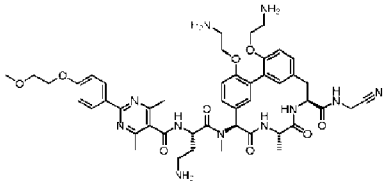
El Compuesto 331 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,724 min, [M + H]$^+$ = 920,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,30-4,15 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40-2,90 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 132: Síntesis del Compuesto 332



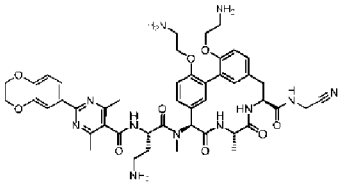
El Compuesto 332 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,780 min, $[M + H]^+$ = 948,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 5,32-5,25 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,30-4,21 (m, 4H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25-2,95 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,47-1,24 (m, 7H), 0,95 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 133: Síntesis del Compuesto 333



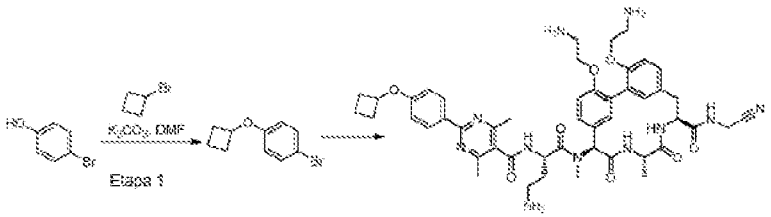
El Compuesto 333 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,502 min, $[M + H]^+$ = 922,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,31-5,24 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 2H), 4,40-4,17 (m, 8H), 3,79 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,28-2,95 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 134: Síntesis del Compuesto 334



El Compuesto 334 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,640 min, $[M + H]^+$ = 906,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,40-7,02 (m, 4H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,67 (s a, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 11H), 3,25-3,10 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 135: Síntesis del Compuesto 335



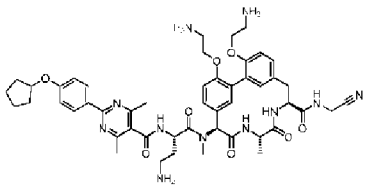
Etapa 1: Una mezcla de 4-bromofenol (500 mg, 2,9 mmol), bromociclobutano (585 mg, 4,4 mmol) y K_2CO_3 (800 mg, 5,8 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 °C durante

16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,3) para proporcionar 1-bromo-4-ciclobutoxibenceno (400 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J =

8,0 Hz, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H).

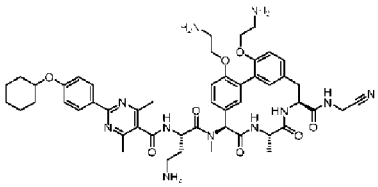
El Compuesto 335 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-ciclobutoxibenceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,687 min, $[M + H]^+$ = 918,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,25 (s a, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,88 (s a, 3H), 6,67 (s a, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 3H), 4,35-4,19 (m, 6H), 3,25-3,00 (m, 11H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,36-2,09 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 136: Síntesis del Compuesto 336



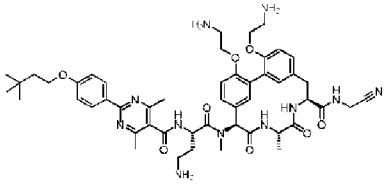
El Compuesto 336 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,714 min, $[M + H]^+$ = 932,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 4H), 3,40-3,10 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 137: Síntesis del Compuesto 337



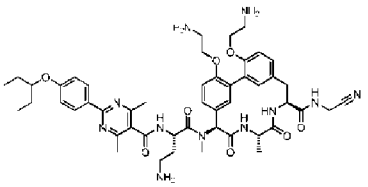
El Compuesto 337 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 946,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,25 (s a, 4H), 3,40-3,10 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 138: Síntesis del Compuesto 338



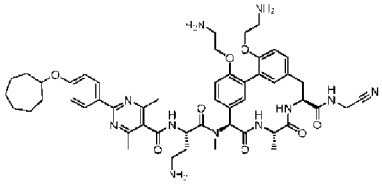
El Compuesto 338 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,767 min, $[M + H]^+$ = 948,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24-3,11 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 2,34-2,22 (m,1H), 2,21-2,09 (m,1H), 1,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 139: Síntesis del Compuesto 339



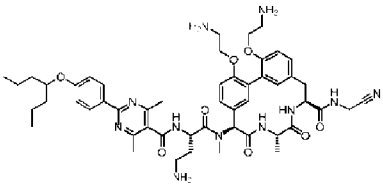
El Compuesto 339 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,612 min, $[M + H]^+$ = 934,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 3H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,11-6,88 (m, 6H), 6,67 (s, 0,5H), 6,61 (0,5H), 5,34-5,29 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 7H), 3,36-3,00 (m, 11H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,04-1,00 (m, 6H).

Ejemplo 140: Síntesis del Compuesto 340



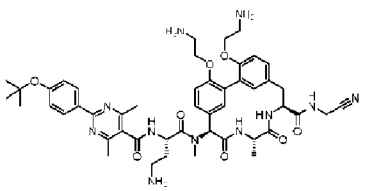
El Compuesto 340 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,618 min, $[M + H]^+$ = 960,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,26-4,23 (m, 4H), 3,27-3,00 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 5H), 1,68-1,65 (m, 5H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 141: Síntesis del Compuesto 341



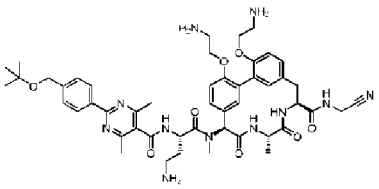
El Compuesto 341 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 135. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,789 min, $[M + H]^+$ = 962,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 4H), 3,31-2,95 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

Ejemplo 142: Síntesis del Compuesto 342



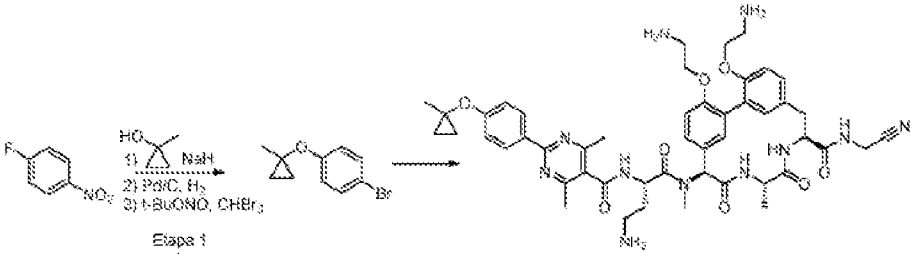
El Compuesto 342 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 50. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,707 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,11-6,99 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,36-5,23 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28-4,15 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 6H), 3,10-2,89 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 143: Síntesis del Compuesto 343



El Compuesto 343 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 50. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 934,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 3H), 8,35-8,29 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,82-4,80 (m, 2H), 4,58 (s a, 4H), 4,24 (s a, 5H), 3,21-3,13 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

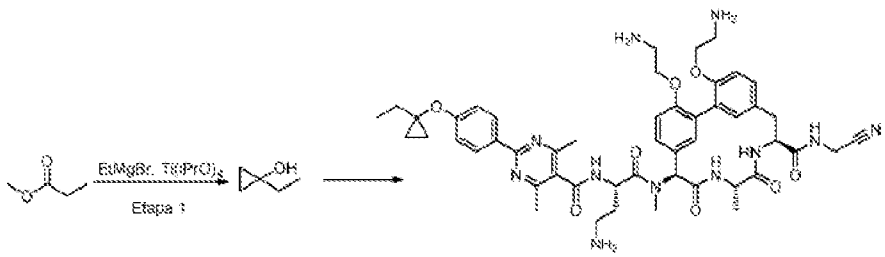
Ejemplo 144: Síntesis del Compuesto 344



Etapa 1: Partiendo de 1-fluoro-4-nitrobenceno, se siguieron condiciones típicas de alquilación (usando NaH como se describe en el Ejemplo 38), hidrogenación (usando Pd/C y Hz como se describe en el Ejemplo E) y Sandmyer (como se describe en el Ejemplo J) para proporcionar 1-bromo-4-(1-metilciclopropoxi)benceno en forma de un sólido de color amarillo.

El Compuesto 344 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(1-metilciclopropoxi)benceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,709 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,30-6,22 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,37-4,17 (m, 6H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,17-3,08 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H).

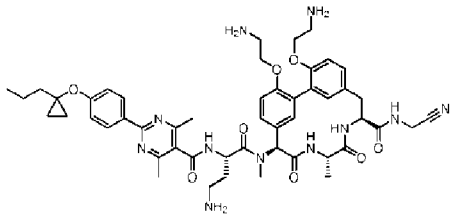
Ejemplo 145: Síntesis del Compuesto 345



Etapa 1: A una solución agitada de propionato de metilo (5,0 g, 56,8 mmol) y Ti(*i*-PrO)$_4$ (1,6 g, 5,7 mmol) en EtzO (80 ml) se le añadió EtMgBr (3N en Et_2O, 41,6 ml) durante un periodo de 1 h, y la mezcla se agitó durante otros 10 min. La mezcla después se vertió en H_2SO_4 acuoso al 10 % frío (100 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtzO (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 1-etilciclopropan-1-ol (4,5 g, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,42 (t, *J* = 5,6 Hz 2H).

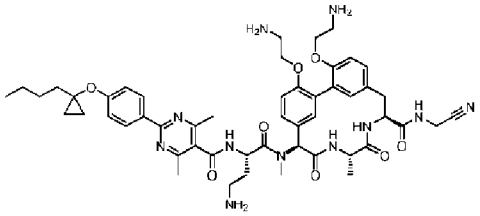
El Compuesto 345 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-etilciclopropan-1-ol utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 144. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,602 min, $[M + H]^+$ = 932,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (s a, 2H), 7,16-7,03 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,58 (s a, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,04 (s a, 7H), 2,49 (s, 6H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,87 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 146: Síntesis del Compuesto 346



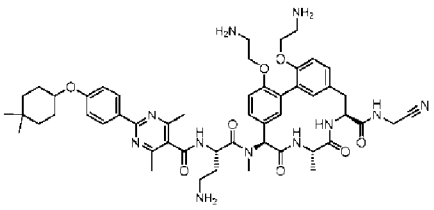
<::: ; El Compuesto 346 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 145. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,731 min, $[M + H]^+$ = 946,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 2H), 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,12-6,97 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,37-4,17 (m, 6H), 3,25-2,95 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03-0,88 (m, 5H), 0,84-0,80 (m, 2H).

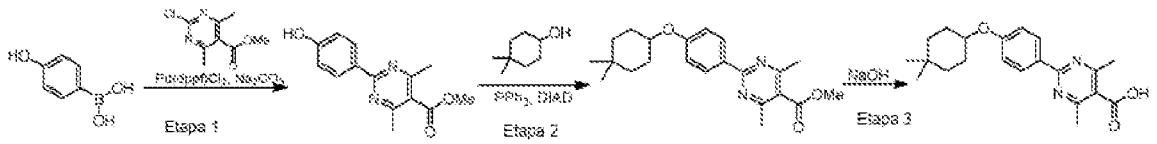
Ejemplo 147: Síntesis del Compuesto 347



El Compuesto 347 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 145. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,745 min, $[M + H]^+$ = 960,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (s a, 2H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 3,30-3,08 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 5H), 1,00-0,85 (m, 5H), 0,85-0,78 (m, 2H).

Ejemplo 148: Síntesis del Compuesto 348





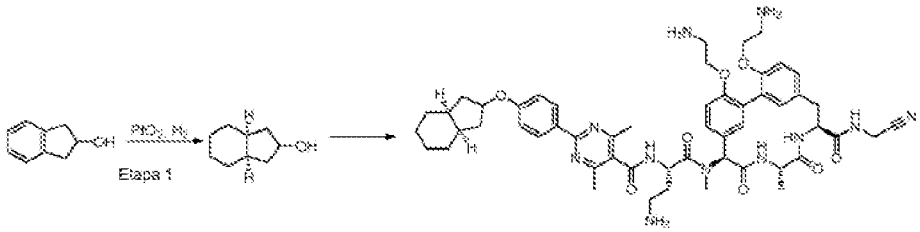
Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Suzuki, como se describen en el Ejemplo H, a ácido (4-hidroxifenil)borónico y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) para proporcionar 2-(4-hidroxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,58 (s, 6H).

Etapa 2: A una solución de 2-(4-hidroxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (50 mg, 0,19 mmol), 4,4-dimetilciclohexan-1-ol (62 mg, 0,48 mmol) y PPh_3 (127 mg, 0,48 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (98 mg, 0,48 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (50 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 2-(4-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-(4-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,022 min, $[M + H]^+$ = 355,0.

El Compuesto 348 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-((4,4-dimetilciclohexil)oxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 974,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,30-2,95 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 5H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

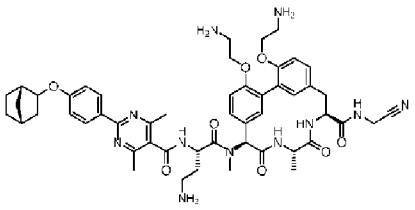
Ejemplo 149: Síntesis del Compuesto 349



Etapa 1: Una mezcla de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (100 mg, 0,75 mmol) y PtO_2 (30,0 mg, 0,75 mmol) se agitó en MeOH/AcOH (11 ml, v/v = 10/1) en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) durante 16 h. Después de la filtración, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15% en éter de petróleo, para proporcionar (*cis*)-octahidro-1*H*-inden-2-ol (20 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,41-4,35 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,38-1,22 (m, 3H), 0,90-0,80 (m, 1H).

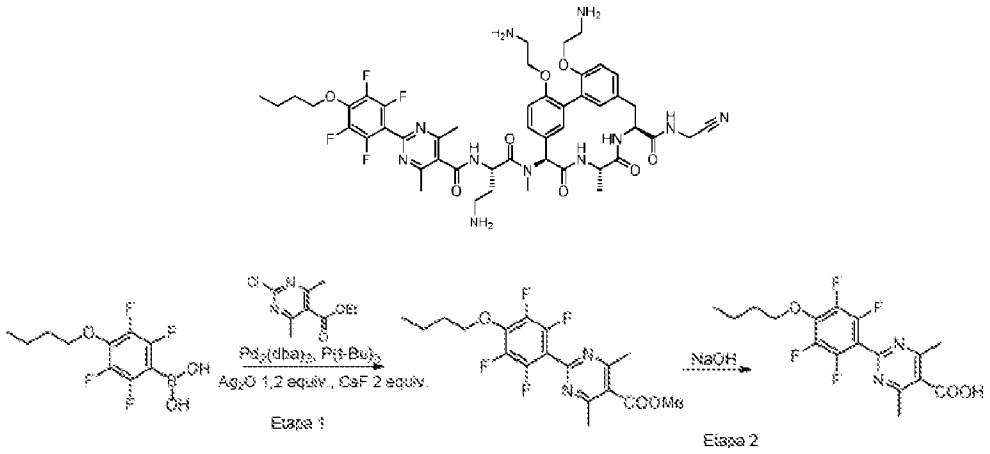
El Compuesto 349 (sal de ácido fórmico, mezcla de diastereómeros) se preparó en forma de un sólido de color blanco usando 101-K y (*cis*)-octahidro-1*H*-inden-2-ol utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 148. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,750 min, $[M + H]^+$ = 986,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 3H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,80 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 5,00-4,75 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 4H), 3,34-3,05 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,51 (s, 6H), 2,40-2,05 (m, 7H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,70-1,45 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 6H).

Ejemplo 150: Síntesis del Compuesto 350



El Compuesto 350 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 148. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,750 min, $[M + H]^+$ = 958,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 3H), 6,60 (s a, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,32-4,30 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 4H), 3,25-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,26-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 151: Síntesis del Compuesto 351

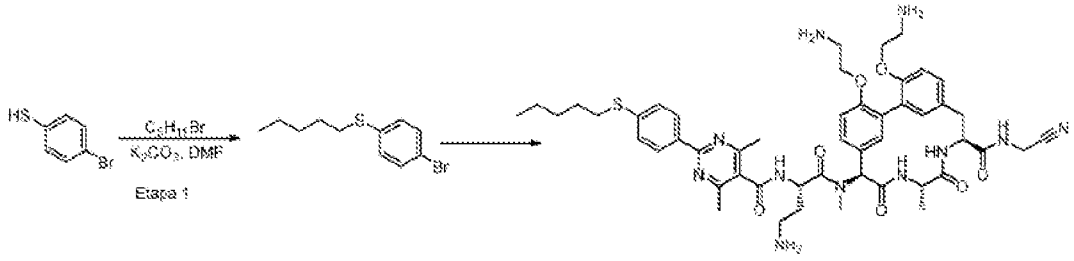


Etapa 1: Una mezcla de ácido (4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)borónico (146 mg, 0,55 mmol), 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 0,02 mmol), P(*t*-Bu)$_3$ (15 mg, 0,07 mmol), AgzO (139 mg, 0,6 mmol) y CsF (189 mg, 1,25 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 100 °C durante 20 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo, fR = 0,4) para proporcionar 2-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (50 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 387,1.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, Ejemplo H) a 2-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 351 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,619 min, $[M + H]^+$ = 992,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 4,82-4,80 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,26-4,17 (m, 6H), 3,36-3,37 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

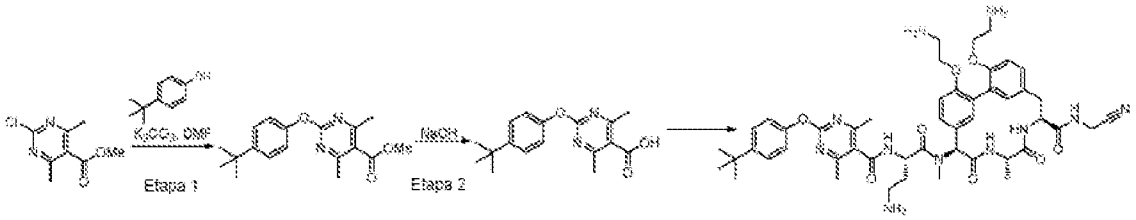
Ejemplo 152: Síntesis del Compuesto 352



Etapa 1: Una mezcla de 4-bromobencenotiol (300 mg, 1,6 mmol), 1-bromopentano (1,2 g, 8,0 mmol) y K_2CO_3 (658 mg, 4,8 mmol) en DMF (7 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se vertió en agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar (4-bromofenil)(pentil)sulfano (300 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

El Compuesto 352 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y (4-bromofenil)(pentil)sulfano utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,760 min, $[M + H]^+$ = 950,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 7H), 3,20-2,95 (m, 13H), 2,53 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 7H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 153: Síntesis del Compuesto 353

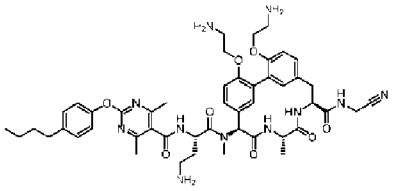


Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) (100 mg, 0,50 mmol), 4-*terc*-butilo fenol (97 mg, 0,65 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (73 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,953 min, $[M + H]^+$ = 314,9.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) a 2-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

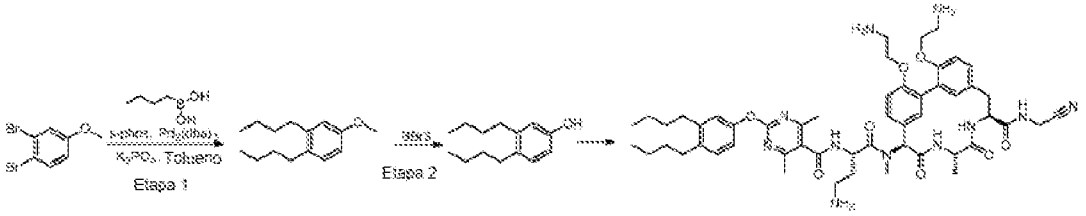
El Compuesto 353 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,721 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H),7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 154: Síntesis del Compuesto 354



El Compuesto 354 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 153. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,738 min, $[M + H]^+$ = 920,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 7,26-7,21 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 5H), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 155: Síntesis del Compuesto 355



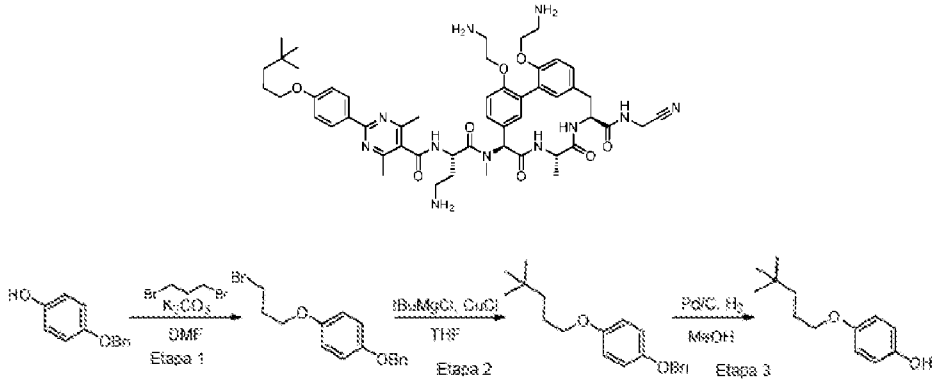
Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Suzuki, como se describen en el Ejemplo H, a 1,2-dibromo-4-metoxibenceno para proporcionar 1,2-dibutil-4-metoxibenceno en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de 1,2-dibutil-4-metoxibenceno (410 mg, 1,9 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió BBr_3 (0,54 ml, 5,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH (20 ml), los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 3,4-dibutilfenol (370 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d*4): δ 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,45-1,30 (m, 4H), 1,00-0,92 (m, 6H).

El Compuesto 355 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-**

K y 3,4-dibutilfenol utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 153. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,791 min, $[M + H]^+$ = 976,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 6H), 3,18-2,99 (m, 11H), 2,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 7H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

Ejemplo 156: Síntesis del Compuesto 356



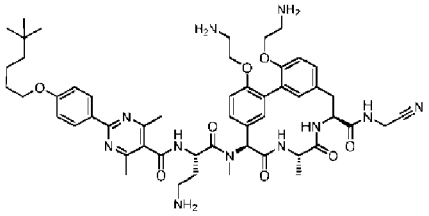
Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21) a 4-(benciloxi)fenol para proporcionar 1-(benciloxi)-4-(3-bromopropoxi)benceno en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de 1-(benciloxi)-4-(3-bromopropoxi)benceno (1,5 g, 4,67 mmol) y CuI (231 mg, 2,33 mmol) en THF (50 ml) se le añadió t-BuMgCl (2N en EtzO, 23,4 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con a solución acuosa saturada de NH4Cl (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 60-98 %/ácido fórmico al 0,225 % en agua) para proporcionar 1-(benciloxi)-4-((4,4-dimetilpentil)oxi)benceno en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,21 (m, 5H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,91 (s, 9H).

Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrogenación, como se describen en el Ejemplo D, a 1-(benciloxi)-4-((4,4-dimetilpentil)oxi)benceno para proporcionar 4-((4,4-dimetilpentil)oxi)fenol en forma de un aceite incoloro.

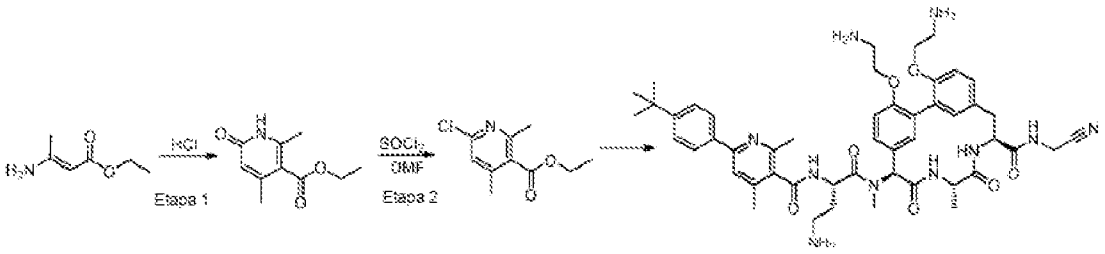
El Compuesto 356 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 4-((4,4-dimetilpentil)oxi)fenol utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 10 y 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,766 min, $[M + H]^+$ = 962,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 6H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,33-3,15 (m, 4H), 3,15-2,90 (m, 7H), 2,46 (s, 6H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 5H), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 157: Síntesis del Compuesto 357



El Compuesto 357 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 156. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,780 min, $[M + H]^+$ = 976,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,35-4,20 (m, 6H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,20-2,90 (m, 11H), 2,47 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 158: Síntesis del Compuesto 358

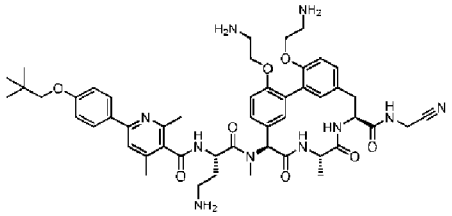


Etapa 1: A una solución de (E)-3-aminobut-2-enoato de etilo (17,0 g, 132 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió HCl (4N en dioxano, 66 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 %/EtOAc, para proporcionar 2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (s, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de 2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 10,2 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió SOCh (3,66 g, 30,7 mmol) y DMF (1,12 g, 15,4 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para proporcionar 6-cloro-2,4-dimetilnicotinato de etilo (2,0 g, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,816 min, $[M + H]^+$ = 213,8.

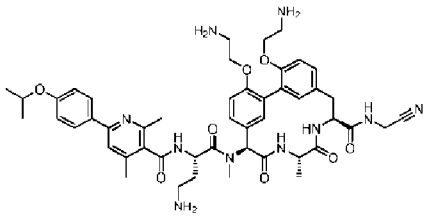
El Compuesto 358 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 6-cloro-2,4-dimetilnicotinato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,670 min, $[M + H]^+$ = 903,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (s a, 2H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,45-4,15 (m, 7H), 3,34-3,10 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,10 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 159: Síntesis del Compuesto 359



El Compuesto 359 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,705 min, $[M + H]^+$ = 933,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 2H), 7,60 (s a, 2H), 7,41 (s a, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,55-4,30 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,31-3,05 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,50-2,00 (m, 8H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).

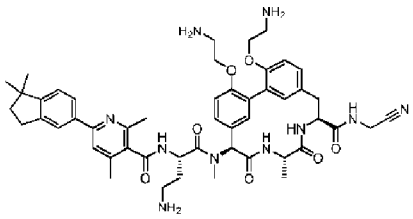
Ejemplo 160: Síntesis del Compuesto 360



El Compuesto 360 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,515 min, $[M + H]^+$ = 905,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 3H), 7,61 (s a, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,55-4,31 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 5H), 3,34-3,11 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,50-2,00 (m, 8H), 1,35 (d, *J* =

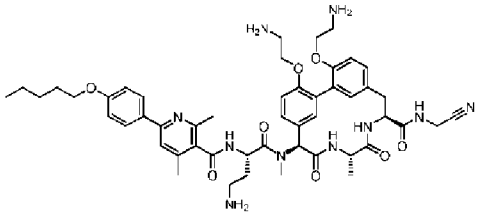
6,0 Hz, 6H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 161: Síntesis del Compuesto 361



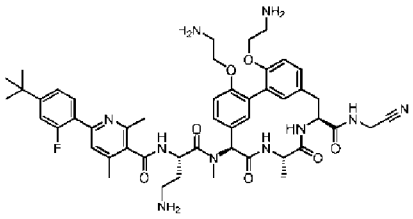
El Compuesto 361 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,688 min, $[M + H]^+$ = 915,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,43 (s a, 2H), 7,63-7,15 (m, 6H), 7,12 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,59 (s a, 1H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 6H), 3,31-3,12 (m, 8H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 162: Síntesis del Compuesto 362



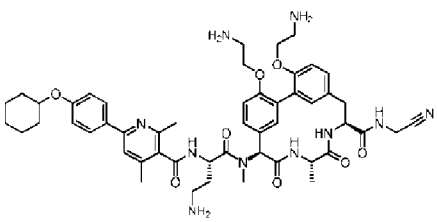
El Compuesto 362 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,700 min, $[M + H]^+$ = 933,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,32-7,15 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 6H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,22-3,09 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 4H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 163: Síntesis del Compuesto 363



El Compuesto 363 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,700 min, $[M + H]^+$ = 921,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36-7,05 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,39-4,16 (m, 6H), 3,28-3,06 (m, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

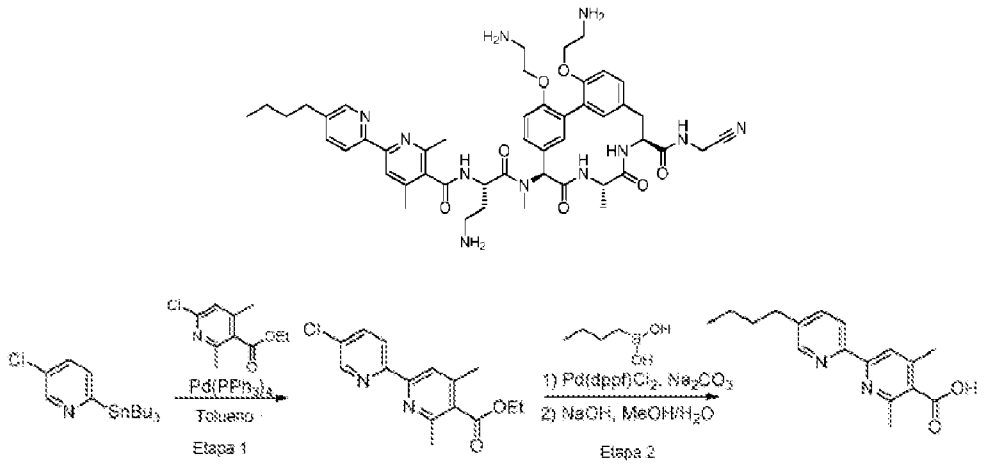
Ejemplo 164: Síntesis del Compuesto 364



El Compuesto 364 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-**

K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 945,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 3H), 7,78 (s a, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,27-7,08 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,50-4,15 (m, 7H), 3,25-3,10 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 7H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 6H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 165: Síntesis del Compuesto 365

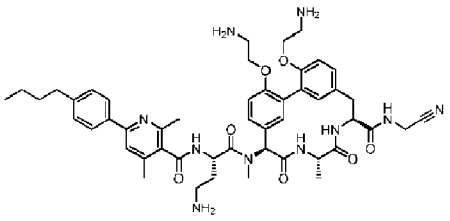


Etapa 1: Una solución de 5-cloro-2-(tributilestanil)piridina (400 mg, 0,99 mmol), 6-cloro-2,4-dimetil-piridin-3-carboxilato de etilo (234 mg, 1,09 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (115 mg, 0,10 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 110 °C durante 8 h. Después de la filtración, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 6-(5-cloro-2-piridil)-2,4-dimetil-piridin-3-carboxilato de etilo (120 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 4,42 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Partiendo de 6-(5-cloro-2-piridil)-2,4-dimetil-piridin-3-carboxilato de etilo, se siguieron condiciones típicas de Suzuki e hidrólisis de ésteres (como se describen en el Ejemplo 10) para proporcionar ácido 5'-butil-4,6-dimetil-[2,2'-bipiridina]-5-carboxílico en forma de un aceite incoloro.

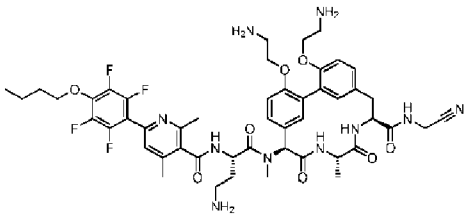
El Compuesto 365 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 5'-butil-4,6-dimetil-[2,2'-bipiridina]-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,536 min, $[M + H]^+$ = 904,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,60 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,85-7,61 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,25 (s a, 1H), 5,40-5,29 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,46 (s a, 2H), 4,29-4,20 (m, 4H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,33-3,10 (m, 7H), 3,03 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 166: Síntesis del Compuesto 366



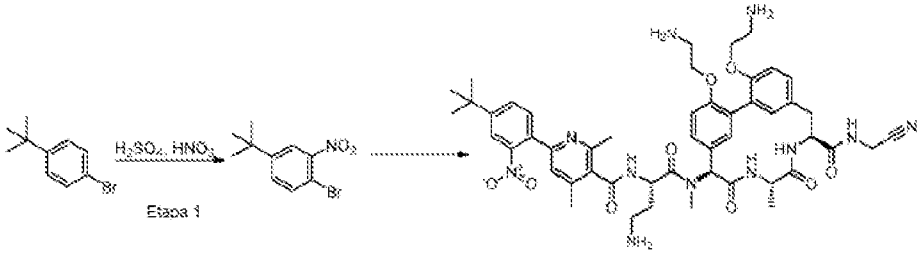
El Compuesto 366 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,704 min, $[M + H]^+$ = 903,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,70-7,64 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,20-7,01 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,49-4,15 (m, 7H), 3,26-2,87 (m, 8H), 3,05 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,12 (m, 5H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 167: Síntesis del Compuesto 367



El Compuesto 367 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 151. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, [M + H]$^+$ = 991,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,28-4,16 (m, 6H), 3,23-3,09 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

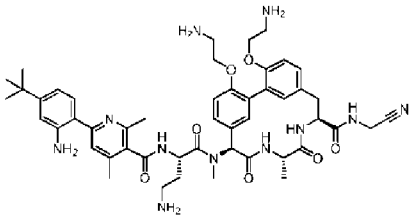
Ejemplo 168: Síntesis del Compuesto 368



Etapa 1: A una solución agitada de 1-bromo-4-(terc-butil)benceno (3,0 g, 14 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (12 ml) se le añadió HNO_3 (0,69 ml, 15,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con a Na_2CO_3 acuoso saturado y salmuera (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenceno (1,7 g, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

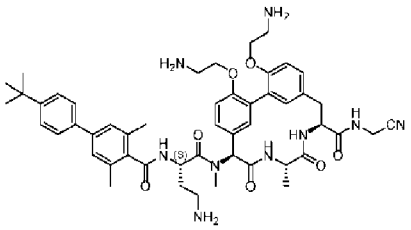
El Compuesto 368 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 1-bromo-4-(*terc*-butil)-2-nitrobenceno utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,712 min, [M + H]$^+$ = 948,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 6H), 3,29-3,03 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 169: Síntesis del Compuesto 369



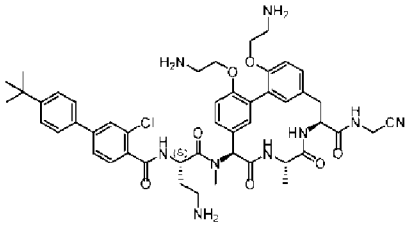
El Compuesto 369 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 168. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,664 min, [M + H]$^+$ = 918,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 7,41-7,15 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s a, 2H), 6,80 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,37-4,17 (m, 6H), 3,31-3,11 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 170: Síntesis del Compuesto 370



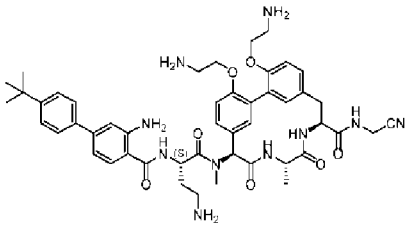
El Compuesto 370 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, $[M + H]^+$ = 902,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 2H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,31-7,15 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 6H), 3,22-3,07 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 171: Síntesis del Compuesto 371



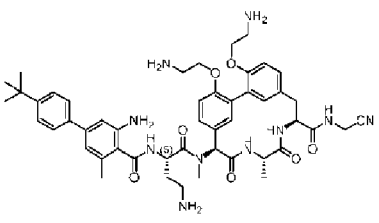
El Compuesto 371 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, $[M + H]^+$ = 908,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,66-7,52 (m, 6H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 4,29-4,16 (m, 6H), 3,23-3,07 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

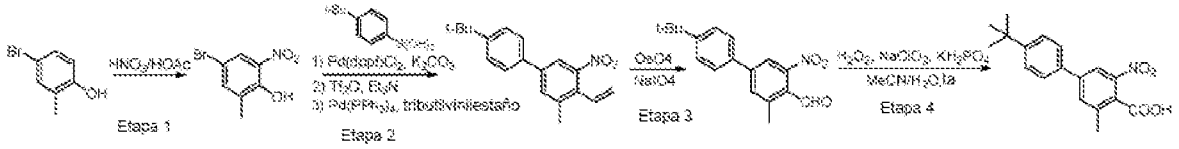
Ejemplo 172: Síntesis del Compuesto 372



El Compuesto 372 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,726 min, $[M + H]^+$ = 889,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = *2,0* Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = *2,0* Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 6H), 3,18-3,09 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 173: Síntesis del Compuesto 373





Etapa 1: A una mezcla agitada de 4-bromo-2-metilfenol (4,0 g, 21,4 mmol) en ácido acético (22 ml) a 0 °C se le añadió HNO_3 fumante (1,25 ml, 27,8 mmol) durante 30 min y la mezcla se agitó a 0 °C durante otros 15 min. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (80 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se redisolvió con DCM (100 ml), que se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-1% en éter de petróleo, para proporcionar 4-bromo-2-metil-6-nitrofenol (2,9 g, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

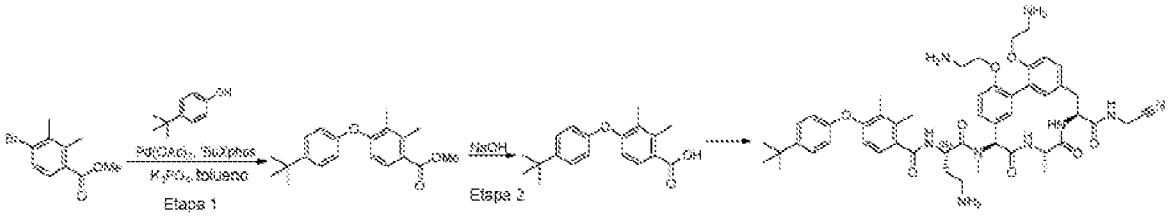
Etapa 2: Partiendo de 4-bromo-2-metil-6-nitrofenol, se siguieron condiciones típicas de Suzuki y triflación (como se describe en el Ejemplo 10) y Stille (como se describe en el Ejemplo 165) para proporcionar 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-4-vinil-1,1'-bifenilo en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Una mezcla de 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-4-vinil-1,1'-bifenilo (100 mg, 0,34 mmol), OsO_4 (al 2,5 % en peso en t-BuOH, 500 mg), $NaIO_4$ (362 mg, 1,7 mmol) y tampón de fosfato 0,2 M (pH 7,2, 0,2 ml) en acetonitrilo/H_2O (7,5 ml, v/v = 2/1) se agitó a 25 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (40 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 4: Una mezcla de 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (40 mg, 0,14 mmol), HzOz (solución acuosa al 35 %, 75 µl), $NaClO_2$ (25 mg, 0,27 mmol) y KH_2PO_4 (3 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo/H_2O (6 ml, v/v = 5/1) se agitó a 25 °C durante 24 h. Después se añadió $Na_2S_2O_3$ (50 mg) para inactivar el exceso de H_2O_2. La mezcla se repartió entre salmuera y EtOAc (cada uno 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar ácido 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (35 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 373 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4'-(*terc*-butil)-3-metil-5-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,742 min, $[M + H]^+$ = 903,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 7,41 (s a, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,73 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 6H), 3,23-3,11 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,33-2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (s a, 12H).

Ejemplo 174: Síntesis del Compuesto 374



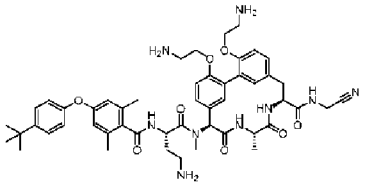
Etapa 1: Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetilbenzoato de metilo (150 mg, 0,62 mmol), 4-(*terc*-butil)fenol (139 mg, 0,93 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,0 mg, 0,03 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (26 mg, 0,06 mmol) y K_3PO_4 (330 mg, 1,85 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30% en éter de petróleo, para proporcionar 4-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-2,3-dimetilbenzoato de metilo (180 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describe en el Ejemplo H) a 4-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-2,3-dimetilbenzoato de metilo para proporcionar ácido 4-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-2,3-dimetilbenzoico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,990 min, $[M + H]^+$ = 299,0.

El Compuesto 374 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-(4-(*terc*-butil)fenoxi)-2,3-dimetilbenzoico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,765 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,16 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 3H), 6,75 (d, *J*

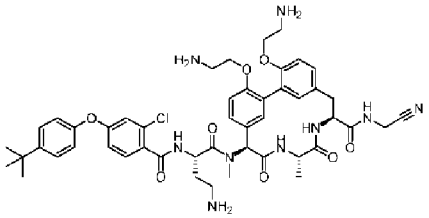
= 8,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 6H), 3,27-3,03 (m, 8H), 2,94 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,35 (d,*J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 175: Síntesis del Compuesto 375



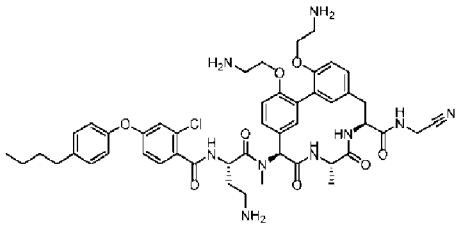
El Compuesto 375 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 174. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,621 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s a, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 6H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 7H), 3,01 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 176: Síntesis del Compuesto 376



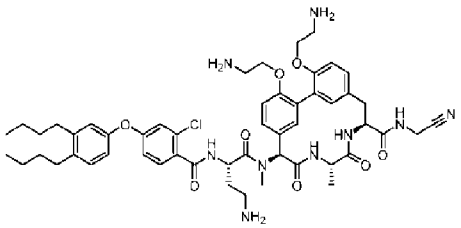
El Compuesto 376 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 174. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,621 min, $[M + H]^+$ = 924,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02-6,95 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 7H), 2,91 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,35 (s a, 12H).

Ejemplo 177: Síntesis del Compuesto 377



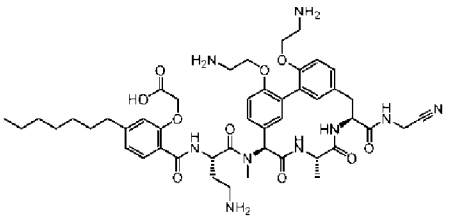
El Compuesto 377 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 174. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,760 min, $[M + H]^+$ = 924,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-6,94 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 6H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 7H), 2,93-2,88 (m, 3H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 5H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 178: Síntesis del Compuesto 378



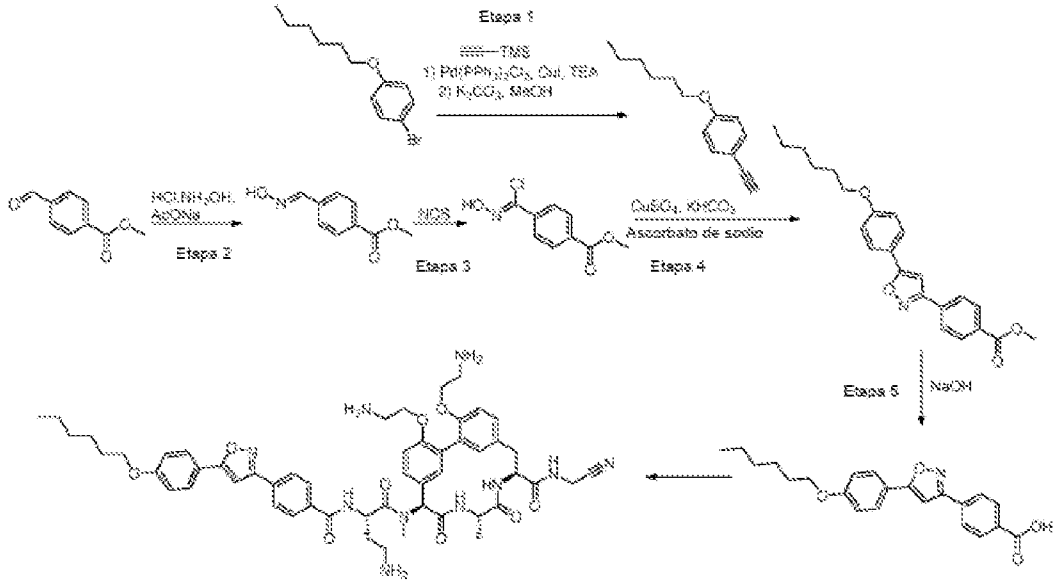
El Compuesto 378 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 174. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,825 min, $[M + H]^+$ = 979,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30-6,80 (m, 11H), 6,32 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,26-3,00 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,50-1,25 (m, 7H), 1,00-0,90 (m, 6H).

Ejemplo 179: Síntesis del Compuesto 379



El Compuesto 379 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 914,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 2H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 7H), 2,87 (s, 3H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,39-1,26 (m, 10H), 0,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 180: Síntesis del Compuesto 380



Etapa 1: Partiendo de 1-bromo-4-(hexiloxi)benceno, se siguieron condiciones típicas de Sonogoshira y eliminación de trimetilsililo (como se describen en el Ejemplo 110) para proporcionar 1-etinil-4-(hexiloxi)benceno en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Una mezcla de 4-formilbenzoato de metilo (4,0 g, 24,4 mmol), clorhidrato de hidroxilamino (3,4 g, 48,8 mmol) y acetato de sodio (4,0 g, 48,8 mmol) en MeOH/H_2O (21 ml, v/v = 20/1) se agitó a 25 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre H_2O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30% en éter de petróleo, para proporcionar (*E*)-4-((hidroxiimino)metil)benzoato de metilo (2 g, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

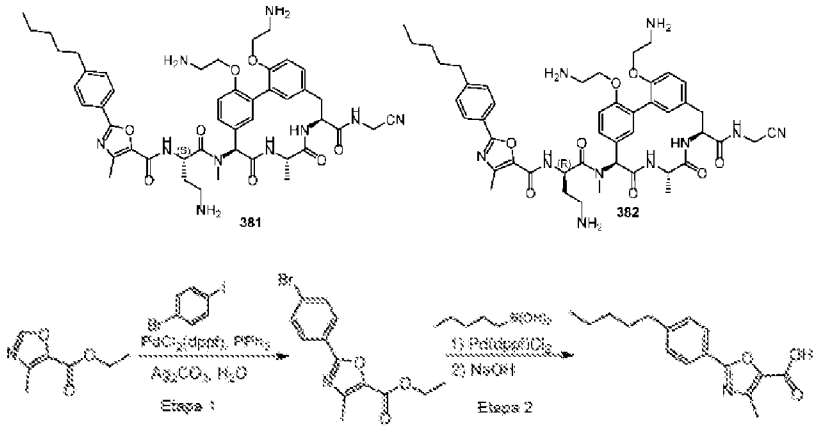
Etapa 3: Una mezcla de (*E*)-4-((hidroxiimino)metil)benzoato de metilo (1,0 g, 5,6 mmol) y *N*-clorosuccinimida (1,1 g, 8,4 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar (Z)-4-(cloro(hidroxiimino)metil)benzoato de metilo (966 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: Una mezcla de 1-etinil-4-(hexiloxi)benceno (de la Etapa 1) (320 mg, 1,6 mmol), (Z)-4-(cloro(hidroxiimino)metil)benzoato de metilo (405 mg, 1,9 mmol), $KHCO_3$ (681 mg, 6,8 mmol), $CuSO_4$ (8 mg, 0,03 mmol) y ascorbato de sodio (3,1 mg, 0,02 mmol) en 2-metil-2-propanol (8 ml) se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml), que se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM al 0-60 % en éter de petróleo, para proporcionar 4-(5-(4-(hexiloxi)fenil)isoxazol-3-il)benzoato de metilo (120 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 6H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 5: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) a 4-(5-(4-(hexiloxi)fenil)isoxazol-3-il)benzoato de metilo para proporcionar ácido 4-(5-(4-(hexiloxi)fenil)isoxazol-3-il)benzoico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 380 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-(5-(4-(hexiloxi)fenil)isoxazol-3-il)benzoico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,793 min, $[M + H]^+$ = 985,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,10-7,98 (m, 4H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,89 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,33-4,15 (m, 6H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29-2,97 (m, 8H), 2,89 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,56-1,32 (m, 9H), 0,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplos 181 y 182: Síntesis de los compuestos 381 y 382



Etapa 1: Una mezcla de 4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (600 mg, 4,25 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (1,44 g, 5,10 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (158 mg, 0,21 mmol), PPh_3 (112 mg, 0,43 mmol) y Ag_2CO_3 (2,34 g, 8,50 mmol) en H_2O (20 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-bromofenil)-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Partiendo de 2-(4-bromofenil)-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo, se siguieron condiciones típicas de Suzuki e hidrólisis de ésteres, como se describen en el Ejemplo H, para proporcionar ácido 4-metil-2-(4-pentilfenil)oxazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

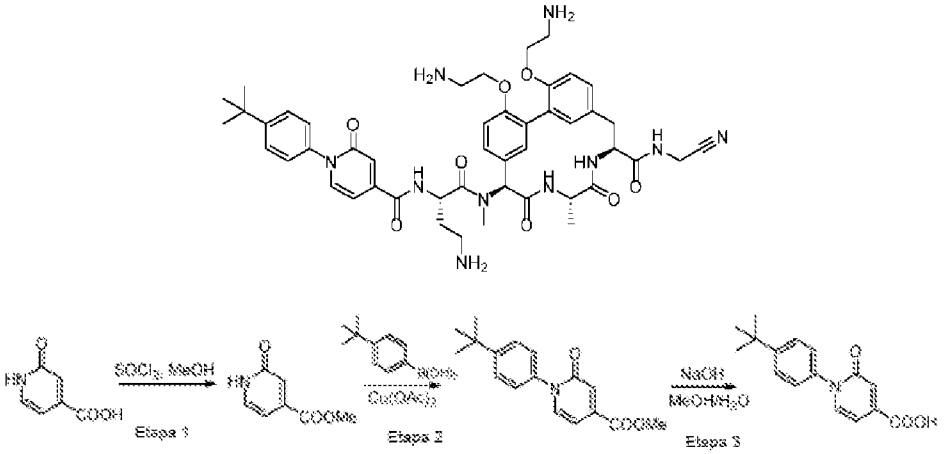
Los compuestos del título (sales de ácido fórmico) se prepararon en forma de sólidos de color blanco usando **101-K** y ácido 4-metil-2-(4-pentilfenil)oxazol-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G, con los dos epímeros separados en condiciones de HPLC aquiral.

Compuesto 381: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,738 min, $[M + H]^+$ = 893,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 3H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,17-5,11 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,26-3,04 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 6H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 382: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, $[M + H]^+$ = 893,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,28-5,22 (m, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H),

4,28-4,15 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,27-3,05 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,43-1,34 (m, 6H), 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 183: Síntesis del Compuesto 383



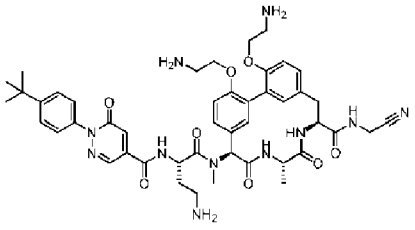
Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (1,5 g, 10,8 mmol) y SOCh (3,1 ml, 43,2 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (540 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (540 mg, 3,5 mmol), Cu(OAc)2 (128 mg, 0,71 mmol) y ácido (4-(*terc*-butil)fenil)borónico (816 mg, 4,6 mmol) en DCM (20 ml) y piridina (2 ml) se agitó a 25 °C durante 24 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM, para proporcionar 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (440 mg, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,863 min, $[M + H]^+$ = 285,9.

Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, como se describe en el Ejemplo H) a 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

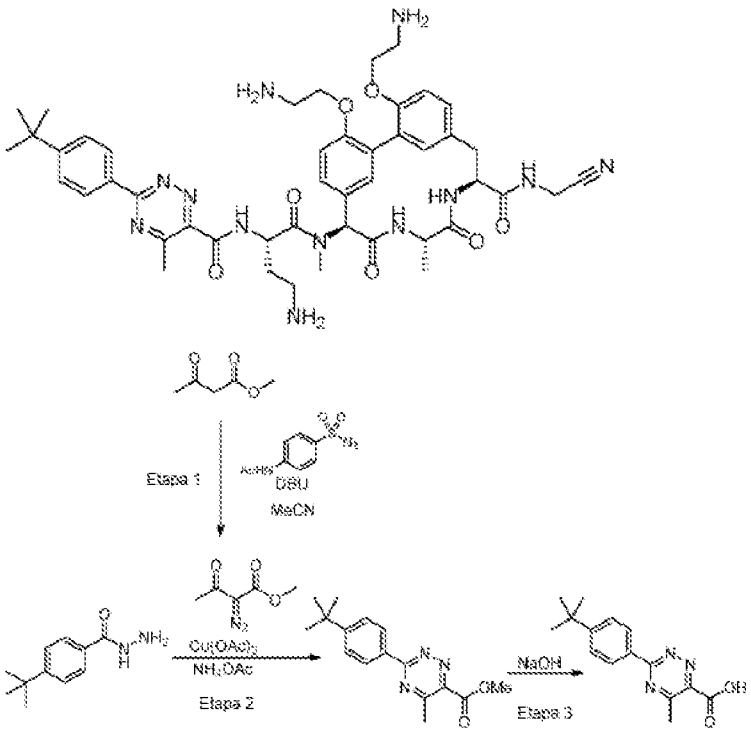
El Compuesto 383 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,676 min, $[M + H]^+$ = 891,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,99 (s a, 1H), 6,85 (s a, 2H), 6,68 (s a, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,37-4,18 (m, 6H), 3,29-3,08 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 2H), 1,38 (s a, 12H).

Ejemplo 184: Síntesis del Compuesto 384



El Compuesto 384 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 183. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,698 min, $[M + H]^+$ = 892,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,35-7,19 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (s a, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,25-3,09 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,40 (s a, 12H).

Ejemplo 185: Síntesis del Compuesto 385



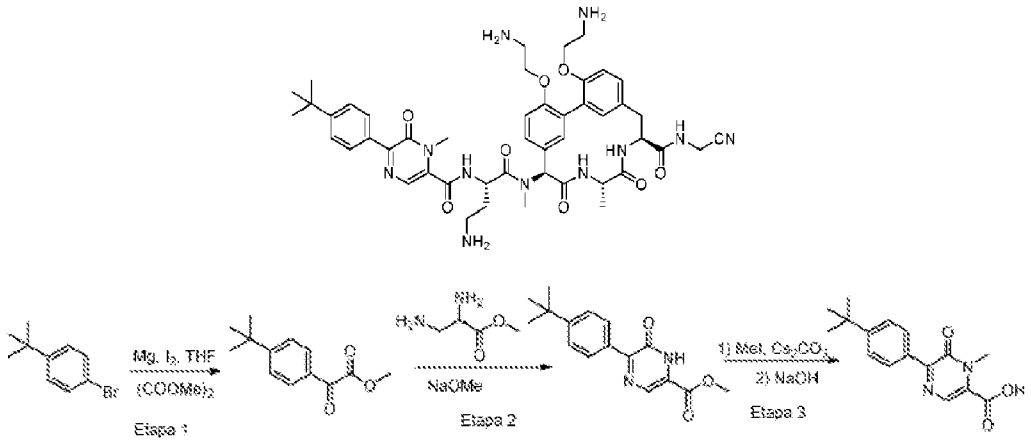
Etapa 1: A una solución de 3-oxobutanoato de metilo (5,0 g, 43 mmol) y DBU (9,8 g, 65 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió 4-acetamido bencenosulfonilazida (15,5 g, 65 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se repartió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 4% en éter de petróleo, para proporcionar 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo (2,4 g, 39 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Un tubo sellado que contenía 4-(*terc*-butil)benzohidrazida (425 mg, 2,2 mmol), $Cu(OAc)_2$ (128 mg, 0,70 mmol) y NH_4OAc (542 mg, 7,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se calentó con irradiación con microondas a 80 °C durante 10 min. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, se lavó con EtOAc al 50 % en éter de petróleo y se concentró. Se añadieron 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo (200 mg, 1,4 mmol) y AcOH (2 ml) al residuo y la mezcla resultante se calentó con irradiación con microondas a 110 °C durante 5 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió con EtOAc (50 ml), que se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 3-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-1,2,4 triazin-6-carboxilato de metilo (20 mg, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, descritas en el Ejemplo H) a 3-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-1,2,4-triazin-6-carboxilato de metilo para proporcionar ácido 3-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-1,2,4 triazin-6-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,875 min, $[M + H]^+$ = 271,9.

El Compuesto 385 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 3-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-1,2,4-triazin-6-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,720 min, $[M + H]^+$ = 891,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52-8,44 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 6H), 3,20-3,09 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 186: Síntesis del Compuesto 386



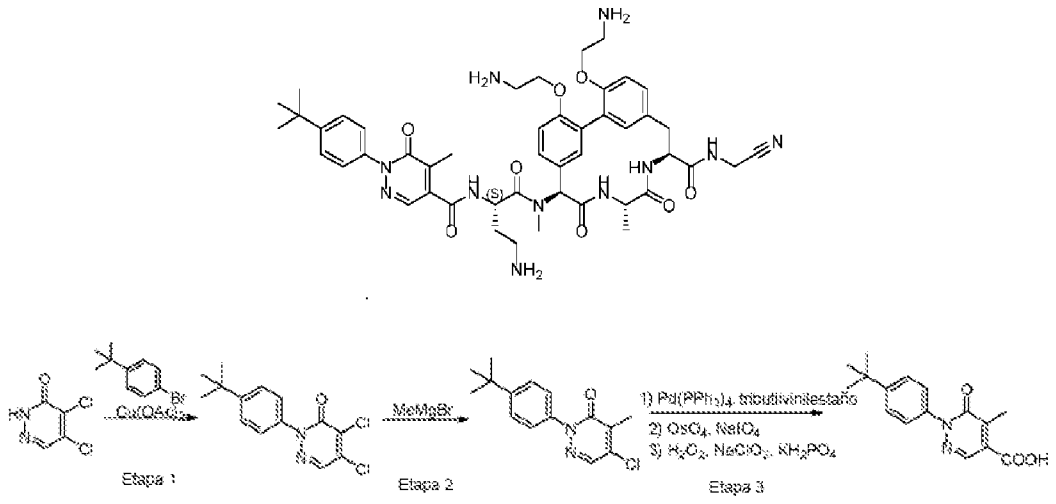
Etapa 1: A una solución de 1-bromo-4-(*terc*-butil)benceno (3,0 g, 14,1 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió Mg (741 mg, 28,2 mmol) y I_2 (357 mg, 1,41 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a 75 °C con agitación y después se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla anterior después se añadió gota a gota a una solución de oxalato de di-metilo en THF (20 ml) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h, después gradualmente se calentó hasta 20 °C con agitación y se agitó durante otras 12 h. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NH4Cl (20 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, a 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxoacetato de metilo (900 mg, 48 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-oxoacetato de metilo (900 mg, 4,1 mmol), 2,3-diaminopropanoato de metilo (1,45 g, 12,3 mmol) y NaOMe (1,1 g, 20,5 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 5-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (80 mg, 6,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 3: Partiendo de 5-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo, se siguieron condiciones típicas de alquilación (como se describen en el Ejemplo 21) e hidrólisis de ésteres (como se describen en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 5-(4-(*terc*-butil)fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

El Compuesto 386 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 5-(4-(terc-butil)fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-2-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,716 min, $[M + H]^+$ = 906,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,38-8,34 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 7H), 2,88 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 187: Síntesis del Compuesto 387



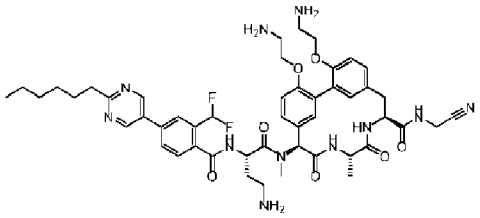
Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Chan-Lam (como se describe en el Ejemplo 183) a 4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: A una solución de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (1,0 g, 3,4 mmol) en THF (30 ml) se le añadió MeMgBr (3N en Et_2O, 9,0 ml) gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-cloro-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (350 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: Se preparó ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-cloro-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 173. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,886, $[M + H]^+$ = 286,9

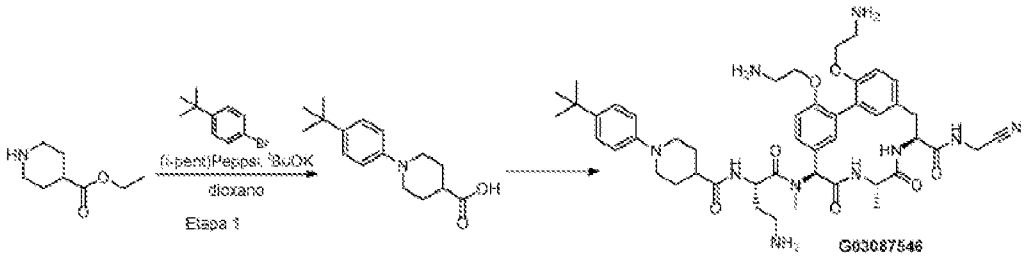
El Compuesto 387 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,695 min, $[M + H]^+$ = 906,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,78-4,74 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 188: Síntesis del Compuesto 388



El Compuesto 388 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo L y el Ejemplo 4. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,788 min, $[M + H]^+$ = 955,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,04 (s, 2H), 8,50 (s a, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,07 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 7H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 7H), 3,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 9H), 0,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 189: Síntesis del Compuesto 389

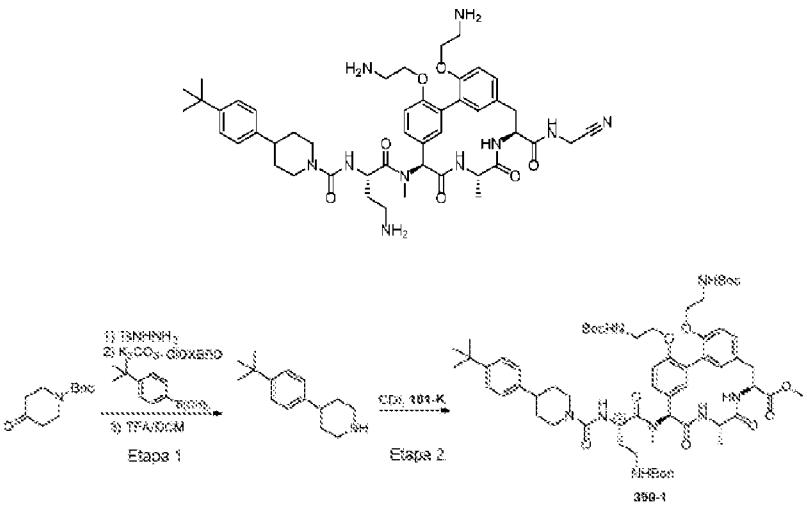


Etapa 1: Una mezcla de piperidin-4-carboxilato de etilo (200 mg, 1,27 mmol), 1-bromo-4-(*terc*-butil)benceno (407 mg, 1,91 mmol), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II) (50 mg, 0,06 mmol) y *t*-BuOK (357 mg, 3,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 17-47 % / ácido fórmico al 0,225 % en agua, para producir ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)piperidin-4-carboxílico (15 mg, 4,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,723 min, $[M + H]^+$ = 262,2.

El Compuesto 389 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 1-(4-(*terc*-butil)fenil)piperidin-4-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,643 min, $[M + H]^+$ = 881,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,37 (s a, 3H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,15-6,99 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 4,96-4,95 (m, 1H), 4,80-4,76

(m, 2H), 4,26-4,08 (m, 6H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 7H), 2,86-2,83 (m, 3H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,44-1,35 (m, 3H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 190: Síntesis del Compuesto 390

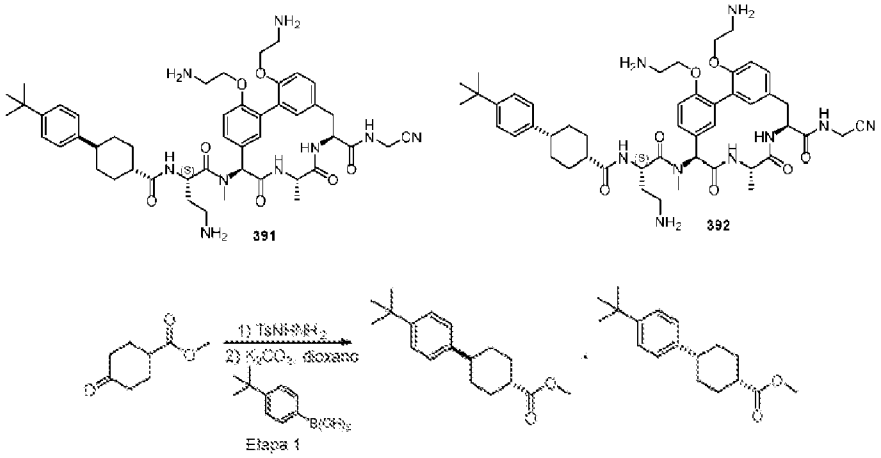


Etapa 1: Se preparó 4-(4-(*terc*-butil)fenil)piperidina en forma de un sólido de color blanco a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,731, $[M + H]^+$ = 218,2

Etapa 2: Una mezcla del Compuesto 101-K (100 mg, 0,11 mmol) y CDI (19 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h, seguido de la adición de 4-(4-(*terc*-butil)fenil)piperidina (47 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto 390-1 (50 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,061, $[M + H]^+$ = 1157,9

El Compuesto 390 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 390-1 utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,725 min, $[M + H]^+$ = 881,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,37-7,33 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 8H), 3,26-3,17 (m, 4H), 3,14-3,05 (m, 4H), 2,98-2,91 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 3H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplos 191 y 192: Síntesis de los compuestos 391 y 392



Etapa 1: Partiendo de 4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo, los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 se siguieron para proporcionar (*trans*)-4-(4-(*terc*-butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo y (*cis*)-4-(4-(*terc*-butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo después de separación por TLC preparativa.

(*trans*)-4-(4-(*terc*-Butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

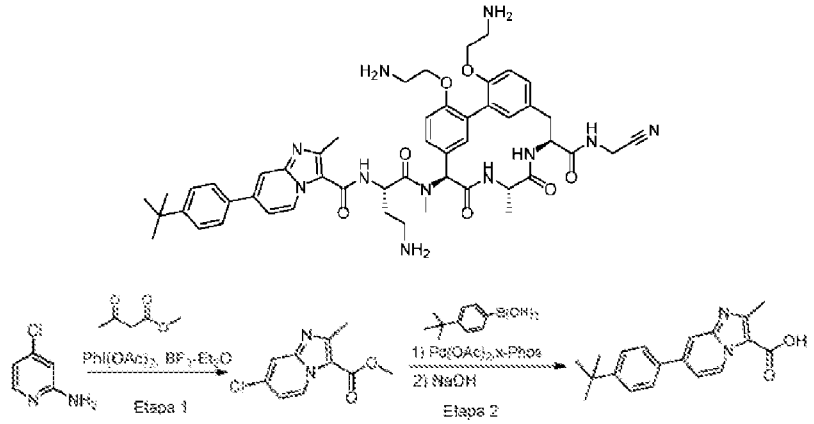
(*cis*)-4-(4-(*terc*-Butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s a, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

El Compuesto 391 (sal de ácido fórmico) y el Compuesto 392 (sal de ácido fórmico) se prepararon cada uno en forma de un sólido de color blanco a partir de **101-K** y (*trans*)-4-(4-(*terc*-butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo o (*cis*)-4-(4-(*terc*-butil)fenil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo, respectivamente, utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G.

Compuesto 391: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 880,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,32-7,28 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,90 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,33-4,12 (m, 6H), 3,26-2,96 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,54-2,35 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,73-1,49 (m, 5H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H).

Compuesto 392: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,738 min, $[M + H]^+$ = 880,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 6H), 3,30-3,09 (m, 6H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 5H), 1,76-1,73 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H).

Ejemplo 193: Síntesis del Compuesto 393

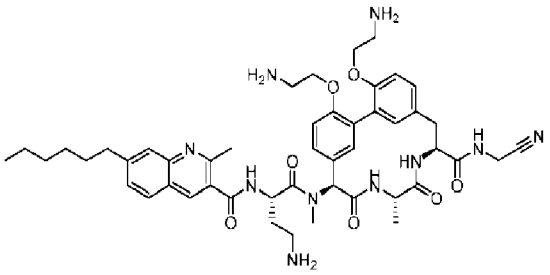


Etapa 1: Una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (500 mg, 3,9 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (542 mg, 4,7 mmol), $PhI(OAc)_2$ (1,5 g, 4,7 mmol) y $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,1 ml, 0,78 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C durante 24 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20% en éter de petróleo, para proporcionar 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (280 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,69 (s, 1H).

Etapa 2: Partiendo de 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo, se siguieron condiciones típicas de Suzuki e hidrólisis de ésteres, análogas a las descritas en el Ejemplo H, para proporcionar ácido 7-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,786, $[M + H]^+$ = 308,9

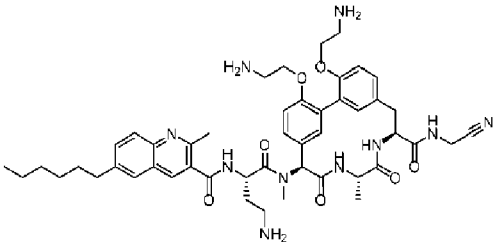
El Compuesto 393 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 7-(4-(terc-butil)fenil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,704 min, $[M + H]^+$ = 928,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 6H), 3,34-3,10 (m, 8H), 2,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,36 (s a, 12H).

Ejemplo 194: Síntesis del Compuesto 394



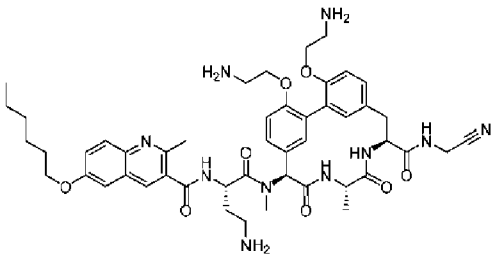
El Compuesto 394 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,692 min, $[M + H]^+$ = 891,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,31-4,14 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,27-3,08 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,51-1,26 (m, 9H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

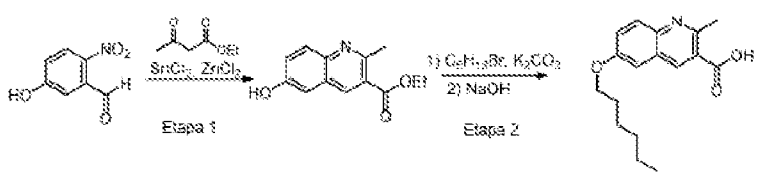
Ejemplo 195: Síntesis del Compuesto 395



El Compuesto 395 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo H. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,693 min, $[M + H]^+$ = 891,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d$_4$) δ 8,49 (s a, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,35-4,21 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 9H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 196: Síntesis del Compuesto 396



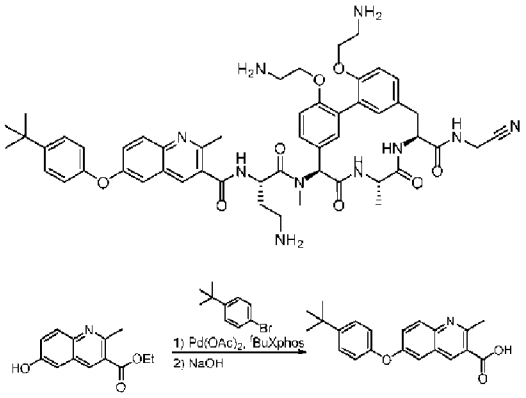


Etapa 1: Una mezcla de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (1,5 g, 9,0 mmol), acetoacetato de etilo (1,17 g, 9,0 mmol), $ZnCl_2$ (6,1 g, 45 mmol) y SnCh (8,5 g, 45 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM, para proporcionar 6-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d*4) 9,44 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,53 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Partiendo de 6-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo, se siguieron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, descrita en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 6-(hexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,798 min, $[M + H]^+$ = 287,9.

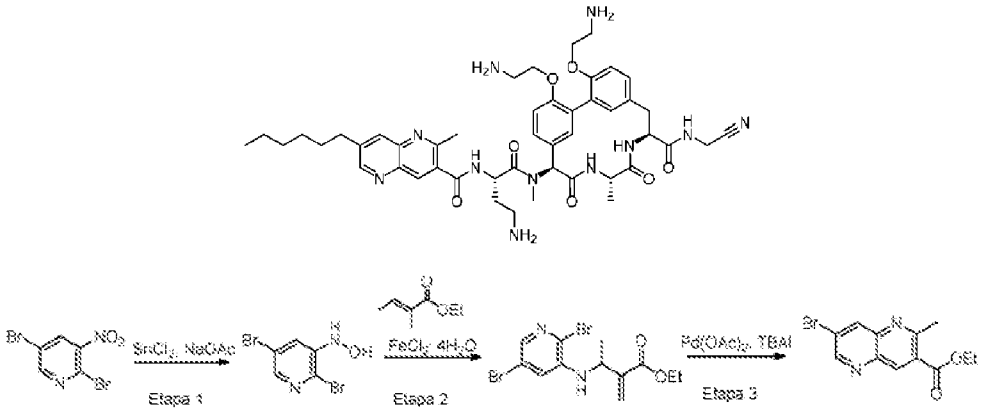
El Compuesto 396 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(hexiloxi)-2-metilquinolin-3-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 907,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 6H), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 7H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 197: Síntesis del Compuesto 397



El Compuesto 397 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 6-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 396) utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 174. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,733 min, $[M + H]^+$ = 955,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 6H), 3,29-3,10 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 198: Síntesis del Compuesto 398



Etapa 1: Una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (3,0 g, 10,6 mmol), SnCh (10,1 g, 53,2 mmol) y acetato de sodio (8,7 g, 106 mmol) en MeOH/THF (130 ml, v/v = 2/1) se agitó a 0 °C durante 5 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar N-(2,5-dibromopiridin-3-il)hidroxilamina (2,7 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

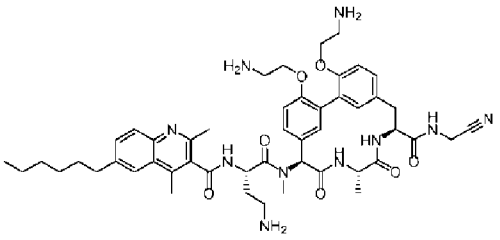
Etapa 2: Una mezcla de *N*-(2,5-dibromopiridin-3-il)hidroxilamina (3,6 g, 13,4 mmol), (E)-2-metilbut-2-enoato de etilo (5,2 g, 40,2 mmol) y $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (0,27 g, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo

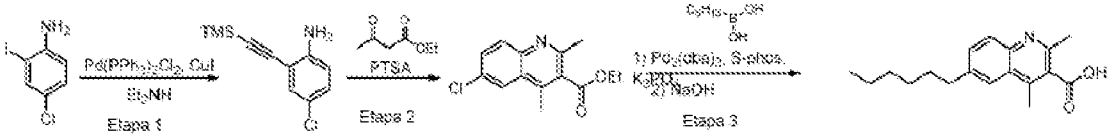
con EtOAc al 0-10% en éter de petróleo, para proporcionar 3-((2,5-dibromopiridin-3-il)amino)-2-metilenobutanoato de etilo (800 mg, 16 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 3: Una mezcla de 3-((2,5-dibromopiridin-3-il)amino)-2-metilenobutanoato de etilo (800 mg, 2,1 mmol), yoduro de tetra-butil amonio (782 mg, 2,1 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (48 mg, 0,21 mmol) en DMF (10 ml), se agitó a 90 °C durante 72 h en atmósfera de N_2. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 7-bromo-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 398 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 7-bromo-2-metil-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 194. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,710 min, $[M + H]^+$ = 892,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,85 (s, 1H), 8,50 (s a, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,32-7,01 (m, 4H), 6,81 (s a, 1H), 6,53 (s a, 2H), 5,25-5,19 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,39-4,20 (m, 6H), 3,30-3,06 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 9H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 199: Síntesis del Compuesto 399





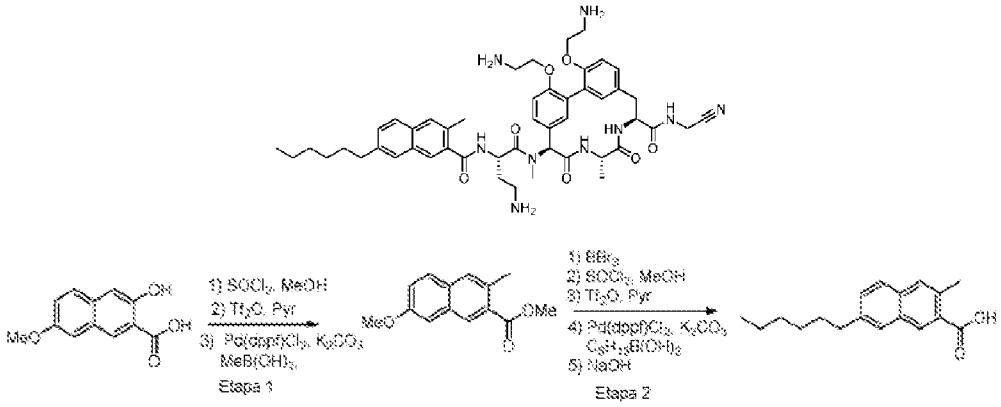
Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de Sonogoshira, como se describen en el Ejemplo K, a 4-cloro-2-yodoanilina para proporcionar 4-cloro-2-((trimetilsilil)etinil)anilina en forma de un aceite de color pardo.

Etapa 2: Una mezcla de 4-cloro-2-((trimetilsilil)etinil)anilina (420 mg, 1,9 mmol), acetoacetato de etilo (0,36 ml, 2,8 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (357 mg, 1,9 mmol) en EtOH (16 ml) se agitó a 85 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió con EtOAc (20 ml), que se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (20 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar 6-cloro-2,4-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo (90 mg, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,50 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: Partiendo de 6-cloro-2,4-dimetilquinolin-3-carboxilato de etilo, se siguieron condiciones típicas de Suzuki (acoplamiento de $Pd_2(dba)_3$/S-phos e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describe en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 6-hexil-2,4-dimetilquinolin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,659 min, $[M + H]^+$ = 285,9

El Compuesto 399 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-hexil-2,4-dimetilquinolin-3-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,707 min, $[M + H]^+$ = 905,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 6H), 3,19-3,11 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 200: Síntesis del Compuesto 400

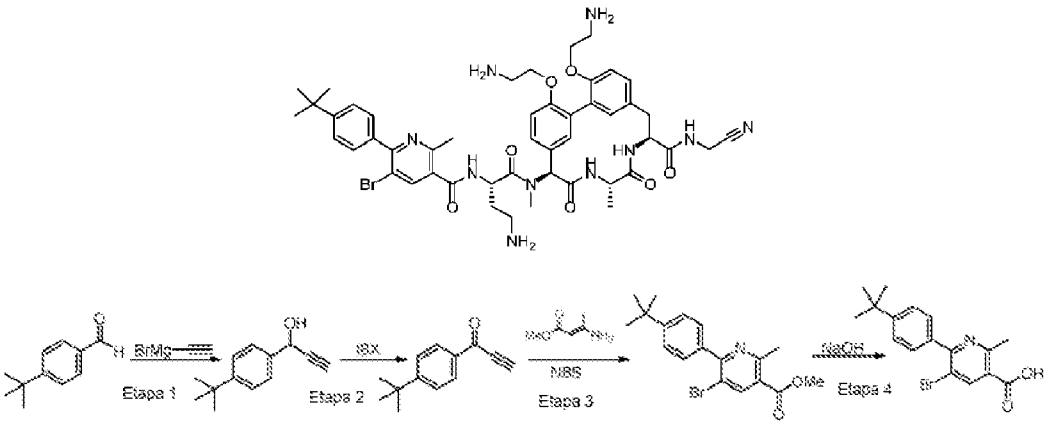


Etapa 1: Partiendo de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-2-naftoico, se siguieron condiciones típicas de formación de ésteres metílicos (descritas en el Ejemplo M), triflación, Suzuki (descritas en el Ejemplo 10) para proporcionar 7-metoxi-3-metil-2-naftoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,813 min, $[M + H]^+$ = 230,9.

Etapa 2: Partiendo de 7-metoxi-3-metil-2-naftoato de metilo, se siguieron condiciones de desmetilación, formación de ésteres metílicos (como se describen en el Ejemplo M), triflación y acoplamiento de Suzuki (como se describen en el Ejemplo 10) e hidrólisis de ésteres (como se describen en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 7-hexil-3-metil-2-naftoico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,944 min, $[M + H]^+$ = 270,9.

El Compuesto 400 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y ácido 7-hexil-3-metil-2-naftoico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,693 min, $[M + H]^+$ = 890,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 11H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 201: Síntesis del Compuesto 401



Etapa 1: A una solución de 4-(*terc*-butil)benzaldehído (5,0 g, 30,8 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de etinil magnesio (0,5 N en THF, 92,5 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para proporcionar 1-(4-(*terc*-butil)fenil)prop-2-in-1-ol (4,5 g, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Una mezcla de 1-(4-(*terc*-butil)fenil)prop-2-in-1-ol (4,5 g, 24 mmol), ácido 2-yodoxibenzoico (20 g, 72 mmol) en EtOAc (50 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de la filtración, el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 1-(4-(*terc*-butil)fenil)prop-2-in-1-ona (4,2 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

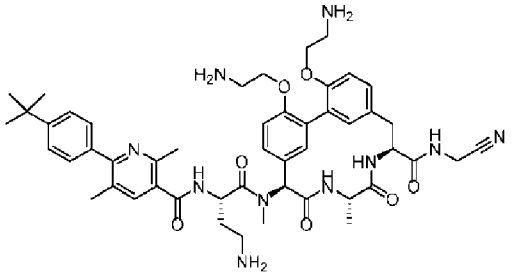
Etapa 3: Una mezcla de 1-(4-(*terc*-butil)fenil)prop-2-in-1-ona (3,9 g, 20,8 mmol) y (*E*)-3-aminobut-2-enoato de metilo (2,0 g, 17,4 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 50 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió *N*-

bromosuccinimida (3,7 g, 20,8 mmol) a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de disolvente: acetonitrilo al 45-95 %/(ácido fórmico al 0,225 %)-agua) para proporcionar 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (3,2 g, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,945 min, $[M + H]^+$ = 361,9.

Etapa 4: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres, como se describen en el Ejemplo H, a 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotínico en forma de un sólido de color amarillo.

El Compuesto 401 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,743 min, $[M + H]^+$ = 967,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

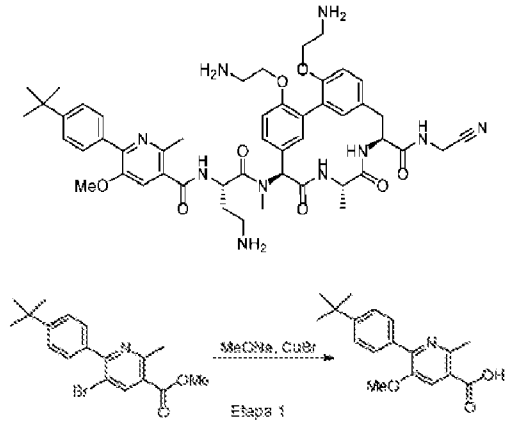
Ejemplo 202: Síntesis del Compuesto 402



Etapa 1: Partiendo de 5-bromo-6-(4-(terc-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 201), se siguieron condiciones típicas de Suzuki e hidrólisis de ésteres (como se describen en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2,5-dimetilnicotínico en forma de un sólido de color amarillo.

El Compuesto 402 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2,5-dimetilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,688 min, $[M + H]^+$ = 903,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 7H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 203: Síntesis del Compuesto 403

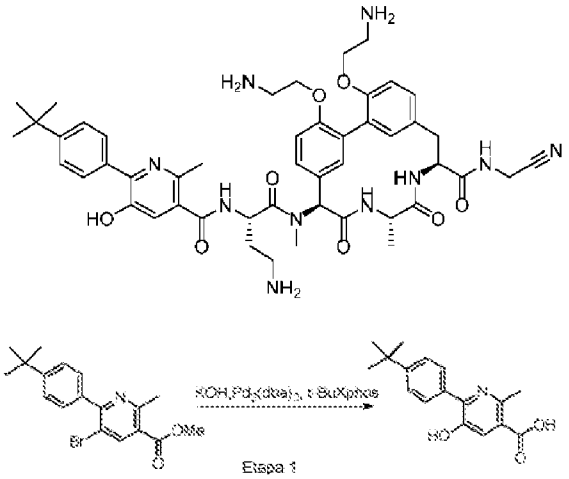


Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 402) (400 mg, 1,1 mmol), NaOMe (90 mg, 1,7 mmol) y CuBr (16 mg, 0,11 mmol) en NMP/MeOH (9 ml, v/v = 8/1) se agitó a 110 °C durante 20 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 50-75 % / ácido fórmico al 0,2 % en agua) para proporcionar ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-

metoxi-2-metilnicotínico (22 mg, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,833 min, $[M + H]^+$ = 300,2.

El Compuesto 403 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-metoxi-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,710 min, $[M + H]^+$ = 919,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 7H), 2,96 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,35-2,14 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

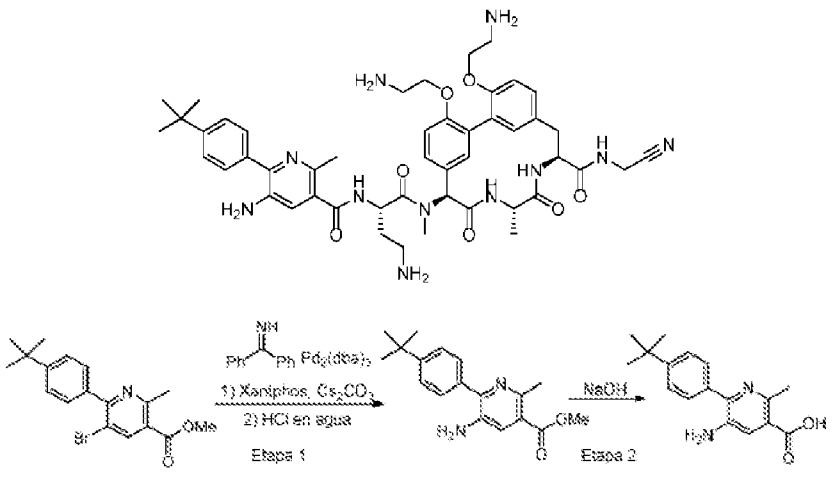
Ejemplo 204: Síntesis del Compuesto 404



Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 402) (120 mg, 0,33 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,1 mg, 0,99 mmol), t-BuXphos (11 mg, 0,03 mmol) y KOH (56 mg, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (8 ml, v/v = 4/1) se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 25-55% / ácido fórmico al 0,2 % en agua) para proporcionar ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-hidroxi-2-metilnicotínico (10 mg, 11% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,634 min, $[M + H]^+$ = 286,4.

El Compuesto 404 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-hidroxi-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,692 min, $[M + H]^+$ = 905,9; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,16-5,14 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 6H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 205: Síntesis del Compuesto 405

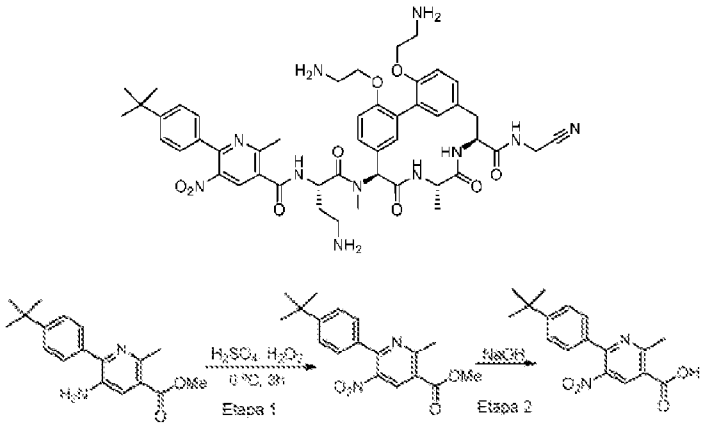


Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 402) (200 mg, 0,53 mmol), benzofenona imina (145 mg, 0,80 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (49 mg, 0,05 mmol), Xantphos (62 mg, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (346 mg, 1,06 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 20 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,5). Al material aislado anterior se le añadió solución de HCl (2 N, 3 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (100 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,757 min, $[M + H]^+$ = 298,9.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) a 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotínico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 405 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,650 min, $[M + H]^+$ = 904,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 2H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,40-4,05 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 206: Síntesis del Compuesto 406

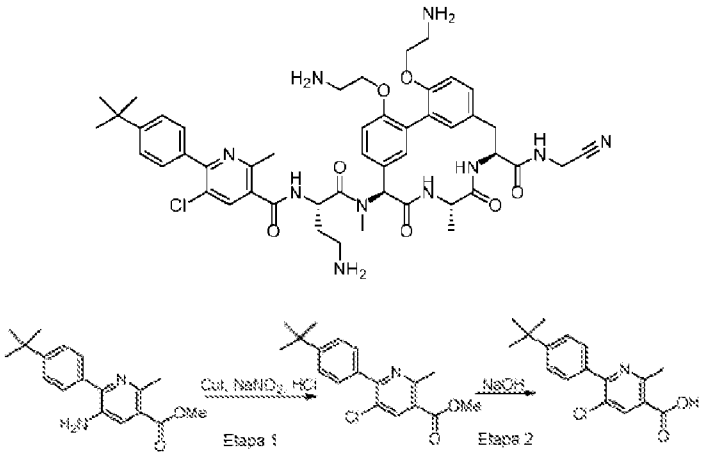


Etapa 1: Una mezcla de 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 205, 200 mg, 0,67 mmol) en H_2SO_4 acuoso al 98 % y HzOz acuoso al 50 % (4 ml, v/v = 1/1) se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de Na_2CO_3 hasta pH = 7, y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 10 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,5) para proporcionar 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-nitronicotinato de metilo (60 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,010 min, $[M + H]^+$ = 329,1.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-nitronicotinato de metilo para proporcionar ácido *6-(4-(terc*-butil)fenil)-2-metil-5-nitronicotínico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 406 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-nitronicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 934,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,40-4,05 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 207: Síntesis del Compuesto 407

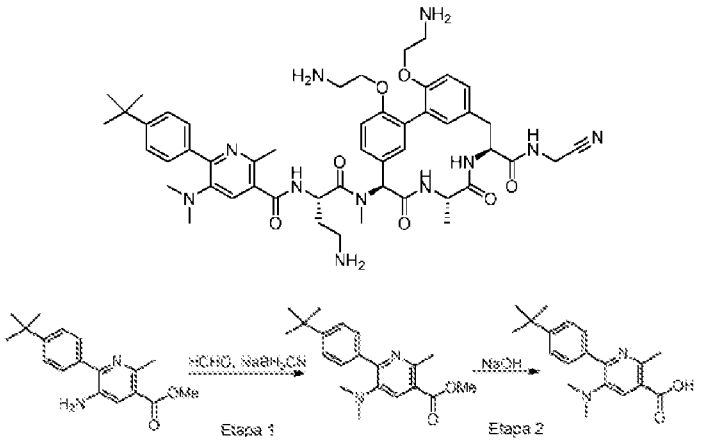


Etapa 1: A una solución de 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato metilo (descrito en el Ejemplo 205, 200 mg, 0,67 mmol) en HCl 6M acuoso (6 ml) se le añadió una solución de $NaNO_2$ (139 mg, 2,0 mmol) en H_2O (2 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h, seguido de la adición de CuCl (398 mg, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con H_2O (20 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-cloro-2-metilnicotinato de metilo (50 mg, 24 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,060 min, $[M + H]^+$ = 317,9.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 6-(4-(terc-butil)fenil)-5-cloro-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-cloro-2-metilnicotínico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 407 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-cloro-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 923,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,44 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,10 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 7H), 3,30-3,05 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 208: Síntesis del Compuesto 408



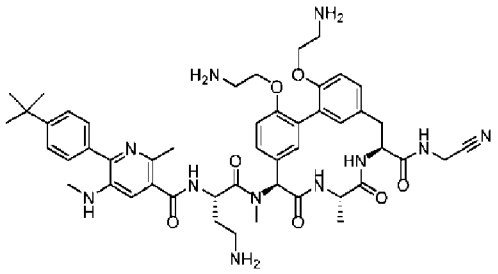
Etapa 1: Una mezcla de 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 205, 50 mg, 0,17 mmol), $NaBH_3CN$ (53 mg, 0,84 mmol) y paraformaldehído (50 mg, 1,7 mmol) en ácido acético (3 ml) se agitó a 20 °C durante 10 h. La reacción se interrumpió con Na_2CO_3 acuoso saturado para ajustar el pH a 8, y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 20 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,5) para proporcionar 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-(dimetilamino)-2-metilnicotinato de metilo (50 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

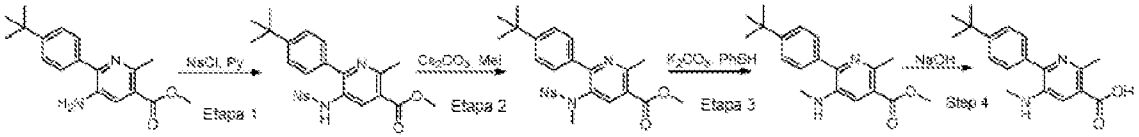
Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo

H) a 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-(dimetilamino)-2-metilnicotinato de metilo para proporcionar ácido *6-(4-(terc*-butil)fenil)-5-(dimetilamino)-2-metilnicotínico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,787 min, $[M + H]^+$ = 313,4.

El Compuesto 408 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-5-(dimetilamino)-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711 min, $[M + H]^+$ = 932,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,30-4,15 (m, 6H), 3,36-3,10 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 209: Síntesis del Compuesto 409





Etapa 1: A una solución de 5-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metilnicotinato de metilo (descrito en el Ejemplo 205, 50 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) y piridina (0,5 ml) se le añadió cloruro de 2-nitro bencenosulfonilo (111 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 20 % en éter de petróleo, $_fR$ = 0,5) para proporcionar 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-((4-nitrofenil)sulfonamido)nicotinato de metilo (50 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,963 min, $[M + H]^+$ = 484,1.

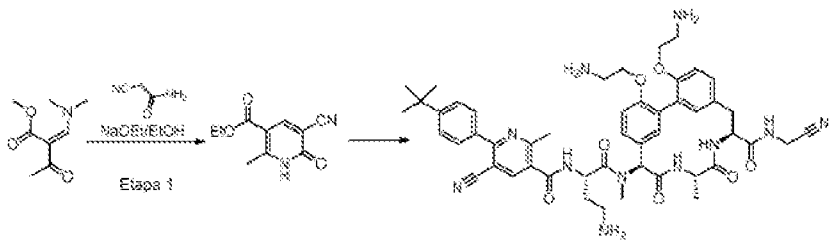
Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21) a 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-((4-nitrofenil)sulfonamido)nicotinato de metilo para proporcionar *6-(4-(terc*-butil)fenil)-2-metil-5-((N-metil-4-nitrofenil)sulfonamido)nicotinato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Una mezcla de 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-((N-metil-4-nitrofenil)sulfonamido)nicotinato de metilo (50 mg, 0,10 mmol) y K_2CO_3 (70 mg, 0,50 mmol) en DMF (3 ml) y tiofenol (4,2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y salmuera (30 ml cada uno); la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30% en éter de petróleo, para proporcionar 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-(metilamino)nicotinato de metilo (25 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,688 min, $[M + H]^+$ = 313,4.

Etapa 4: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-(metilamino)nicotinato de metilo para proporcionar ácido *6-(4-(terc*-butil)fenil)-2-metil-5-(metilamino)nicotínico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 409 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 6-(4-(*terc*-butil)fenil)-2-metil-5-(metilamino)nicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,650 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,16 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 7H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

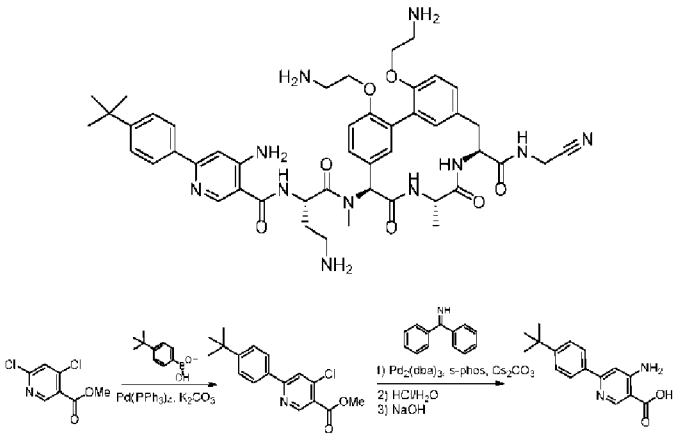
Ejemplo 210: Síntesis del Compuesto 410



Etapa 1: Una mezcla de (*Z*)-2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de metilo de metilo (6,7 g, 36 mmol), 2-cianoacetamida (2,98 g, 35 mmol), ácido acético (5,3 g, 88 mmol) y etóxido de sodio (1,24 g, 3,8 mmol) en EtOH (60 ml) se agitó a 15 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y se añadió HCl acuoso 1 N (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con H_2O y solución saturada de $NaHCO_3$ y se secó en un horno para producir 5-ciano-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,614 min, $[M + H]^+$ = 206,8.

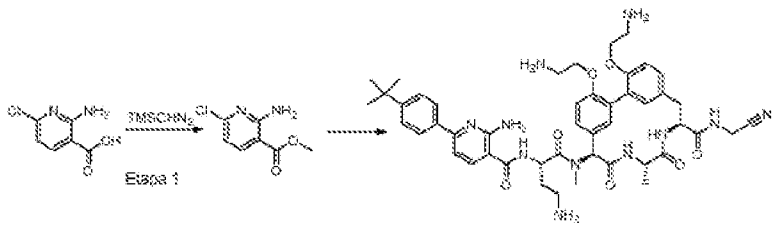
El Compuesto 410 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 5-ciano-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,605 min, $[M + H]^+$ = 914,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 7H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 211: Síntesis del Compuesto 411



Se preparó ácido 4-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)nicotínico en forma de un sólido de color blanco a partir de 4,6-dicloronicotinato de metilo utilizando el procedimiento típico de Suzuki (como se describe en el Ejemplo H) y los métodos descritos en el Ejemplo 205. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,744 min, $[M + H]^+$ = 270,9. El Compuesto 411 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)nicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,570 min, $[M + H]^+$ = 890,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58 (s a, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,05 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 7H), 3,25-3,05 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 212: Síntesis del Compuesto 412

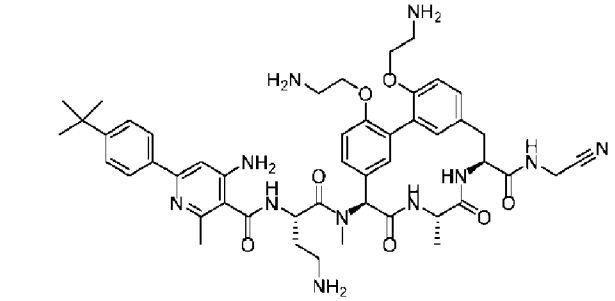


Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-6-cloronicotínico (150 mg, 0,87 mmol) y $TMSCHN_2$ (solución 2N en hexano,

0,87 ml) en tolueno (10 ml) y metanol (2,5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera (50 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-amino-6-cloronicotinato de metilo (156 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

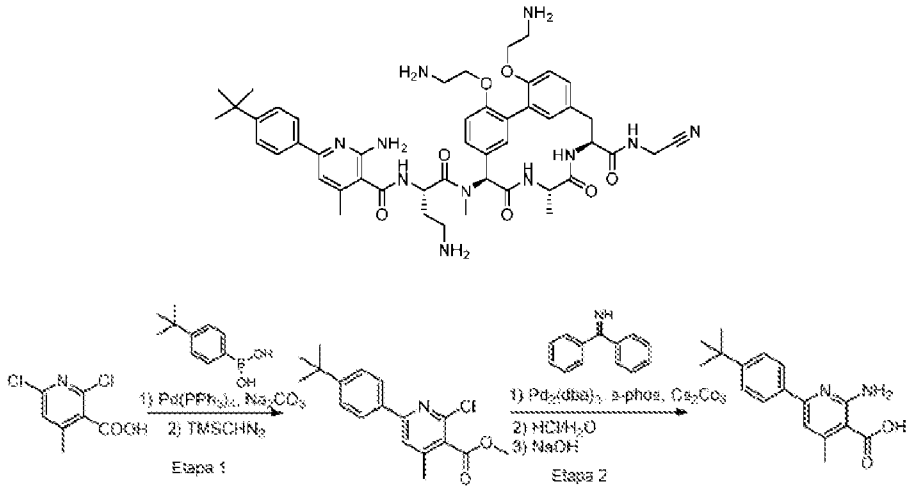
El Compuesto 412 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-amino-6-cloronicotinato de metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,689 min, $[M + H]^+$ = 890,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 6H), 3,37-3,36 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 7H), 2,89 (s, 3H), 2,34-2,16 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 213: Síntesis del Compuesto 413



El Compuesto 413 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 211. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,658 min, $[M + H]^+$ = 904,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (s a, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,28-3,08 (m, 8H), 2,98 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 214: Síntesis del Compuesto 414

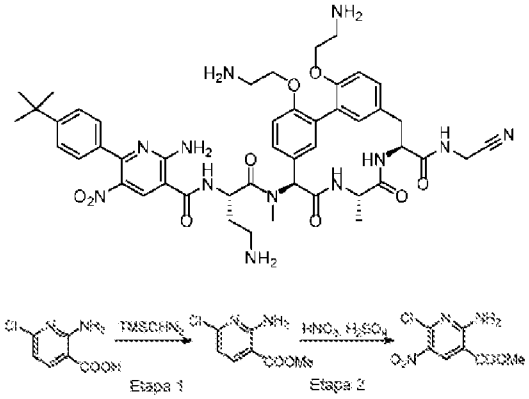


Etapas 1-1: Se preparó ácido 2-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metilnicotínico en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,6-dicloro-4-metilnicotínico utilizando procedimientos de Suzuki típicos (como se describe en el Ejemplo H) y los métodos descritos en los Ejemplos 212 y 205. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,665 min, $[M + H]^+$ = 284,9.

El Compuesto 414 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-**

K y ácido 2-amino-6-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,669 min, $[M + H]^+$ = 904,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,31 (s a, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 3H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,85 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,5H), 6,55 (s, 0,5H), 6,48 (s, 0,5H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,33-4,16 (m, 6H), 3,30-2,95 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 215: Síntesis del Compuesto 415

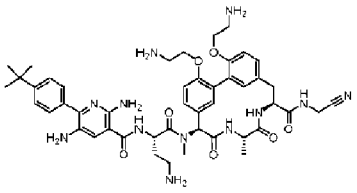


Etapa 1: Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 212, Etapa 1, se convirtió ácido 2-amino-6-cloronicotínico en 2-amino-6-cloronicotinato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una mezcla de 2-amino-6-cloronicotinato de metilo (300 mg, 1,6 mmol) y HNO_3 (80 µl, 1,9 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para proporcionar 2-amino-6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (150 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 232,0.

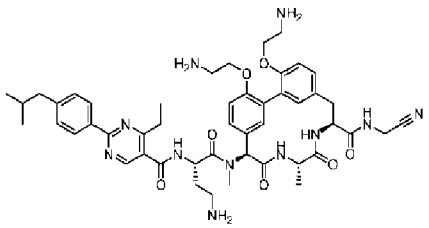
El Compuesto 415 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y 2-amino-6-cloro-5-nitronicotinato de metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 158. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,728 min, $[M + H]^+$ = 935,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,47 (s a, 2H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,17 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,39 (s a, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 6H), 3,28-3,10 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 216: Síntesis del Compuesto 416



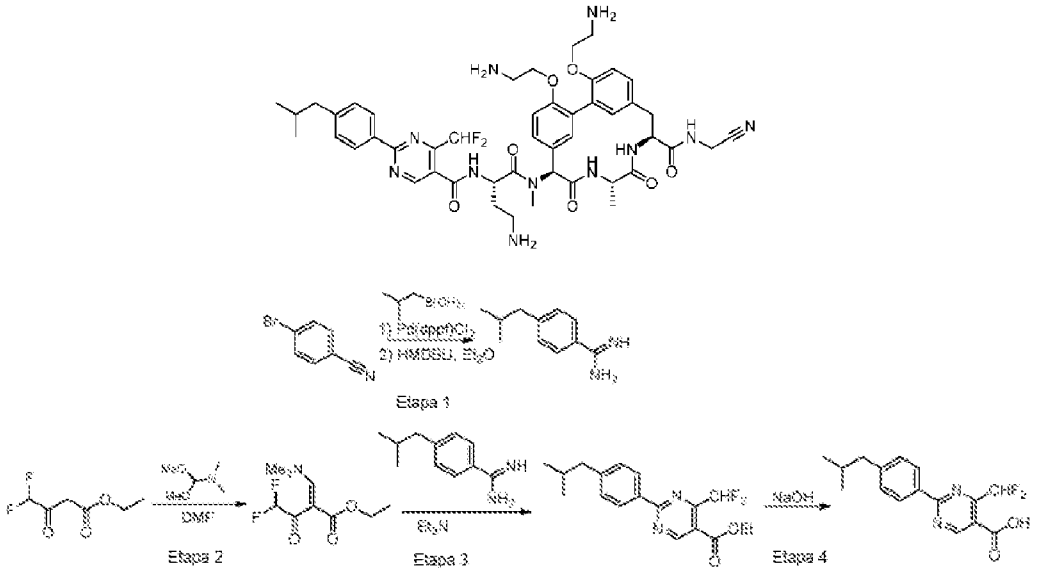
El Compuesto 416 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 215. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,653 min, $[M + H]^+$ = 905,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,40 (s a, 2H), 7,55-7,47 (m, 5H), 7,32-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,47 (s a, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 4,35-4,14 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,23-3,00 (m, 7H), 2,91 (s, 3H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 217: Síntesis del Compuesto 417



El Compuesto 417 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 26. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,749 min, $[M + H]^+$ = 904,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,19-5,16 (m,1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 6H), 3,26-2,95 (m, 13H), 2,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 6H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 218: Síntesis del Compuesto 418



Etapa 1: Partiendo de 4-bromobenzonitrilo, se siguieron condiciones típicas de Suzuki y de formación de amidina, análogas a las descritas en el Ejemplo 35, para proporcionar 4-isobutilbenzoimidamida en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,563 min, $[M + H]^+$ = 177,0.

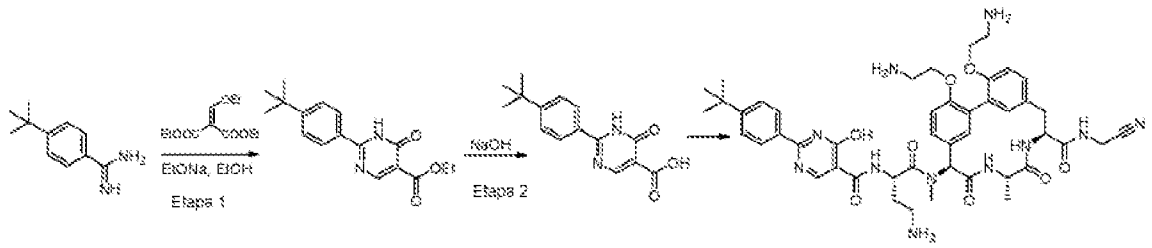
Etapa 2: Se preparó (*E*)-2-((dimetilamino)metilen)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 26.

Etapa 3: Una mezcla de (*E*)-2-((dimetilamino)metilen)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (400 mg, 1,8 mmol), 4-isobutilbenzoimidamida (478 mg, 2,7 mmol) y trietilamina (505 µl, 3,6 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-2% en éter de petróleo, para proporcionar 4-(difluorometil)-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,36 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 54 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,47 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Etapa 4: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, como se describen en el Ejemplo H) a 4-(difluorometil)-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 4-(difluorometil)-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 418 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 4-(difluorometil)-2-(4-isobutilfenil)pirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,762 min, $[M + H]^+$ = 926,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,09 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 7H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 2,34-2,18 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 219: Síntesis del Compuesto 419

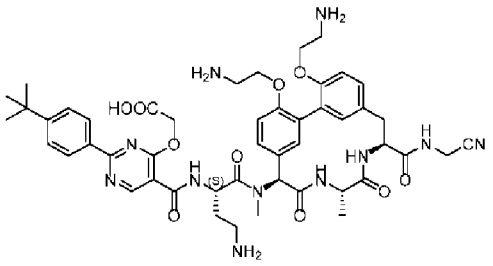


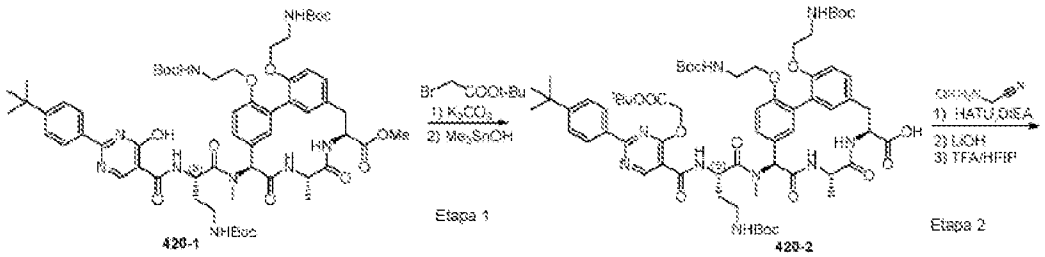
Etapa 1: Una mezcla de 4-(*terc*-butil)benzoimidamida (4,0 g, 22,7 mmol), 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (4,9 g, 22,7 mmol) y etóxido de sodio (1,7 g, 25,0 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40% en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (800 mg, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,749 min, $[M + H]^+$ = 300,9.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 2-(4-(terc-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 419 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,693 min, $[M + H]^+$ = 892,9; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 7H), 2,86 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 220: Síntesis del Compuesto 420

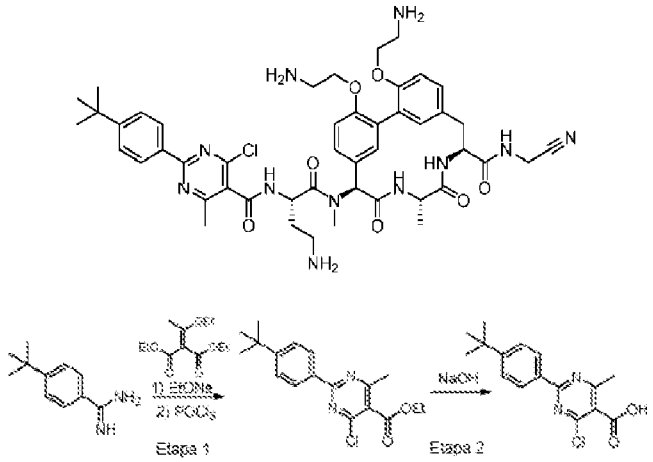




Etapa 1: Partiendo del compuesto 420-1 (preparado como se describe en el Ejemplo 219), se siguieron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21) e hidrólisis de ésteres metílicos Me_3SnOH (como se describe en el Ejemplo N) para proporcionar el compuesto 420-2 en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Partiendo del compuesto 420-2, se siguieron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA), hidrólisis de ésteres (LiOH, THF/H_2O) y eliminación de Boc (TFA/HFIP), como se describen en el Ejemplo G, para proporcionar el Compuesto 420 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,722, $[M + H]^+$ = 950,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,43 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 4H), 4,35-4,16 (m, 6H), 3,29-3,08 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 221: Síntesis del Compuesto 421

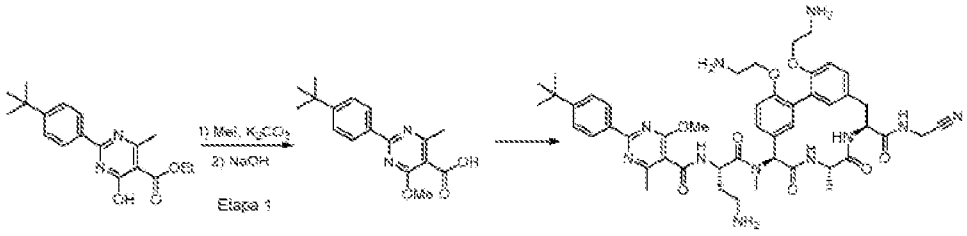


Etapa 1: Se preparó 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo utilizando condiciones típicas de cloración ($POCl_3$) (como se describen en el Ejemplo 53) y los métodos descritos en el Ejemplo 219. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,110 min, $[M + H]^+$ = 332,9.

Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,30 mmol) y NaOH (60 mg, 1,5 mmol) en THF/H_2O (15 ml, v/v = 2/1) se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se ajustó a pH = 4 usando $KHSO_4$ acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 50-80 % / HCl al 0,05 % en agua) para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxílico (60 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,965 min, $[M + H]^+$ = 304,9.

El Compuesto 421 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,727 min, $[M + H]^+$ = 924,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 6H), 3,25-3,10 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

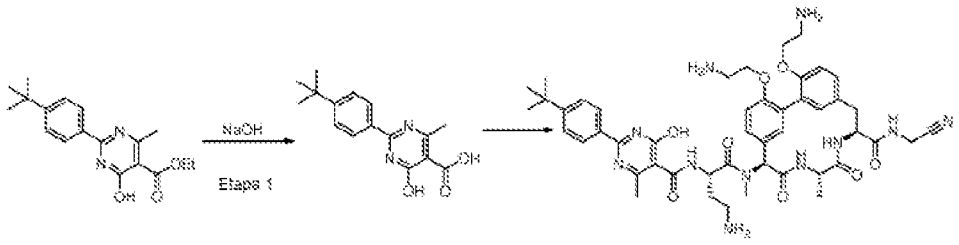
Ejemplo 222: Síntesis del Compuesto 422



Etapa 1: Partiendo de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 221), se siguieron condiciones típicas de alquilación (como se describe en el Ejemplo 21) e hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metoxi-6-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,815 min, $[M + H]^+$ = 300,9.

El Compuesto 422 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metoxi-6-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,727 min, $[M + H]^+$ = 920,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 4,11 (s, 3H), 3,25-3,09 (m, 8H), 2,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

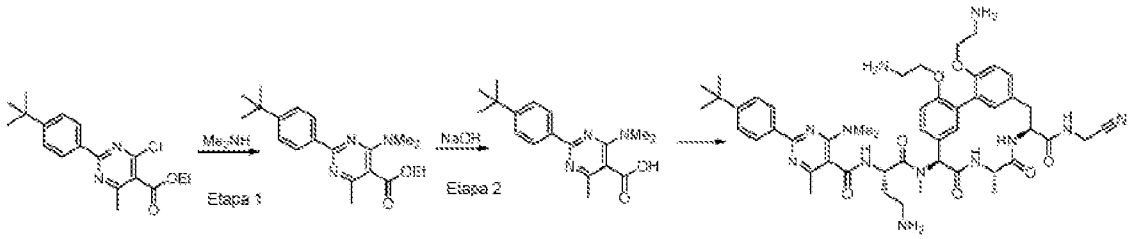
Ejemplo 223: Síntesis del Compuesto 423



Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 221) para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,788 min, $[M + H]^+$ = 286,9.

El Compuesto 423 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 906,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,44 (s a, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 7H), 3,25-3,05 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 224: Síntesis del Compuesto 424

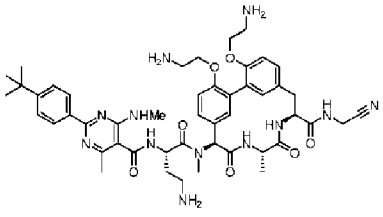


Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(terc-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 221, 40 mg, 0,12 mmol), Me_2NH (33 mg, al 33 % p/p en HzO, 0,24 mmol) y DIEA (31 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (20 ml), que se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 30 % en éter de petróleo, fR =0,5) para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (30 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,811 min, $[M + H]^+$ = 342,0.

Etapa 2: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, como se describen en el Ejemplo H) a 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,769 min, $[M + H]^+$ = 313,9.

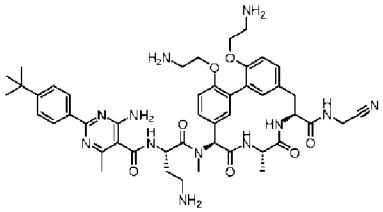
El Compuesto 424 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 933,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,07 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,24 (s, 6H), 3,23-3,13 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 225: Síntesis del Compuesto 425



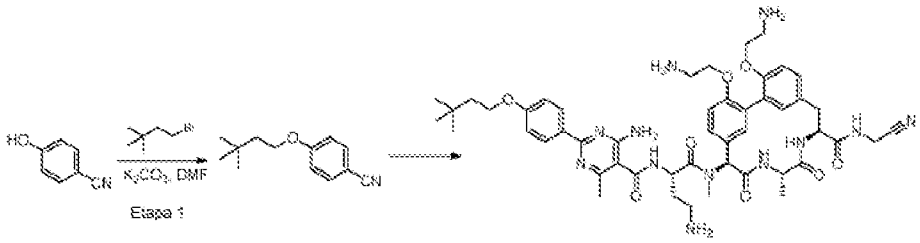
El Compuesto 425 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 224. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,690 min, $[M + H]^+$ = 919,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 6H), 3,30-3,05 (m, 11H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,05 (m, 2H), 1,37 (s a, 12H).

Ejemplo 226: Síntesis del Compuesto 426



El Compuesto 226 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando los métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 224. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,660 min, $[M + H]^+$ = 905,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

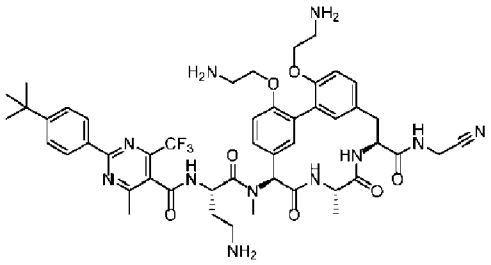
Ejemplo 227: Síntesis del Compuesto 427

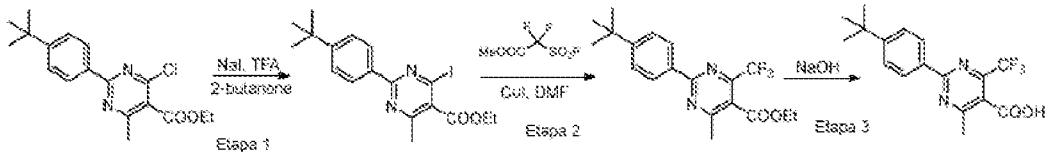


Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de alquilación (como se describen en el Ejemplo 21) a 4-hidroxibenzonitrilo para proporcionar 4-(3,3-dimetilbutoxi)benzonitrilo en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,99 (s, 3H).

El Compuesto 427 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-K y 4-(3,3-dimetilbutoxi)benzonitrilo utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 35, 221 y 226. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,711 min, $[M + H]^+$ = 949,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,51 (s a, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 6H), 4,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28-3,24 (m, 4H), 3,17-3,00 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,75 (t, *J* = *7,2* Hz, 2H), 1,47-1,32 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 228: Síntesis del Compuesto 428





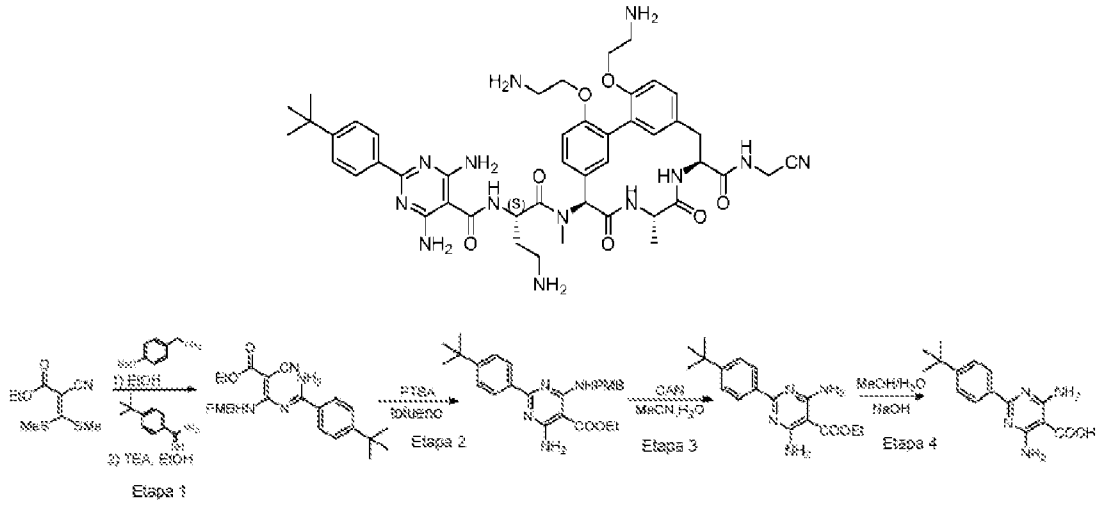
Etapa 1: Una mezcla de 2-(4-(terc-butil)fenil)-4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (descrito en el Ejemplo 221, 500 mg, 1,5 mmol), NaI (4,5 g, 30 mmol) y TFA (856 mg, 7,5 mmol) en 2-butanona (3 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo, para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-yodo-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (400 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,160 min, $[M + H]^+$ = 424,9.

Etapa 2: Una mezcla de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-yodo-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,12 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (57 mg, 0,30 mmol) y CuI (34 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (20 ml), que se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 20 % en éter de petróleo, fR = 0,6) para proporcionar 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (25 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,150 min, $[M + H]^+$ = 367,0.

Etapa 3: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/H_2O, descritas en el Ejemplo H) a 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,020 min, $[M + H]^+$ = 339,0.

El Compuesto 428 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,750 min, $[M + H]^+$ = 958,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,35-4,10 (m, 7H), 3,33-3,09 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 229: Síntesis del Compuesto 429



Etapa 1: Una solución de 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilato de etilo 900 mg, 4,1 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (682 mg, 5,0 mmol) en EtOH (16 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadieron 4-(*terc*-butil)benzoimidamida (725 mg, 4,1 mmol) y trietilamina (1,71 ml, 12,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 22 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3-((*Z*)-(amino(4-(*terc*-butil)fenil)metileno)amino)-2-ciano-3-((4-metoxibencil)amino)acrilato de (*E*)-etilo (220 mg, 17,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una solución de 3-((*Z*)-(amino(4-(*terc*-butil)fenil)metileno)amino)-2-ciano-3-((4-metoxibencil)amino)acrilato de

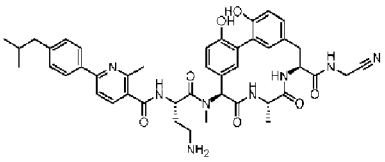
(*E*)-etilo (250 mg, 0,58 mmol) y *p*-TsOH (5,0 mg, 0,03 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 110 °C durante 3 días en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió con EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: EtOAc: éter de petróleo = 1:3, fR = 0,5) para proporcionar 4-amino-2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (130 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,809 min, $[M + H]^+$ = 435,1.

; Etapa 3: Una solución de 4-amino-2-(4-(*terc*-butil)fenil)-6-((4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (120 mg, 0,28 mmol) y $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (454 mg, 0,83 mmol) en MeCN/H_2O (0,4 ml, v/v = 1/1) se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se lavó con Na_2CO_3 saturado (15 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo= 1:3) para proporcionar 4,6-diamino-2-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (15 mg, 17 % de rendimiento).

Etapa 4: Se aplicaron condiciones típicas de hidrólisis de ésteres (NaOH, MeOH/HzO, descritas en el Ejemplo H) a 4,6-diamino-2-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 4,6-diamino-2-(4-(*terc*-butil)fenil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,902 min, $[M + H]^+$ = 286,9.

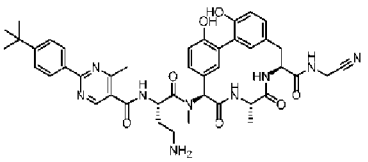
El Compuesto 429 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** y ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,676 min, $[M + H]^+$ = 906,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,34 (s a, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,28-2,90 (m, 11H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 230: Síntesis del Compuesto 430



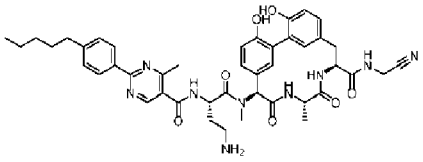
El Compuesto 430 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 5 y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,791 min, $[M + H]^+$ = 803,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-6,91 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,17-3,05 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 231: Síntesis del Compuesto 431



El Compuesto 431 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,814 min, $[M + H]^+$ = 804,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20-7,02 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,20-2,85 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

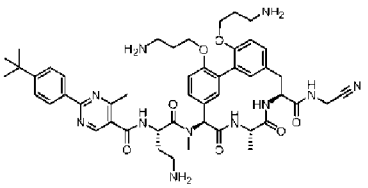
Ejemplo 232: Síntesis del Compuesto 432



El Compuesto 432 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos

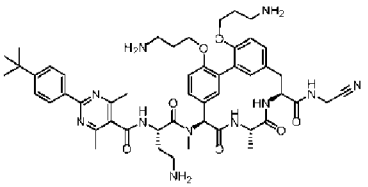
análogos a los descritos en el Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,833 min, $[M + H]^+$ = 818,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 3H), 6,87-6,78 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 7H), 0,94 (s a, 3H).

Ejemplo 233: Síntesis del Compuesto 433



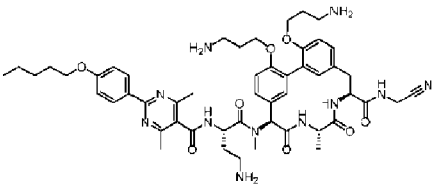
El Compuesto 433 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,731 min, $[M + H]^+$ = 918,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,79 (s, 1H), 8,52 (s a, 2H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,26-4,02 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 3H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,31-2,00 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, 7 = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 234: Síntesis del Compuesto 434



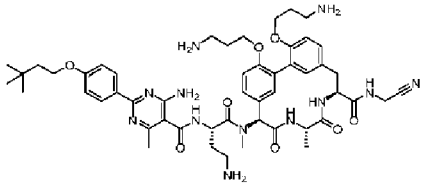
El Compuesto 434 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53 y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,602 min, $[M + H]^+$ = 932,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,28-4,04 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,08-2,97 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 235: Síntesis del Compuesto 435



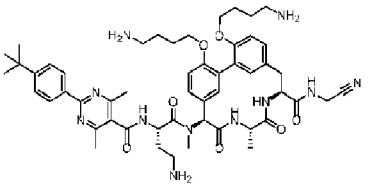
El Compuesto 435 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 128 y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,626 min, $[M + H]^+$ = 962,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 4H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,13 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-2,92 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 4H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 236: Síntesis del Compuesto 436



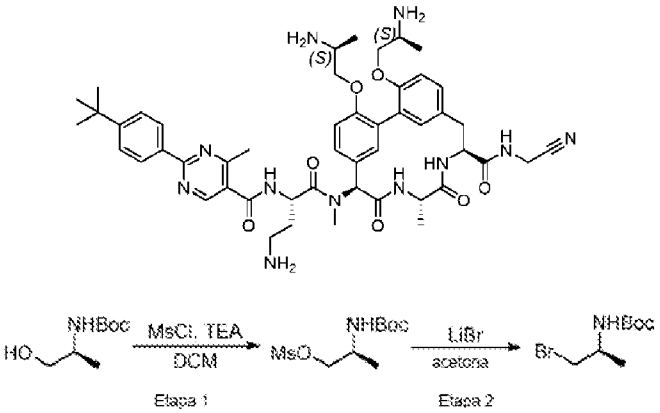
El Compuesto 436 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 226 y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,722 min, $[M + H]^+$ = 977,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 2H), 4,29-4,03 (m, 8H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,15-2,85 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30-1,98 (m, 2H), 1,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 237: Síntesis del Compuesto 437



El Compuesto 437 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53 y Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,724 min, $[M + H]^+$ = 960,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,19-4,00 (m, 4H), 3,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 6H), 2,47 (s, 6H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 8H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 238: Síntesis del Compuesto 438

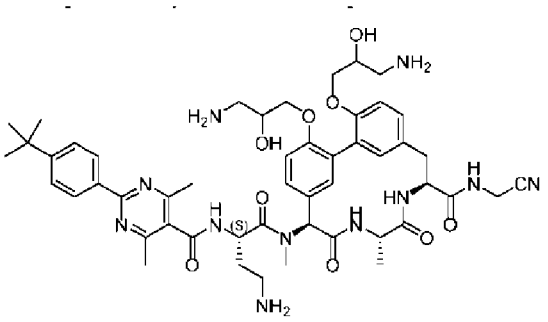


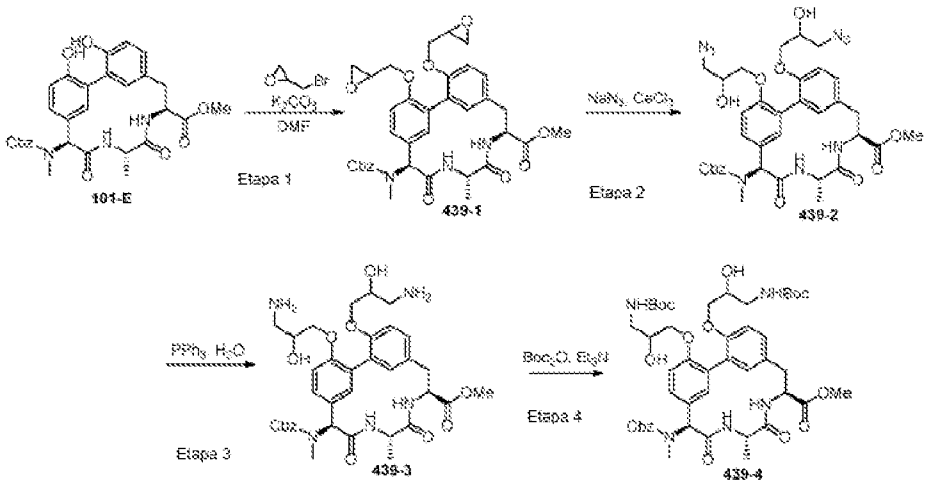
Etapa 1: A una solución de *terc*-butil-(*S*)-2-hidroxi-1-metiletilcarbamato (3,9 g, 22,3 mmol) y trietilamina (5,6 g, 55,6 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,77 g, 32,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó gradualmente con agitación y se agitó a 20 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con DCM (40 ml), que se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (cada uno 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar metanosulfonato de (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propilo (3,0 g, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una solución de metanosulfonato (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propilo (3,0 g, 11,8 mmol) y LiBr (4,1 g, 47,4 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (cada uno 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar *N*-(*S*)-2-bromo-1-metil-etil carbamato de terc-butilo (1,8 g, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El Compuesto 438 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de *N*-(*S*)-2-bromo-1-metil-etil carbamato de *terc*-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J y el Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,733 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (s a, 3H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (s a, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,25-4,00 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 239: Síntesis del Compuesto 439





Etapa 1: Una mezcla del compuesto 101-E (300 mg, 0,53 mmol), 2-(bromometil)oxirano (732 mg, 5,3 mmol) y K_2CO_3 (738 mg, 5,3 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 4 h. La reacción se recogió con EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua (ácido fórmico al 0,225 %)-acetonitrilo) para proporcionar el compuesto 439-1 (200 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,868 min, $[M + H]^+$ = 674,3.

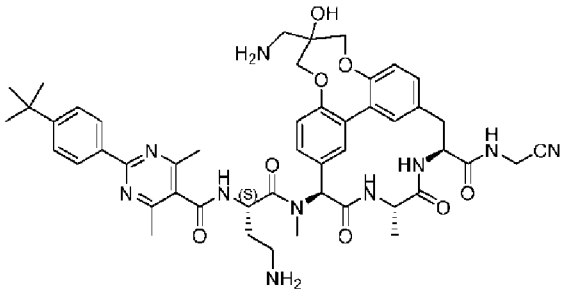
Etapa 2: Una solución del compuesto 439-1 (300 mg, 0,45 mmol), azida sódica (675 mg, 10,3 mmol) y $CeCl_3$ (56 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo (9 ml) se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,4) para proporcionar el compuesto 439-2 (175 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,883 min, $[M + H]^+$ = 760,2.

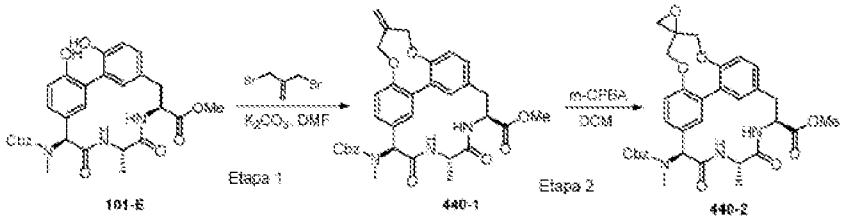
Etapa 3: Una solución del compuesto 439-2 (175 mg, 0,23 mmol) y PPh_3 (104 mg, 0,39 mmol) en THF/H_2O (11 ml, v/v = 10/1) se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se recogió con EtOAc (50 ml), que se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,5) para proporcionar el compuesto 439-3 (165 mg, 99% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,694 min, $[M + H]^+$ = 708,3.

Etapa 4: Una solución del compuesto 439-3 (165 mg, 0,23 mmol), BoczO (109 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,59 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo después se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,3) para proporcionar el compuesto 439-4 (150 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,908 min, $[M + Na]^+$ = 930,5.

El Compuesto 439 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 439-4 y utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,720 min, $[M + H]^+$ = 964,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,36-5,20 (m, 1H), 4,82-4,60 (m, 2H), 4,30-3,90 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,20-2,60 (m, 11H), 2,46 (s, 6H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 240: Síntesis del Compuesto 440



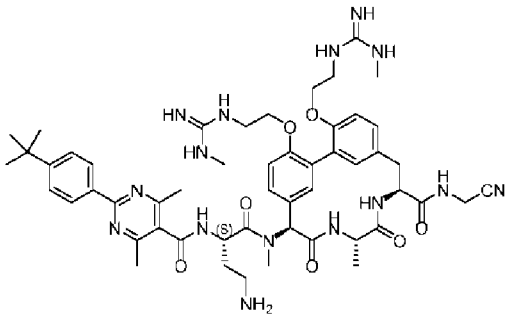


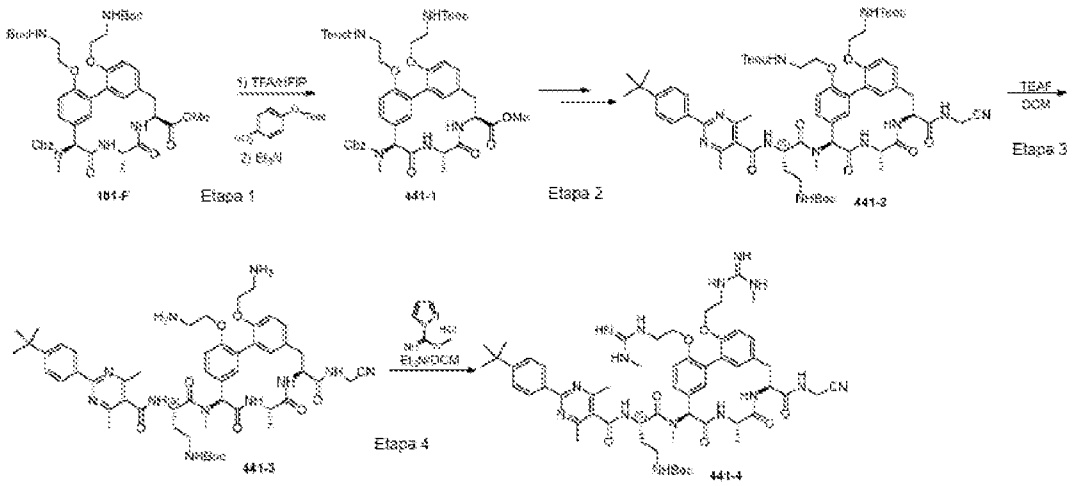
Etapa 1: Una mezcla del compuesto 101-E (300 mg, 0,53 mmol), 3-bromo-2-(bromoetil)-1-propeno (0,31 ml, 2,7 mmol) y K_2CO_3 (369 mg, 2,7 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se recogió con EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 2% en DCM, fR = 0,3) para proporcionar el compuesto 440-1 (300 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,906 min, $[M + H]^+$ = 614,1.

Etapa 2: Una solución del compuesto 440-1 (150 mg, 0,24 mmol) y *m*-CPBA (422 mg, 2,4 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó hasta 20 °C con agitación y se agitó durante 12 h a la misma temperatura. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (cada uno 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 3% en DCM, fR = 0,3) para proporcionar el compuesto 440-2 (120 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,759 min, $[M + Na]^+$ = 652,1.

El Compuesto 440 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 440-2 y utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 239. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,751 min, $[M + H]^+$ = 903,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,32-8,20 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45-7,10 (m, 4H), 7,08 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 3H), 4,31-4,24 (m, 3H), 3,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,51 (s a, 6H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 241: Síntesis del Compuesto 441





Etapa 1: Una solución del compuesto 101-F (200 mg, 0,24 mmol) en TFA al 5 % en HFIP (5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se añadió a una solución de carbonato de 4-nitrofenilo (2-(trimetilsilil)etilo) (230 mg, 0,81 mmol) y Et_3N (352 mg, 3,5 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparatoria (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,3) para proporcionar el compuesto 441-1 (200 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,097 min, $[M + Na]^+$ = 958,5.

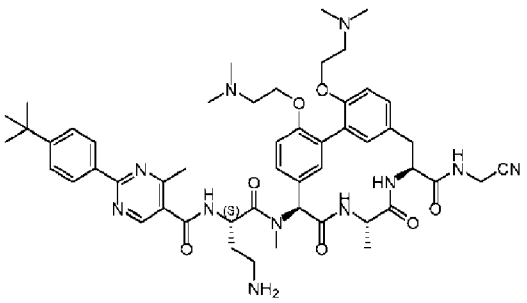
Etapa 2: El Compuesto 441-2 se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 441-1 y utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,204 min, $[M + H]^+$ = 1294,0.

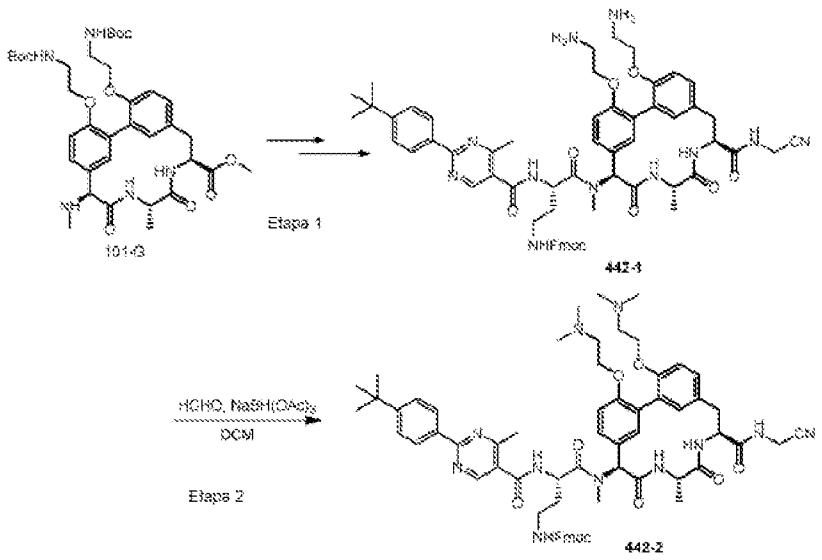
Etapa 3: Una solución del compuesto 441-2 (50 mg, 0,04 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (69 mg, 0,31 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto 441-3 (38 mg, 0,038 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,814 min, $[M + H]^+$ = 1004,7.

Etapa 4: Una solución del compuesto 441-3 (38 mg, 0,040 mmol), *N*-metilpirazol-1-carboxamidina (19 mg, 0,15 mmol) y Et_3N (57 mg, 0,57 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 días. La reacción se interrumpió con agua (10 ml), que se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,1) para proporcionar el compuesto 441-4 (20 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,699 min, $[M + H]^+$ = 1116,6.

Etapa 5: Se aplicaron condiciones típicas de eliminación de Boc (TFA/HFIP, descritas en el Ejemplo G) al compuesto 441-4 para proporcionar el compuesto 440 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,723 min, $[M + H]^+$ = 1016,6; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37-7,00 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 2H), 4,25-4,00 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,73-3,42 (m, 4H), 3,27-2,95 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = *7,2* Hz, 3H).

Ejemplo 242: Síntesis del Compuesto 442



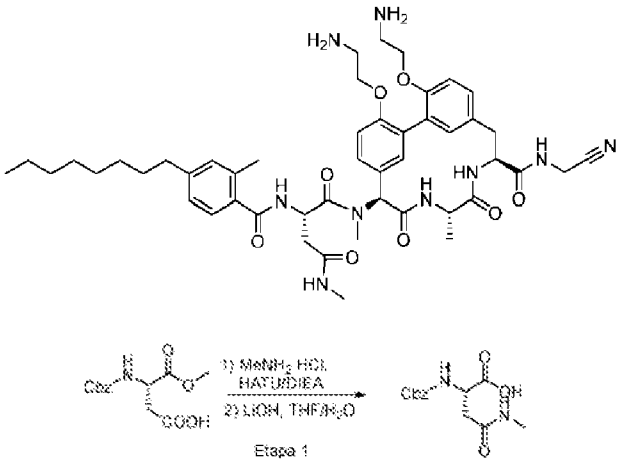


Etapa 1: El Compuesto 442-1 se preparó en forma de un sólido de color blanco usando el compuesto 101-G y utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo J. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,865 min, $[M + H]^+$ = 1113,9.

Etapa 2: Una mezcla del compuesto 442-1 (200 mg, 0,17 mmol) y $(HCHO)_n$ (104 mg, 3,45 mmol), trietilamina (72 µl, 0,52 mmol), ácido acético (60 µl, 1,04 mmol) y $NaBH_3CN$ (217 mg, 3,45 mmol) en $MeOH/H_2O$ (5,5 ml, v/v = 10/1) se agitó a 15 °C durante 32 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 20-50 %/ácido fórmico al 0,225 % en agua) para proporcionar el compuesto 442-2 (60 mg, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,863 min, $[M + H]^+$ = 1168,8.

Etapa 3: Una solución del compuesto 442-2 (50 mg, 0,04 mmol) y quinuclidina (24 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 20 °C durante 48 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 0-40 %/0,225 % ácido fórmico en agua) para proporcionar para proporcionar el compuesto 442 (sal de ácido fórmico) (9,5 mg, 0,01 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,725 min, $[M + H]^+$ = 946,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,30-4,08 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,21-3,02 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,27 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 243: Síntesis del Compuesto 443

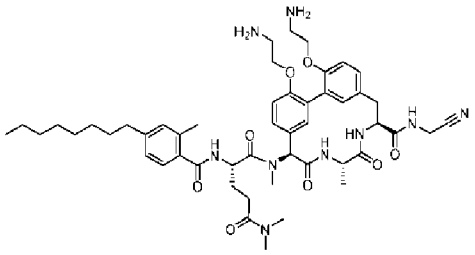


Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) e hidrólisis de ésteres (LiOH, THF/H_2O), como se describen en los Ejemplos E y G, a Cbz-Asp-OMe para proporcionar N^2-((benciloxi)carbonil)-N^4-metil-*L*-asparagina en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,567, $[M + H]^+$ = 281,1

El Compuesto 443 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del

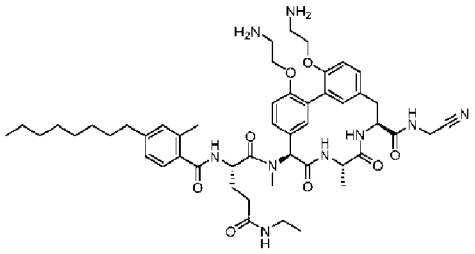
Compuesto **101-G** y N^2-((benciloxi)carbonil)-N^4-metil-*L*-asparragina utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,815 min, $[M + H]^+$ = 896,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25-7,01 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,95-4,75 (m, 3H), 4,35-4,20 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,60 (s a, 2H), 1,45-1,29 (m, 13H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 244: Síntesis del Compuesto 444



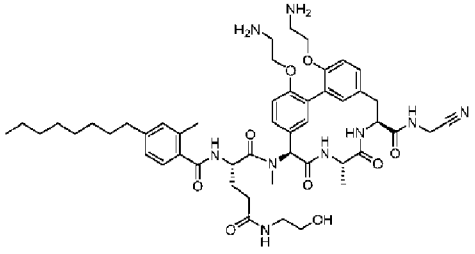
El Compuesto 444 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101-G** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 243. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,815 min, $[M + H]^+$ = 896,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 6H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,65-2,51 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 15H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 245: Síntesis del Compuesto 445



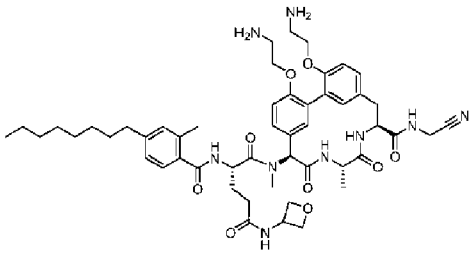
El Compuesto 445 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 243. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,814 min, $[M + H]^+$ = 924,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H),7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,00-4,75 (m, 3H), 4,25-4,15 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,21-3,18 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,61 (s a, 2H), 1,39-1,25 (m, 14H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 246: Síntesis del Compuesto 446



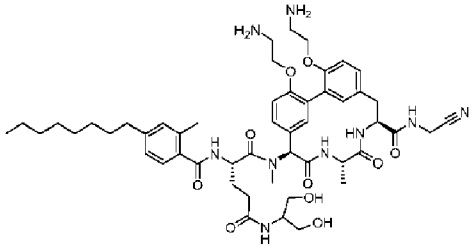
El Compuesto 446 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 243. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,696 min, $[M + H]^+$ = 940,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, 7 = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 6,89 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 6H), 3,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,45-2,37 (s, 5H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 15H), 0,92-0,85 (m, 3H).

Ejemplo 247: Síntesis del Compuesto 447



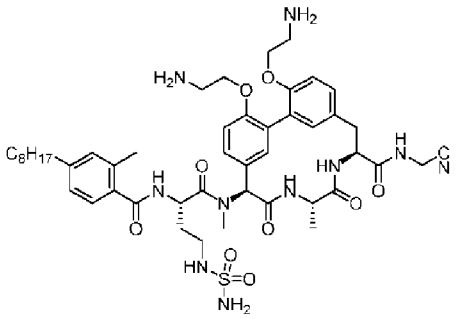
El Compuesto 447 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 243. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,782 min, $[M + Na]^+$ = 974,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,30-7,24 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,01 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 4,12-4,07 (m, 4H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 7H), 2,53-2,51 (m, 3H), 2,35 (s a, 3H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 15H), 0,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

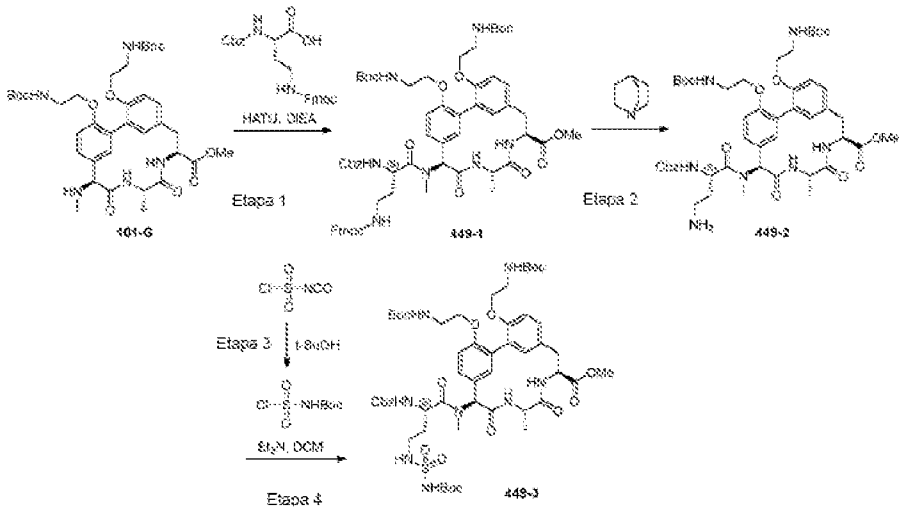
Ejemplo 248: Síntesis del Compuesto 448



El Compuesto 448 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101-G** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 243. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,794 min, $[M + H]^+$ = 971,2; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 3H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,12-3,90 (m, 5H), 3,63-3,59 (m, 3H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 6H), 2,55-2,41 (m, 4H), 2,36 (s a, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 15H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 249: Síntesis del Compuesto 449





Etapa 1: Se aplicaron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA, descritas en el Ejemplo E) al compuesto **101-G** (500 mg, 0,70 mmol) y ácido (S)-4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoico (332 mg, 0,70 mmol) para proporcionar el compuesto **449-1** (400 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,039 min, $[M + H]^+$ = 1170,4.

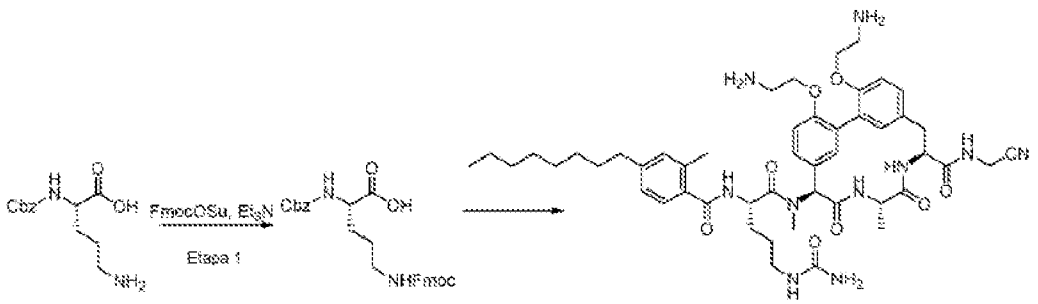
Etapa 2: Una solución del compuesto **449-1** (150 mg, 0,13 mmol) y quinuclidina (43 mg, 0,38 mmol) en DCM (8 ml) se agitó a 25 °C durante 24 h. Los volátiles se concentraron y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con 10 % metanol en DCM, fR = 0,2) para proporcionar el compuesto **449-2** (90 mg, 74,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: A una solución agitada de t-BuOH (1,86 ml, 19,5 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C se le añadió cloruro sulfurisocianatídico (1,41 ml, 15,0 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 25 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. El disolvente se concentró al vacío a un tercio del volumen se volvió a colocar en el baño a 0 °C, donde el producto empezó a precipitar en la solución. Después de la filtración, el producto se lavó con hexano y se secó en un horno para proporcionar (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo (1,8 g, 55,6 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s a, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 4: Una solución del compuesto **449-2** (90 mg, 0,09 mmol), (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,38 mmol) y Et_3N (53 µl, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con metanol al 5 % en DCM, fR = 0,5) para proporcionar el compuesto **449-3** (70 mg, 65,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,947 min, $[M\text{-Boc+ H}]^+$ = 1027.1.

El Compuesto 449 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **449-3** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,710 min, $[M + H]^+$ = 948,1; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 4,29-4,11 (m, 6H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 11H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 250: Síntesis del Compuesto 450

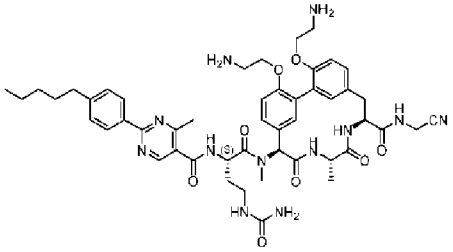


Etapa 1: Una solución de ácido (S)-5-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pentanoico (500 mg, 1,88 mmol), FmocOSu

(950 mg, 2,82 mmol) y Et_3N (0,52 ml, 3,76 mmol) en DCM/MeOH (20 ml, v/v = 1/1) se agitó a 25 °C durante 18 h. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con una solución de $KHSO_4$ 1N y salmuera (cada uno 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para proporcionar ácido (*S*)-5-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pentanoico (700 mg, 76,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,891 min, $[M + H]^+$ = 489,3.

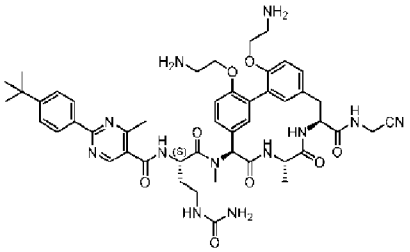
El Compuesto 450 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101-G** y ácido (S)-5-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pentanoico utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo P. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,705 min, $[M + H]^+$ = 925,6; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,79-4,73 (m, 3H), 4,25-4,13 (m, 6H), 3,26-3,08 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 11H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 251: Síntesis del Compuesto 451



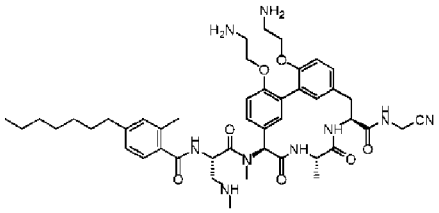
El Compuesto 451 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101-G** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo P. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,776 min, $[M + H]^+$ = 947,8; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,50 (s a, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (s a, 2H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,36-4,15 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,47-1,32 (m, 7H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 252: Síntesis del Compuesto 452



El Compuesto 452 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101-G** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo P. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,750 min, $[M + H]^+$ = 933,6; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,50 (s a, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,00 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s a, 2H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,27-3,05 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

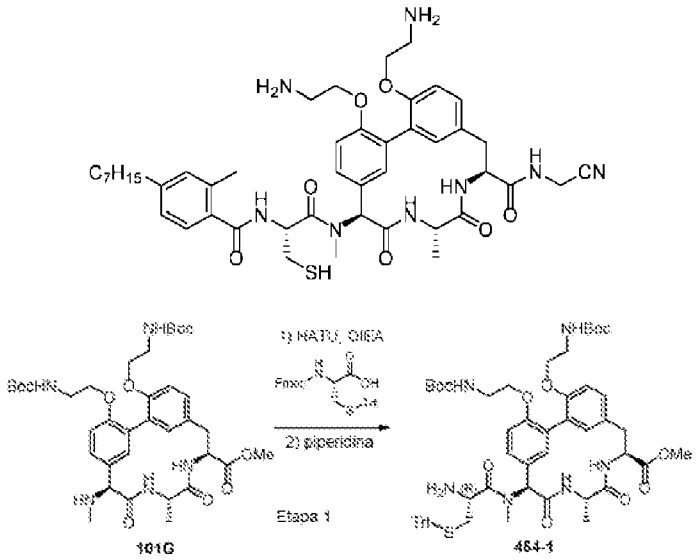
Ejemplo 253: Síntesis del Compuesto 453



El Compuesto 453 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53 y el Ejemplo Q. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R =

0,627 min, $[M + H]^+$ = 854,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 5H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,31-5,29 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 11H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

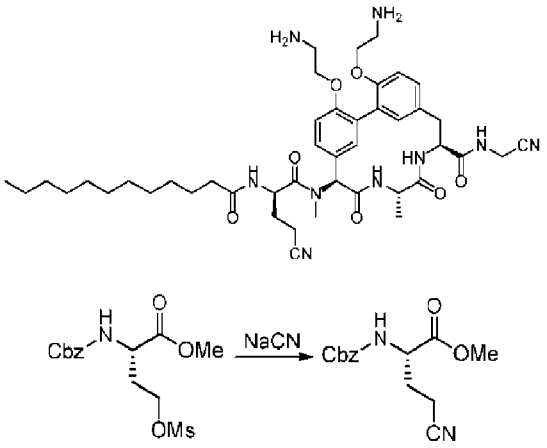
Ejemplo 254: Síntesis del Compuesto 454



Etapa 1: Se siguieron condiciones típicas de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA, descritas en el Ejemplo E) con el compuesto 101G y N (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-S-tritil-*L*-cisteína, seguido de eliminación de Fmoc (con piperidina), para proporcionar el compuesto 454-1 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,793 min, $[M + H]^+$ = 1059,6

El Compuesto 454 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 454-1 utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,805 min, $[M + H]^+$ = 857,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 7,45-7,00 (m, 7H), 6,89 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 6H), 3,25-2,90 (m, 9H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 11H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 255: Síntesis del Compuesto 455

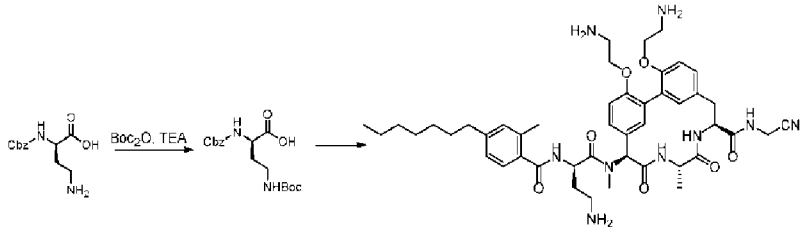


A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxibutanoato de (S)-metilo (400 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaCN (62 mg, 1,27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió con EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC-Prep para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-cianobutanoato de (S)-metilo (210 mg, 65,6 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,779, $M+Na^+$ = 298,9.

El Compuesto 455-mezcla diastereomérica) (sal de ácido fórmico) se preparó utilizando los métodos descritos

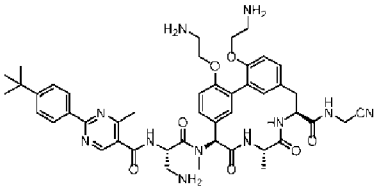
anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,814, $[M + H]^+$ = 830,4. El Compuesto 455 (sal de ácido fórmico) se separó como un único estereoisómero desconocido. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,696 min, $[M + H]^+$ = 830,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,13-4,78 (m, 3H), 4,27-4,20 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,23-3,19 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,70-2,53 (m, 3H), 2,34-1,99 (m, 4H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 23H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 256: Síntesis del Compuesto 456



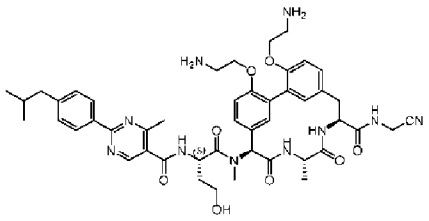
El Compuesto 456 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,760 min, $[M + H]^+$ = 854,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29-7,08 (m, 5H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,85-4,76 (m, 3H), 4,30-4,20 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,31-3,05 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,34-1,29 (m, 11H), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 257: Síntesis del Compuesto 457



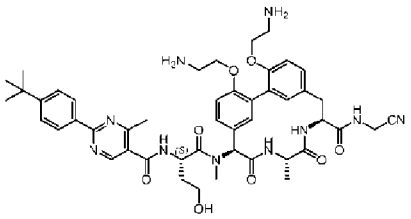
El Compuesto 457 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-L utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,601 min, $[M + H]^+$ = 876,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 8,45 (s a, 2H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 6H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,48-3,31 (m, 7H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 258: Síntesis del Compuesto 458



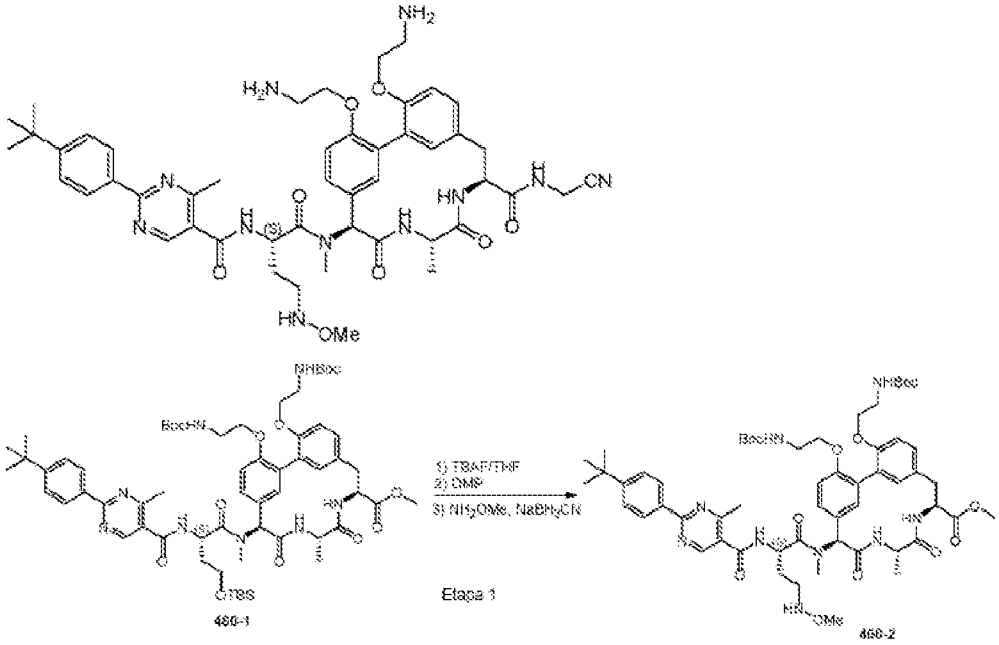
El Compuesto 458 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 101-G utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo R. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,765 min, $[M + H]^+$ = 891,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,23-5,18 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,35-4,18 (m, 6H), 3,76 (t, *J* = *5,2* Hz, 2H), 3,25-3,00 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

Ejemplo 259: Síntesis del Compuesto 459



El Compuesto 459 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-G** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo R. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,747 min, $[M + H]^+$ = 891,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (s a, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,39-4,15 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,35-2,90 (m, 6H), 3,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

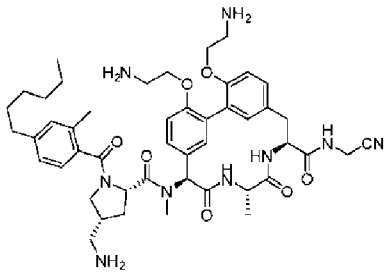
Ejemplo 260: Síntesis del Compuesto 460

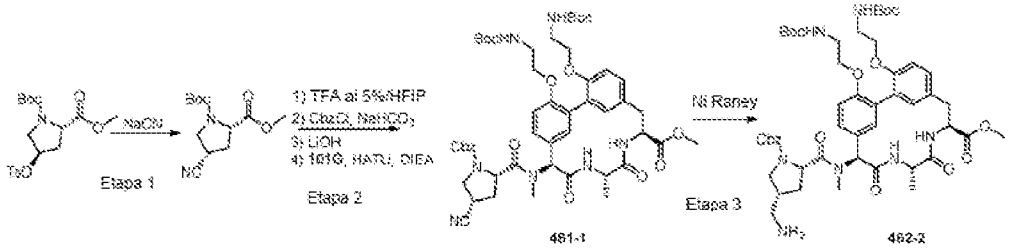


Etapa 1: Partiendo del compuesto 460-1 (descrito en el Ejemplo 259), se aplicaron despritección de TBS, oxidación de DMP y aminación reductora para proporcionar el compuesto 460-2 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,872 min, $[M + H]^+$ = 1096,6.

El Compuesto 460 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 460-2 utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,633 min, $[M + H]^+$ = 920,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (s a, 3H), 8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,04 (s a, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 3H), 4,25 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,13-2,90 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 261: Síntesis del Compuesto 461





Etapa 1: Una solución de (2*S*,*4R)*-4-(tosiloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (1,0 g, 2,5 mmol) y cianuro de sodio (320 mg, 6,53 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (120 ml) y se lavó con salmuera (60 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para proporcionar (2*S*,4*S*)-4-cianopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (300 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

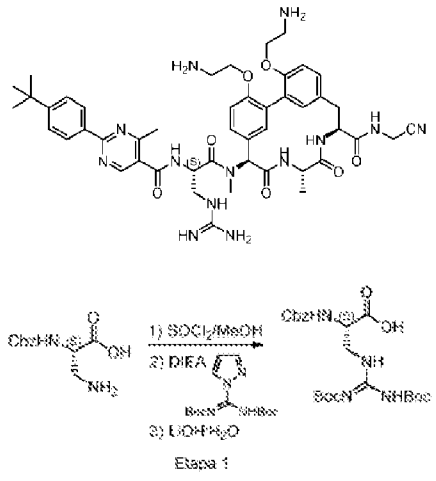
Etapa 2: Partiendo de (2*S*,4*S*)-4-cianopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo, se aplicaron eliminación típica de Boc, protección con Cbz, hidrólisis de ésteres y acoplamiento de amidas con **101G** (usando procedimientos análogos a los descritas en los Ejemplos 4 y 7) para proporcionar el compuesto 461-1 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,925 min, $[M + H\text{-Boc}]^+$ = 870,5.

Etapa 3: A una solución del compuesto 461-1 (155 mg, 0,16 mmol) y níquel (66,6 mg, 1,13 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una gota de amonio y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,15) para proporcionar el compuesto 461-2 (120 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,719 min, $[M + H]^+$ = 974,8.

El Compuesto 461 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 461-2 utilizando métodos descritos anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,717 min, $[M + H]^+$ = 866,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,08 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,47 (s a,1H), 3,19-3,14 (m, 3H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,63-2,59

(m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 9H), 0,90 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H).

Ejemplo 262: Síntesis del Compuesto 462

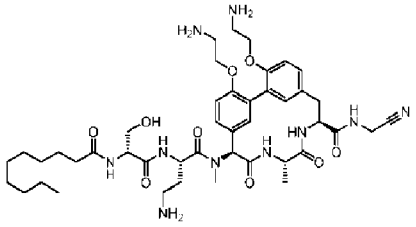


Etapa 1: Partiendo de ácido (*S*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico, la formación de ésteres metílicos (descritas en el Ejemplo M), la formación de guanidinas (como se describe en el Ejemplo 241) y la hidrólisis de ésteres (como se describe en el Ejemplo G), se obtuvo ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil) guanidino)propanoico en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,907 min, $[M + H]^+$ = 481,2.

El Compuesto 462 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto **101G** y ácido (*S*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-3-(2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)propanoico utilizando

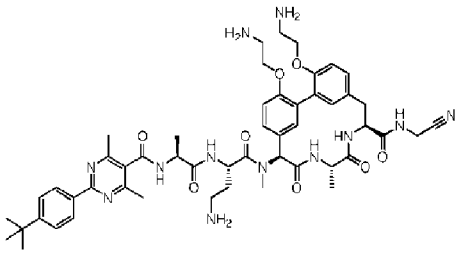
métodos divulgados anteriormente. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,602 min, $[M + H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 528 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 263: Síntesis del Compuesto 463



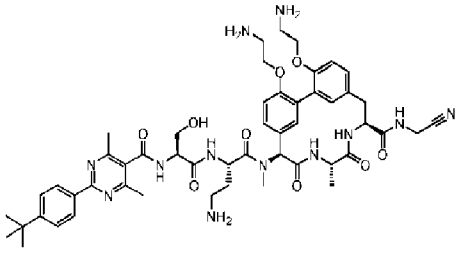
El Compuesto 463 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,576 min, $[M + Na]^+$ = 902,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,05-4,70 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 8H), 2,81 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 15H), 0,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 264: Síntesis del Compuesto 464



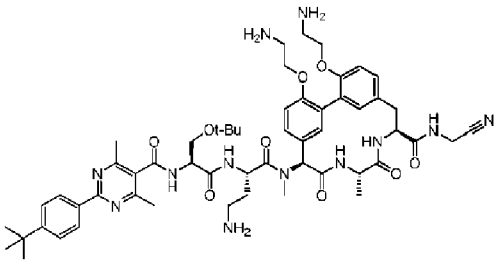
El Compuesto 464 se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,724 min, $[M + H]^+$ = 975,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,10-4,81 (m, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,24-4,18 (s a, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 7H), 2,86 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 265: Síntesis del Compuesto 465



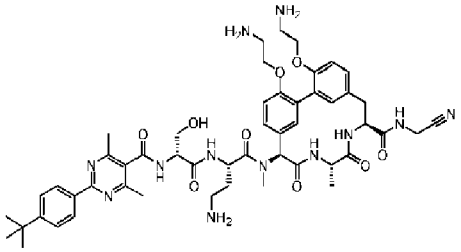
El Compuesto 465 se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,625 min, $[M + H]^+$ = 991,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,15-4,59 (m, 4H), 4,27-4,17 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,26-3,01 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 266: Síntesis del Compuesto 466



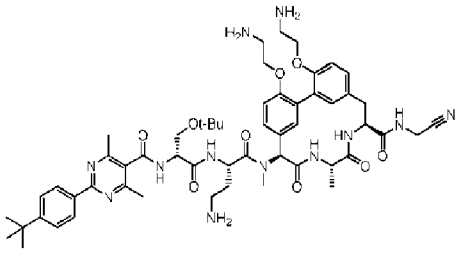
El Compuesto 466 se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,663 min, $[M + H]^+$ = 1047,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,19-7,03 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,28-4,70 (m, 4H), 4,25-4,08 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,29-3,09 (m, 10H), 2,88 (s, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

Ejemplo 267: Síntesis del Compuesto 467



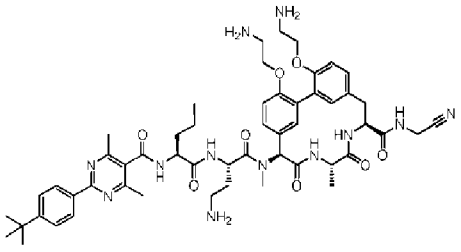
El Compuesto 467 se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,716 min, $[M + H]^+$ = 991,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) 8,54 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,14-4,66 (m, 4H), 4,21-4,09 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24-3,07 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 12H).

Ejemplo 268: Síntesis del Compuesto 468



El Compuesto 468 se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,766 min, $[M + H]^+$ = 1047,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,01 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,10-4,71 (m, 4H), 4,31-4,12 (m, 6H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

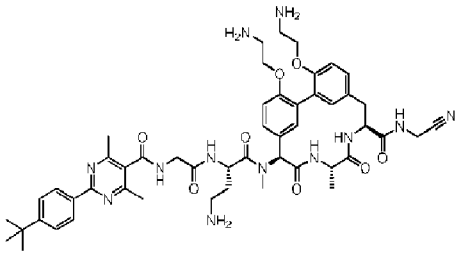
Ejemplo 269: Síntesis del Compuesto 469



El Compuesto 469 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,744 min, $[M + Na]^+$ = 1025,7; ^{1}H RMN

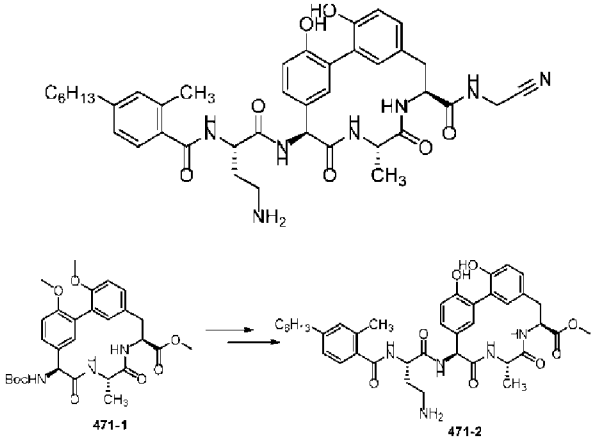
(400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-6,82 (m, 6H), 6,30 (s, 1H), 5,10-4,79 (m, 4H), 4,25-4,18 (m, 6H), 3,17-3,16 (m, 9H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,24-2,00 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 14H), 1,03 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

Ejemplo 270: Síntesis del Compuesto 470



El Compuesto 470 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo S y Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,625 min, $[M + H]^+$ = 961,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,11-4,80 (m, 4H), 4,22-4,10 (m, 7H), 3,51-3,32 (m, 1H), 3,21-3,00 (m, 7H), 2,88 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

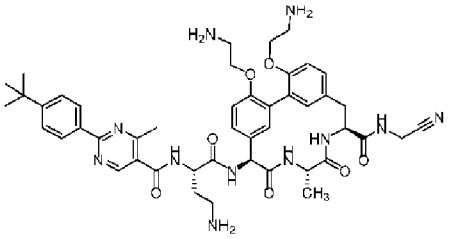
Ejemplo 271: Síntesis del Compuesto 471



El Compuesto 471-1 se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo C, partiendo de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético en lugar de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,828 min, $[M + Na]^+$ = 564,2.

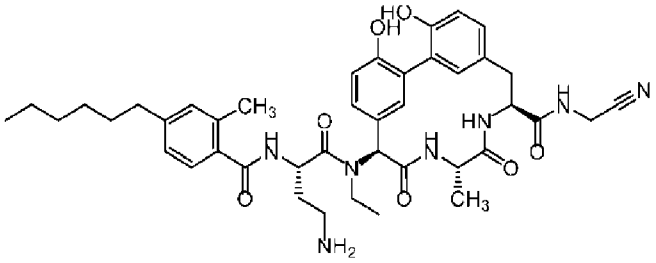
El Compuesto 471-2 se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 471-1 utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo O. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,699 min, $[M + H]^+$ = 716,3. Partiendo del compuesto 471-2, se aplicaron condiciones típicas de protección con BoczO (BoczO, Et_3N, como se describe en el Ejemplo 6), hidrólisis de ésteres (LiOH, THF/H_2O, como se describe en el Ejemplo G), acoplamiento de amidas (HATU/DIEA, como se describe en el Ejemplo G) y eliminación de Boc (TFA/HFIP, como se describe en el Ejemplo G) para proporcionar el compuesto 471 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,691 min, $[M + H]^+$ = 741,1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,85-8,70 (m, 2H), 8,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-6,90 (m, 6H), 6,63 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 9H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

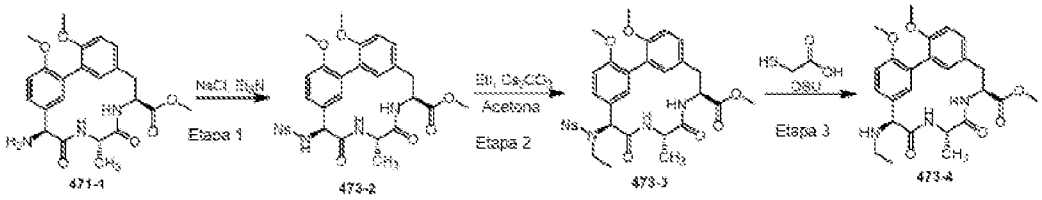
Ejemplo 272: Síntesis del Compuesto 472



El Compuesto 472 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto 471-1, utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo D y Ejemplo G. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,719 min, $[M + H]^+$ = 876,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,38-8,36 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,31-7,06 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,83 (s a, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 6H), 3,19-3,09 (m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,38 (s a, 12H).

Ejemplo 273: Síntesis del Compuesto 473





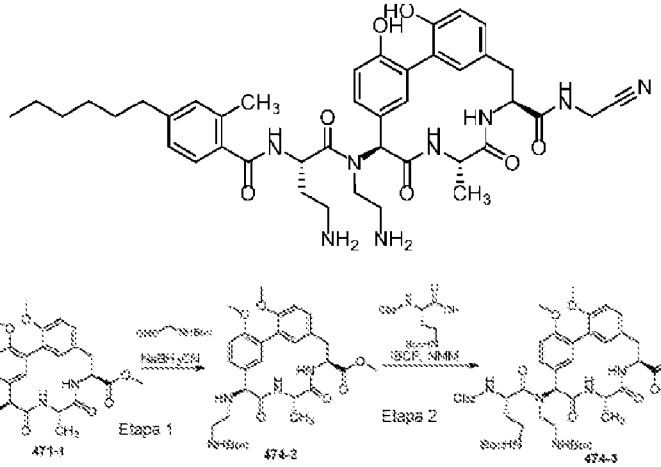
Etapa 1: A una solución del compuesto 471-1 (390 mg, 0,88 mmol) y cloruro de 4-nitro-benceno sulfonilo (255 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió Et_3N (0,31 ml, 2,21 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El precipitado se recogió, que se secó sobre un horno para proporcionar el compuesto 473-2 (520 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: A una solución del compuesto 473-2 (520 mg, 0,83 mmol) y yoduro de etilo (650 mg, 4,15 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (573 mg, 4,15 mmol) y la mezcla se calentó gradualmente a 25 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 14 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió con acetato de etilo (120 ml), que se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto 473-3 (400 mg, 73,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: Una solución del compuesto 473-3 (400 mg, 0,61 mmol), ácido tioglicólico (0,28 ml, 4,03 mmol) y DBU (0,92 ml, 6,17 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió con acetato de etilo (100 ml), que se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 67% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto 473-4 (260 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,698 min, $[M + H]^+$ = 470,5.

Partiendo del compuesto 473-4, el compuesto 473 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 271. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,811 min, $[M + H]^+$ = 768,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,99 (s a, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,35-1,32 (m, 8H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 274: Síntesis del Compuesto 474

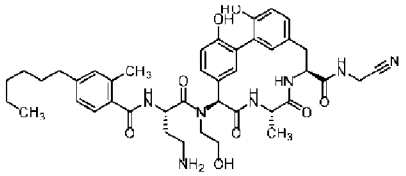


Etapa 1: A una solución del compuesto **471-1** (480 mg, 1,09 mmol), (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (173 mg, 1,2 mmol) y ácido acético (0,3 ml) en MeOH (10 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (75 mg, 1,2 mmol) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 6 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió con EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (2 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 50% en éter de petróleo, fR = 0,4) para proporcionar el compuesto 474-2 (440 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,619 min, $[M + H]^+$ = 585,1.

Etapa 2: Una solución de ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (200 mg, 0,57 mmol), *N*-metil morfolina (115 mg, 1,14 mmol) y cloroformiato de isobutilo (62 mg, 0,45 mmol) en THF (10 ml) se agitó a -10 °C durante 1 h, seguido de la adición del compuesto 474-2 (232 mg, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante otra 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió con EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 50% en éter de petróleo, fR = 0,3) para proporcionar el compuesto 474-3 (130 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,835 min, $[M + H]^+$ = 919,6.

Partiendo del compuesto 474-3, el compuesto 474 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 271. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,661 min, $[M + H]^+$ = 783,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s a, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,18-7,06 (m, 4H), 6,96-6,81 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,78-4,76 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,78-3,40 (m, 4H), 3,35-3,02 (m, 4H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,05 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 9H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

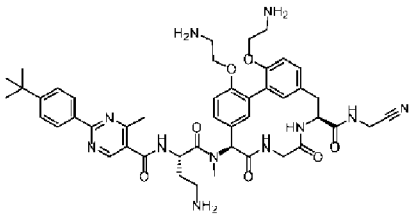
Ejemplo 275: Síntesis del Compuesto 475



El Compuesto 475 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 274. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,814 min, $[M + H]^+$ = 784,6; ^{1}H

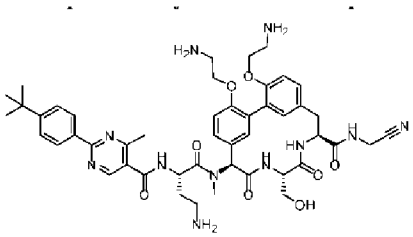
RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,01 (m, 6H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,00-4,75 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 3H), 3,07-3,01 (m, 3H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 8H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 276: Síntesis del Compuesto 476



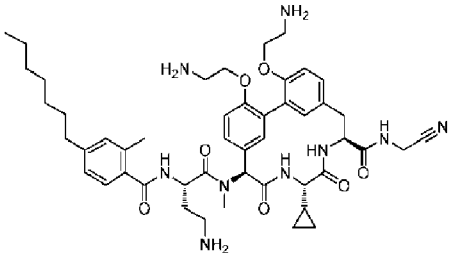
El Compuesto 476 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,718 min, $[M + H]^+$ = 876,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 4H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 277: Síntesis del Compuesto 477



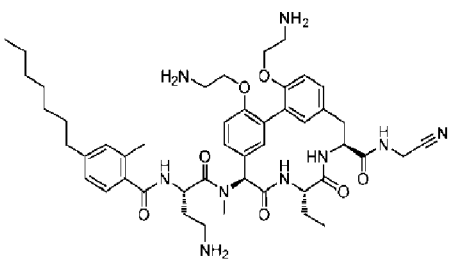
El Compuesto 477 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 7. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,722 min, $[M + H]^+$ = 906,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s a, 3H), 8,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 2H), 4,28-4,14 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 5H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,27-2,66 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 278: Síntesis del Compuesto 478



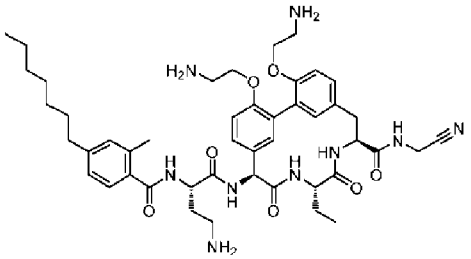
El Compuesto 478 (sal de ácido fórmico) se preparó a partir del Compuesto 105 (Ejemplo U) utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101) para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 880; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,34-7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,82 (dd, *J* = 9,8, 2,4 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 7H), 3,30 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,24-3,17 (m, 5H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,63 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 9H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,96 - 0,88 (m, 3H), 0,57 - 0,49 (m, 4H).

Ejemplo 279: Síntesis del Compuesto 479



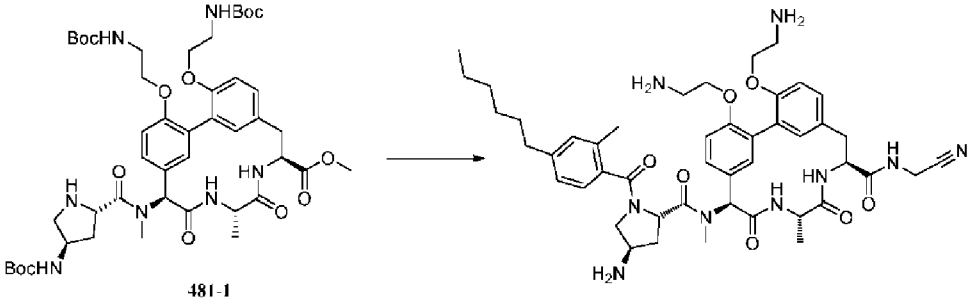
El Compuesto 479 (sal de ácido fórmico) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101) para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 868; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,88 (dd, *J* = 17,2, 2,4 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 7,8, 5,5 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 6H), 3,25 (c, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 10H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 280: Síntesis del Compuesto 480



El Compuesto 480 (sal de ácido fórmico) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 279 y Ejemplo G (Compuesto 101) para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 854; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,46 (dd, *J* = 18,2, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 22,5, 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 6H), 3,12 - 2,92 (m, 4H), 2,61 (td, *J* = 7,6, 3,9 Hz, 3H), 2,40 (d, *J* = 22,7 Hz, 3H), 1,80 (dt, *J* = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 21,1 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 13,8 Hz, 12H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,92 - 0,87 (m, 3H).

Ejemplo 281: Síntesis del Compuesto 481

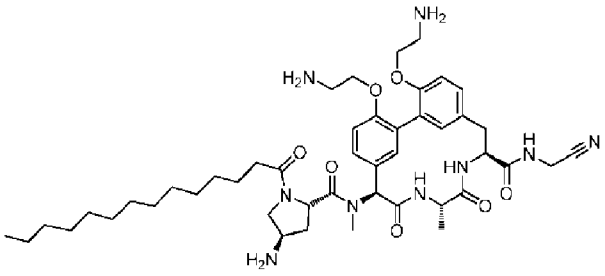


481-1

El Compuesto 481-1 se preparó en forma de un sólido de color blanquecino siguiendo el método para el compuesto 101-I usando ácido (2*S*,4*R*)-1-benciloxicarbonil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-2-carboxílico. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 926.

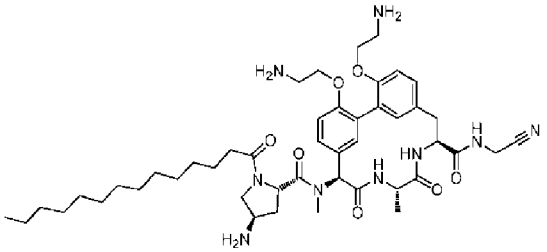
El Compuesto 481 (sal de ácido fórmico) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101) para proporcionar un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 852; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,04 (m, 8H), 6,87 (dd, *J* = 21,4, 2,5 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 5H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 4H), 2,95 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,34 (c, *J* = 5,4, 4,6 Hz, 4H), 1,62 (dt, *J* = 14,9, 8,1 Hz, 3H), 1,38 - 1,28 (m, 10H), 0,93 - 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 282: Síntesis del Compuesto 482



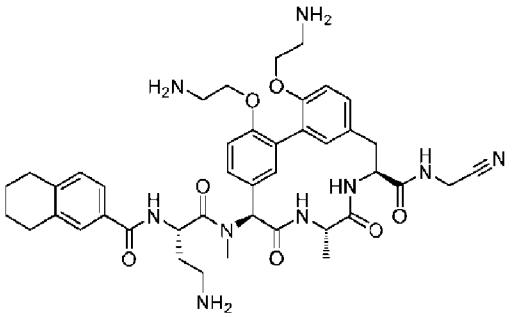
El Compuesto 482 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101). LCMS (Método A, ESI): t_R = 3,519 min, $[M + H]^+$ = 860; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 18,5, 2,5 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,02 (dd, *J* = 7,9, 5,8 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 6H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 1,65 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 26H), 0,93 - 0,87 (m, 3H).

Ejemplo 283: Síntesis del Compuesto 483



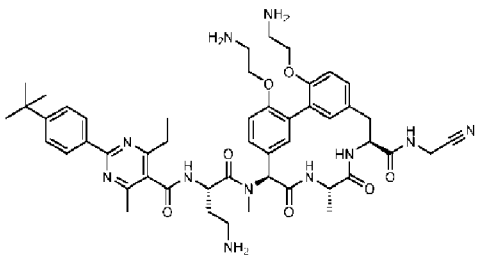
El Compuesto 483 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101). LC-MS: (Método A, ESI): t_R = 3,522 min, $[M + H]^+$ = 860; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,31 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 19,8, 2,4 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,99 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,69 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 6H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,63 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 4H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 4H), 1,58 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 24H), 0,87 - 0,80 (m, 3H).

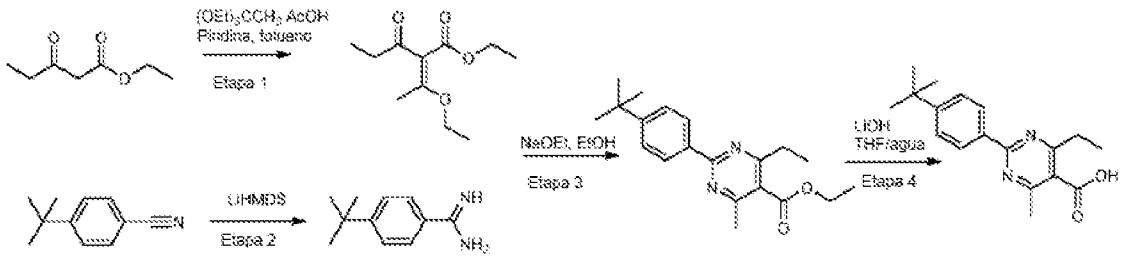
Ejemplo 284: Síntesis del Compuesto 484



El Compuesto 484 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101). LC-MS: (Método A, ESI): t_R = 2,073 min, $[M + H]^+$ = 796; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 27,1, 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 3H), 3,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 10H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 285: Síntesis del compuesto 485





Etapa 1: Una solución de etil 3-oxopentanoato de metilo (1,00 ml, 7,02 mmol), trietil ortoacetato (2,0 ml, 11 mmol), piridina (57 µl, 0,698 mmol), ácido acético (40 µl, 0,697 mmol) y tolueno (6,0 ml, 56 mmol) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 120 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-50 % en heptanos) para producir 254,2 mg (17 %) de (Z)-2-(1-etoxietiliden)-3-oxopentanoato de etilo en forma de un aceite de color naranja. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 215,0.

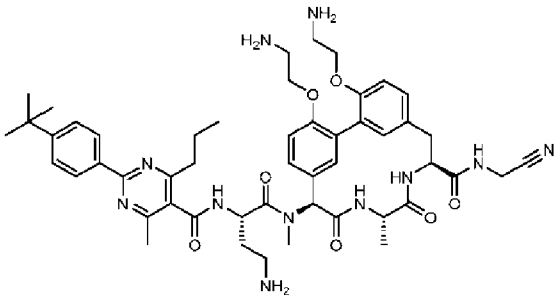
Etapa 2: A una solución de 4-terc-butilbenzonitrilo (9,00 ml, 53 mmol) en dietil éter (100 ml, 960 mmol) a 0 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 mol/l) en THF (110,0 ml, 110,0 mmol), gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 6 h adicionales, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se intemrrupió mediante la adición cuidadosa de cloruro de hidrógeno (12 mol/l en agua) (20 ml, 240 mmol), se diluyó con agua (50 ml) y después se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrajo con agua (4 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se ajustaron a pH ~13 con hidróxido de sodio acuoso (10 mol/l) en agua (15 ml, 150 mmol) y después se extrajeron con isopropanol al 10 % en diclorometano (4 x 50 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Los sólidos filtrados se agitaron con DCM:EtOAc 1: 1 y volvieron a filtrar, los filtrados combinados se evaporaron al vacío para producir 3,494 g (37 %) de 4-(terc-butil)benzoimidamida. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 177,15; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,98 (s a, 3H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3: Una mezcla de (2*Z*)-2-(1-etoxietiliden)-3-oxo-pentanoato de etilo (254,2 mg, 1,186 mmol), 4-terc-butil-benzamidina (197,0 mg, 1,118 mmol), etóxido de sodio (solución al 21 % en peso en etanol) (0,80 ml, 2,1 mmol) y etanol (1,5 ml, 26 mmol) se calentó en un vial cerrado herméticamente a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó sobre celite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (12 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-50 % en heptanos) para producir 80,2 mg (22 %) de 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-etil-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro, transparente. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 327.

Etapa 4: A una solución de 2-(4-terc-butilfenil)-4-etil-6-metil-pirimidin-5-carboxilato de etilo (97 mg, 0,2972 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml, 25 mmol) se le añadió hidróxido de litio (1,0 M en agua) (0,30 ml, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Después de la adición de hidróxido de litio adicional (1,0 M en agua) (0,90 ml, 0,90 mmol) y metanol (1 ml), la mezcla de reacción se calentó 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se neutralizó con ácido clorhídrico (1 mol/l) en agua (1,2 ml), y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para producir 88,4 mg (99,7 %) de ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-etil-6-metilpirimidin-5-carboxílico, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 299,15.

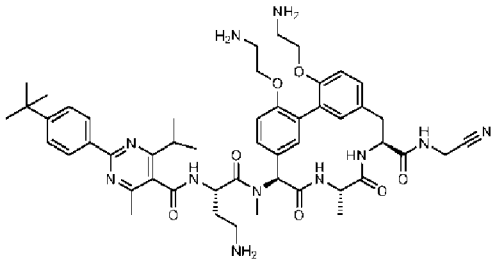
El Compuesto 485 (sal de TFA) se preparó a partir de ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-etil-6-metilpirimidin-5-carboxílico y el Compuesto 101-K utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo G (Compuesto 101). LCMS (Método A, ESI): t_R = 2,971 min, $[M+H]^+$ = 918,5; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 3H), 7,99 - 7,72 (m, 6H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,82 - 4,66 (m, 2H), 4,28 - 4,05 (m, 7H), 3,21 - 2,98 (m, 11H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* = 39,8 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 286: Síntesis del compuesto 486



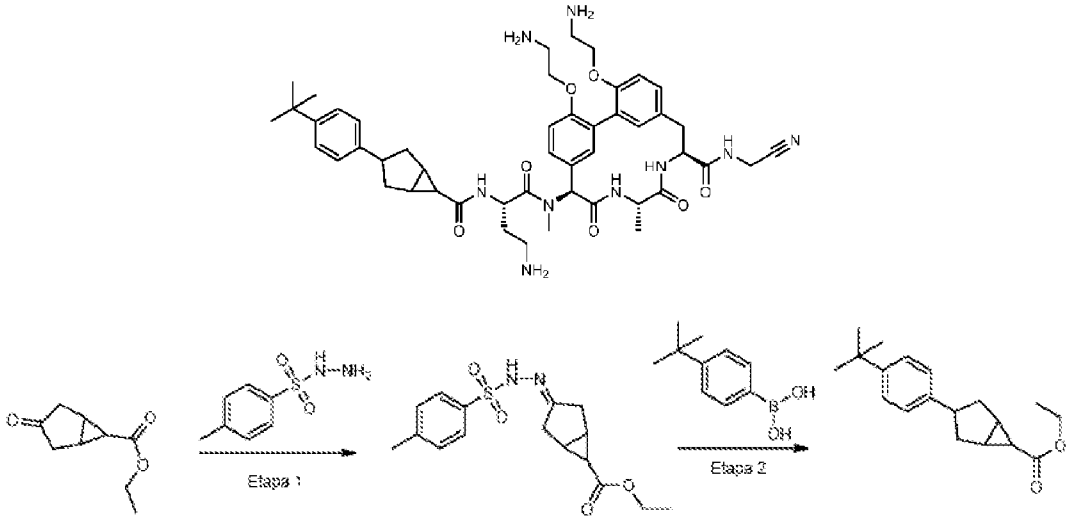
El Compuesto 486 (sal de TFA) se preparó a partir de 3-oxohexanoato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 285. LCMS (Método A, ESI): t_R = 3,162 min, $[M+H]^+$ = 932,5; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 3H), 7,93 - 7,76 (m, 10H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,26 - 7,08 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 1H), 4,81 - 4,67 (m, 2H), 4,29 - 4,05 (m, 6H), 3,28 - 2,93 (m, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,78 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 287: Síntesis del compuesto 487



El Compuesto 487 (sal de TFA) se preparó a partir de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 285. LCMS (Método A, ESI): t_R = 3,260 min, $[M+H]^+$ = 932,5; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 3H), 7,83 (s, 9H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 6,73 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 2H), 4,28 - 4,06 (m, 6H), 3,25 - 2,97 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 288: Síntesis del Compuesto 488



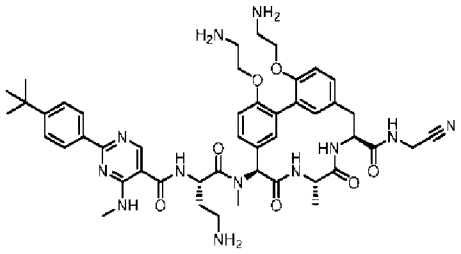
Etapa 1: A una solución de 3-oxobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (519,9 mg, 3,091 mmol) en etanol (8,0 ml, 140 mmol) se le añadió 4-metilbencenosulfonohidrazida (596,9 mg, 3,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y se evaporó al vacío para producir 3-(2-tosilhidrazono)biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 337,05.

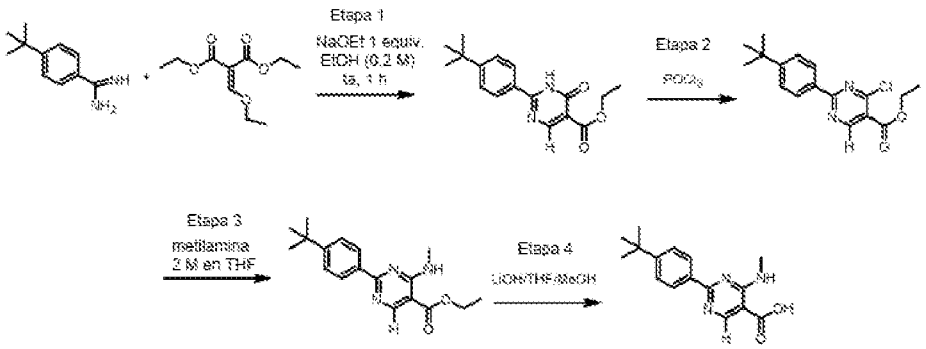
Etapa 2: El producto obtenido en la Etapa 1 se combinó con ácido (4-terc-butilfenil)borónico (840,2 mg, 4,720 mmol),

carbonato de potasio (669 mg, 4,8405 mmol) y 1,4-dioxano (12 ml, 140 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadieron ácido (4-terc-butilfenil)borónico (514,5 mg, 2,890 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío sobre celite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-20 % en heptanos) para proporcionar 249,5 mg de 3-(4-(terc-butil)fenil)biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (28 % de rendimiento en 2 etapas).

El Compuesto 488 (sal de TFA) se preparó a partir de 3-(4-(terc-butil)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 285. LCMS (Método A, ESI): t_R = 2,997 min, $[M+H]^+$ = 879,5.

Ejemplo 289: Síntesis del Compuesto 489





Etapa 1: A una solución de 4-*terc*-butilbenzamidina (1,02 g, 5,78 mmol) en etanol (29 ml) se le añadió 2-(etoximetileno)propanodioato de etilo (1,25 g, 5,78 mmol), seguido de etóxido de sodio (solución 2,6 M en etanol, 2,4 ml, 5,78 mmol). La reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1,5 h la reacción se concentró para proporcionar 2,29 g del producto en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

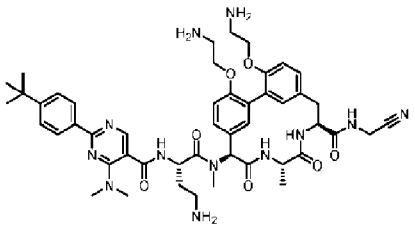
Etapa 2: A un vial que contenía 2-(4-*terc*-butilfenil)-6-oxo-1*H*-pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,20 g, 4,0 mmol) se le añadió cloruro de fosforilo (1,9 ml, 20 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de 1,5 h adicionales se añadieron 3 equiv de cloruro de fosforilo (1,2 ml, 12 mmol). Después de 3 h la reacción se evaporó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: A una solución de 2-(4-*terc*-butilfenil)-4-cloro-pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,28 g, 4 mmol) en THF (8 ml) se le añadió una solución de metilamina (2 M) en THF (8 ml, 16 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente la reacción se concentró, se trató con agua, y se extrajo con DCM (3 times). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: acetato de isopropilo al 0-40 %/heptano, después acetato de isopropilo al 100 %) proporcionó el producto deseado (0,754 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+1]^+$ = 314,2; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,37 - 1,30 (m, 12H).

Etapa 4: A una solución de 2-(4-*terc*-butilfenil)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,50 mmol) en THF (2,7 ml) y metanol (0,8 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (1M) en agua (1,5 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de agitar durante una noche la reacción se evaporó al vacío, se trató con HCl diluido para alcanzar un pH de ~ 5-6, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido en bruto se disolvió en DCM y se filtró a través de una capa de celite, lavando con metanol al 5 %/DCM. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (142 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+1]^+$ = 286; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 3,09 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H).

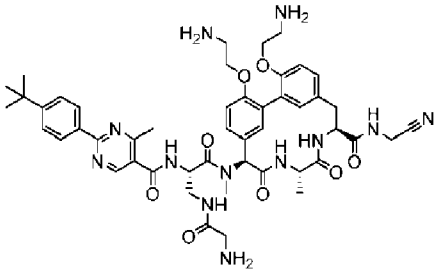
Etapa 5: El Compuesto **489** (sal de TFA) se preparó a partir de ácido 2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxílico utilizando los métodos descritos en el Ejemplo G (El Compuesto 101-K). LCMS (Método A, ESI): t_R = 2,82 min, $[M + H]^+$ = 906,4; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 2H), 7,94 - 7,68 (m, 10H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,04 - 4,90 (m, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 2H), 4,23 - 4,07 (m, 6H), 3,17 - 2,99 (m, 10H), 2,73 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 11H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

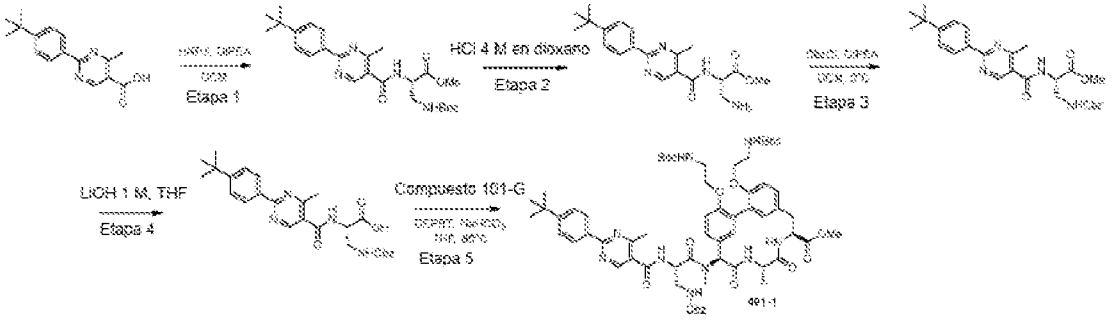
Ejemplo 290: Síntesis del Compuesto 490



El Compuesto 490 (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 289. LCMS (Método A, ESI): t_R = 2,66 min, $[M + H]^+$ = 920,5; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,23 (m, 4H), 7,95 - 7,72 (m, 10H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,28 - 7,02 (m, 4H), 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,91 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,81 - 4,65 (m, 2H), 4,26 - 4,06 (m, 6H), 3,22 - 2,91 (m, 15H), 2,85 (s, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 291: Síntesis del Compuesto 491





Etapa 1: A una mezcla de ácido 2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 69) (811 mg, 3,0 mmol) y DCM (9 ml) se le añadió DIPEA (1,57 ml, 9 mmol) después HATU (1,25 g, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 min después se añadió cloruro de [(1*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metoxi-2-oxo-etil]amonio (917 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h y después se diluyó con DCM, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40 %/ciclohexano) para proporcionar (2*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoato de etilo (1,37 g, 97 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 471.

Etapa 2: Se disolvió (2S)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-[[2-(4-terc-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]propanoato de metilo (1,37 g, 2,91 mmol) se disolvió en HCl en dioxano (4,0 M, 5 ml, 20 mmol) y se agitó a 20 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó para proporcionar cloruro de [(2*S*)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-metoxi-3-oxo-propil]amonio 1,3 g (109 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 371.

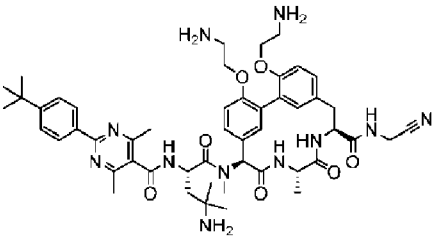
Etapa 3: A una solución de cloruro de [(2*S*)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]-3-metoxi-3-oxo-propil]amonio (407 mg, 1 mmol) en DCM (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió DIPEA (0,52 ml, 3 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (0,17 ml, 1,1 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con DCM y se dejó calentar a 20 °C. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 %/ciclohexano) para proporcionar (2*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoato de metilo (426 mg, 84 %) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 505.

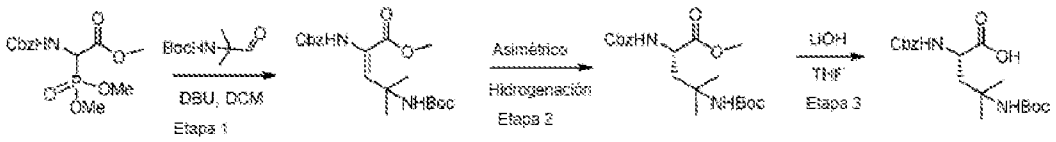
Etapa 4: A (25)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metilpirimidin-5-carbonil]amino]propanoato de metilo (423 mg, 0,84 mmol) en THF (4 ml) se le añadió hidróxido de litio (solución acuosa 1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua y se acidificó to aproximadamente pH 2 con HCl acuoso 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para proporcionar ácido (2*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoico (416 mg, 101 %) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 491.

Etapa 5: A una mezcla del Compuesto 101-G (592 mg, 0,83 mmol) y ácido (2*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-[[2-(4-*terc*-butilfenil)-4-metil-pirimidin-5-carbonil]amino]propanoico (407 mg, 0,83 mmol) en THF (5,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (279 mg, 3,32 mmol) seguido de DEPBT (745 mg, 2,49 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera después se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: acetato de etilo al 50 %-100 % en ciclohexano) para proporcionar el compuesto 491-1 (422 mg, 43 %) en forma de un sólido vítreo de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1186.

Partiendo del compuesto 494-1 y (N-*terc*-butoxicarbonil)glicina, se siguieron los procedimientos típicos de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA), hidrólisis y eliminación de Boc global (TFA/HFIP) (como se describen en los Ejemplos 5 y 7) para proporcionar el Compuesto **491** (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 2,50 min, $[M + H]^+$ = 933,7. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,66-8,60 (m, 1H), 8,40-8,31 (m, 3H), 8,10-7,84 (m, 9H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,28-7,03 (m, 4H), 6,73 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,27-4,07 (m, 6H), 3,77-2,97 (m, 11H), 2,86 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 292: Síntesis del Compuesto 492





Etapa 1: A una mezcla de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (994 mg, 3,0 mmol) y *N*-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbamato de *terc*-butilo (562 mg, 3,0 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undecano (0,45 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1M y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30 %/ciclohexano) para proporcionar (*E*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-2-enoato de metilo (746 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): $[M + Na]^+$ = 415.

Etapa 2: Una solución de (*E*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pent-2-enoato de metilo (740 mg, 1,89 mmol) en metanol (10 ml) se añadió a trifluorometanosulfonato de 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfoplano]benceno(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (136 mg, 0,19 mmol) en una bomba de acero revestida de vidrio.

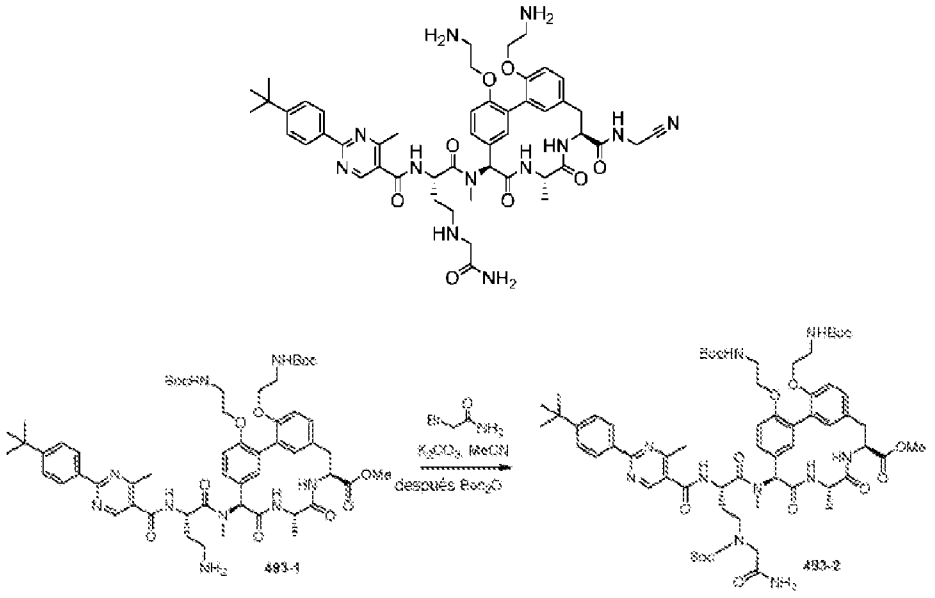
La bomba se lavó abundantemente con nitrógeno cuatro veces y después se aclaró con hidrógeno, la presión aumentó a 455,96 kPa (4,5 atm) y la mezcla se agitó durante 18 h. La presión se liberó, la mezcla se retiró de la bomba y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 %/ciclohexano) para proporcionar (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoato de metilo (425 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 395.

Etapa 3: A una solución de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoato de metilo (412 mg, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de LiOH (1,0M, 1,1 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1,0 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para proporcionar ácido (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoico (390 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M - H]^+$ = 379.

El Compuesto 101-G se acopló a ácido (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoico y se hidrogenó como se describe en el Ejemplo E. El compuesto resultante se acopló con ácido 2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico

, seguido de hidrólisis de ésteres, acoplamiento con clorhidrato de aminoacetonitrilo y desprotección global usando los procedimientos descritos en el Ejemplo G para proporcionar el Compuesto **492** (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 2,78 min, $[M + H]^+$ = 932,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,74-8,69 (m, 1H), 8,39-8,29 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,06 (m, 5H), 6,78-6,71 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 2H), 4,22-4,05 (m, 7H), 3,25-3,01 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,33 (s, 15H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 293: Síntesis del Compuesto 493



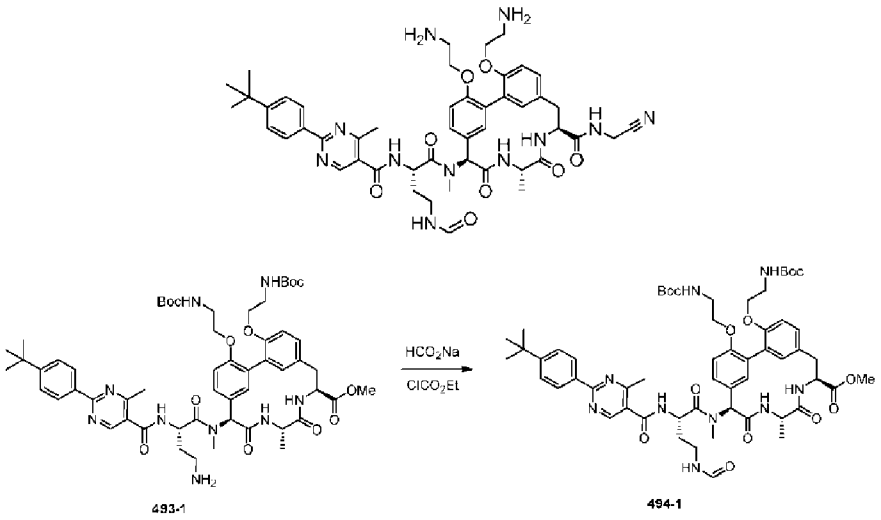
El Compuesto 493-1 se preparó en forma de un sólido de color blanco (373 mg) siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 291, usando cloruro de [(1*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metoxicarbonil-propil]amonio en lugar de cloruro de [(1*S*)-1-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metoxi-2-oxo-etil]amonio. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1066.

Al Compuesto 493-1 (373 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y 2-bromoacetamida (46 mg, 0,33 mmol). Se añadió DMF (0,5 ml) para ayudar a la solubilidad. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, después se añadieron carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (92 mg, 0,42 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 3 h y la mezcla resultante después se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 7 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 493-2 (295 mg, 69 %) en forma de un vidrio. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1247.

Partiendo del Compuesto 493-2, se siguieron procedimientos típicos de hidrólisis, acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación global de Boc (TFA/HFIP) (como se describe en el Ejemplo G) para proporcionar el Compuesto 493 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 2,51 min, $[M + H]^+$ =

947,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,82 (s, 2H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,44-8,32 (m, 3H), 8,02-7,66 (m, 4H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,30-7,00 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 6H), 3,21-2,94 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

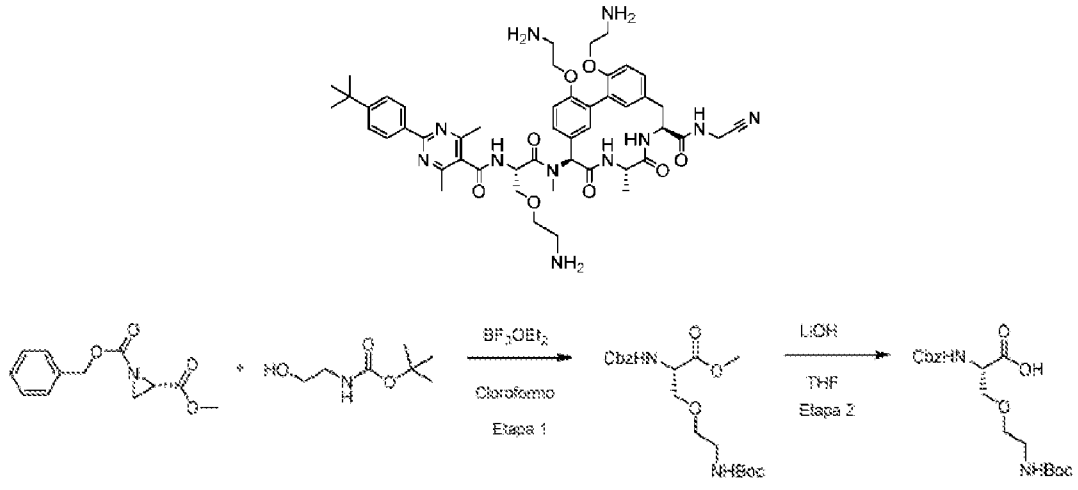
Ejemplo 294: Síntesis del Compuesto 494



Etapa 1: Una mezcla del Compuesto 493-1 (340 mg, 0,32 mmol) y formiato de sodio (26 mg, 0,38 mmol) en formiato de etilo (5 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 494-1 (273 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1095.

Partiendo del Compuesto 494-1, se siguieron procedimientos típicos de hidrólisis, acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación global de Boc (TFA/HFIP) (como se describen en los Ejemplos E y G) para proporcionar el Compuesto 494 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 2,94 min, $[M + H]^+$ = 918,7. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11-9,00 (m, 2H), 8,84-8,77 (m, 2H), 8,39-7,98 (m, 8H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,23-7,02 (m, 4H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,89-4,67 (m, 4H), 4,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,10-4,01 (m, 4H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,05-2,87 (m, 6H), 2,83 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,03-1,74 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,19 (d, J = 8,4 Hz, 3H).

Ejemplo 295: Síntesis del Compuesto 495



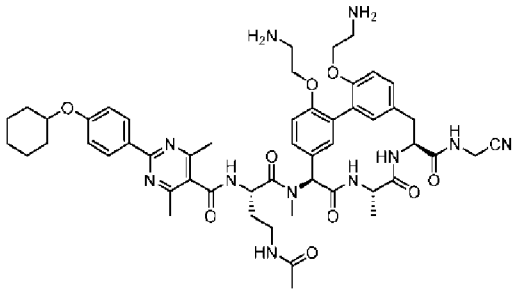
Etapa 1: A una solución de (*S*)-*N*-*Z*-aziridinc-2-carboxilato de metilo (1,26 ml, 6,38 mmol) y *N*-(2-hidroxioxietil)carbamato de *terc*-butilo (3,45 ml, 22,32 mmol) en cloroformo (45 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, se le añadió, gota a gota, trifluoruro de boro eterato de dietilo (0,81 ml, 6,38 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (70 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó. El residuo en bruto

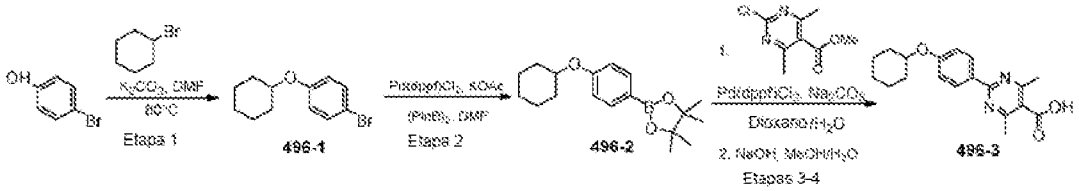
se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50 %/ciclohexano) para proporcionar (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]propanoato de metilo (1,30 g, 3,28 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): $[M + Na]^+ = 419$.

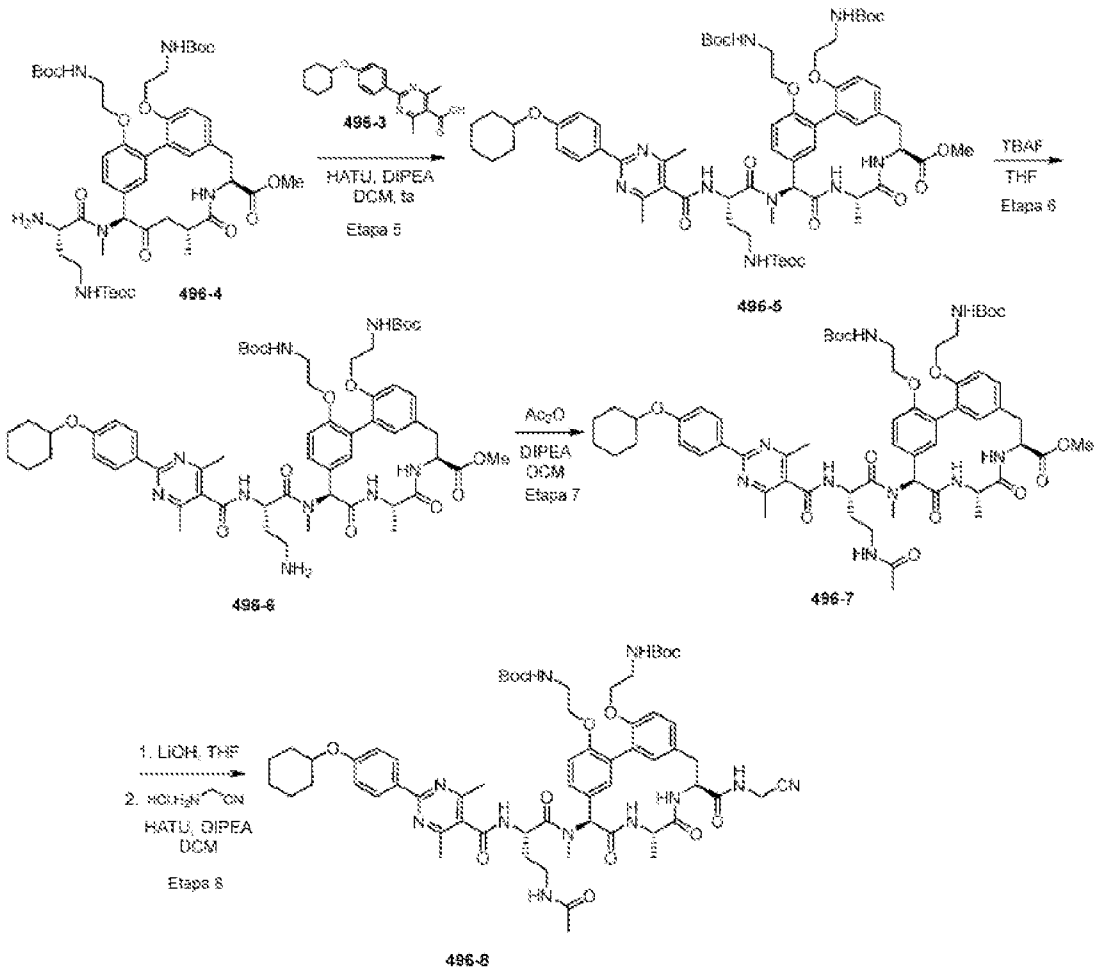
Etapa 2: A una solución de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]propanoato de metilo (1,3 g, 3,28 mmol) en THF (30 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,0 M, 6,56 ml, 6,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N (8,0 ml) seguido de agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó para proporcionar ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]propanoico (1,20 g, 3,14 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): $[M + Na]^+ = 405$.

El Compuesto 101-G se acopló a ácido (2S)-2-(benciloxicarbonyiamino)-3-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]propanoico y se hidrogenó como se describe en el Ejemplo E. El compuesto resultante se acopló con ácido 2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico, seguido de hidrólisis de ésteres, acoplamiento con clorhidrato de aminoacetonitrilo y desprotección global usando los procedimientos descritos en el Ejemplo G para proporcionar el Compuesto **495** (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $t_R = 2,48$ min, $[M + H]^+ = 934,4$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21-9,11 (m, 1H), 8,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,72 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,41-8,29 (m, 3H), 7,90-7,74 (m, 6H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,06 (m, 4H), 6,73-6,69 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,78-4,56 (m, 1H), 4,28-4,07 (m, 6H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 6H), 3,25-2,96 (m, 9H), 2,91 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,24-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 296: Síntesis del Compuesto 496







Etapa 1: A una solución de 4-bromofenol (1,0 g, 5,78 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron bromociclohexano (1,8 g, 11,0 mmol) y K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo, para proporcionar el compuesto 496-1 (170,0 mg, 11 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución del compuesto 496-1 (170,0 mg, 0,67 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (254 mg, 1,00 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24,4 mg, 0,03 mmol) y acetato de potasio (196 mg, 2,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La reacción se vertió en agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 496-2 (140 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: A una mezcla del compuesto 496-2 (200 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadieron 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (descrito en el Ejemplo 53) (199 mg, 0,99 mmol) y K_2CO_3 (274 mg, 2,0 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (48,4 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se diluyó con H_2O (20 ml), que se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (30 ml cada una), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (eluyente: EtOAC al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 341,0.

Etapa 4: A una solución de 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,32 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió NaOH acuoso 1,0 M (1,62 ml, 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 usando $KHSO_4$ acuoso saturado, que se añadió con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto 496-3 (100 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

El Compuesto 496-4 se preparó a partir del Compuesto 101-G y ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)butanoico usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo E. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 958$.

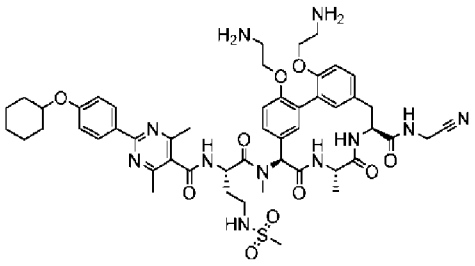
Etapa 5: El Ejemplo E se aplicó al Compuesto 496-4 (3,37 g, 3,52 mmol) y el Compuesto 496-3 (1,26 g, 3,87 mmol) para proporcionar el Compuesto 496-5 (3,78 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 1266$.

Etapa 6: A una solución del Compuesto 496-5 (3,05 g, 2,41 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para proporcionar el Compuesto 496-6 (3,20 g, 118 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El residuo se usó directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 1122$.

Etapa 7: Al Compuesto 496-6 (280 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (0,07 ml, 0,38 mmol) seguido de anhídrido acético (28 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH al 8 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 496-7 (195 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 1164$.

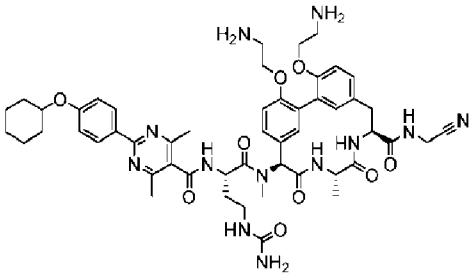
Etapas 8-9: Partiendo del Compuesto 496-7, se siguieron procedimientos típicos de hidrólisis, acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación global de Boc (TFA/HFIP) (Ejemplo G) para proporcionar el Compuesto 496 (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $t_R = 3,18$ min, $[M + H]^+ = 988,4$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05-8,96 (m, 2H), 8,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,37-8,28 (m, 5H), 7,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,28-6,93 (m, 7H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,07-3,94 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 3H), 3,03-2,82 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,58-1,37 (m, 4H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 297: Síntesis del Compuesto 497



El Compuesto **497** (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 296 usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): $t_R = 3,30$ min, $[M + H]^+ = 1024,4$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01-8,86 (m, 2H), 8,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 3H), 7,30-7,02 (m, 9H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,28-4,03 (m, 7H), 3,26-2,98 (m, 8H), 2,90 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 3H), 1,86-1,70 (m, 3H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

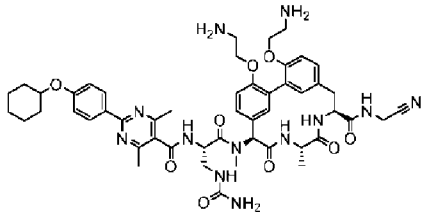
Ejemplo 298: Síntesis del Compuesto 498



El Compuesto 498 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando los métodos del Ejemplo 296 usando isocianato de trimetilo en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): $t_R = 3,06$ min, $[M + H]^+ = 989,4$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06-8,96 (m, 2H), 8,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,33-8,29 (m, 5H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 4H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 5,51-5,39 (m, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 4H), 3,21-2,85 (m, 7H),

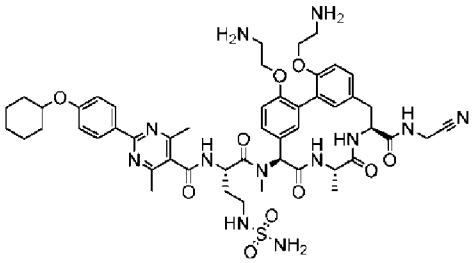
2,84 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 299: Síntesis del Compuesto 499



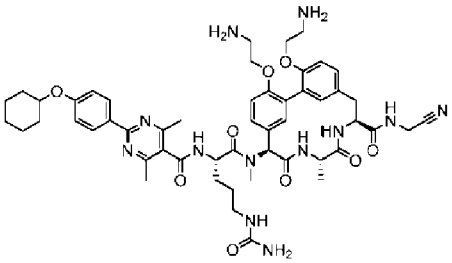
El Compuesto **499** (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando los métodos del Ejemplo 296 usando isocianato de trimetilsililo en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): t_R = 3,05 min, $[M + H]^+$ = 975,3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01-8,95 (m, 2H), 8,70 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,34-8,26 (m, 3H), 7,88 (s a, 6H), 7,28-7,03 (m, 6H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 5,78-5,64 (m, 2H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,28-4,08 (m, 7H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,24-3,00 (m, 8H), 2,94 (s, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,59-1,24 (m, 7H), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 300: Síntesis del Compuesto 500



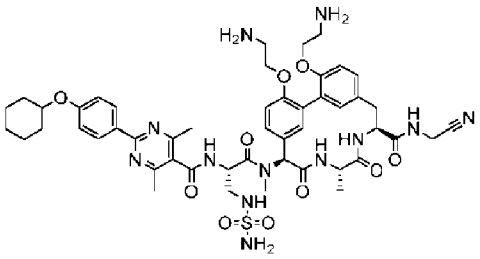
El Compuesto 500 (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando los métodos del Ejemplo 296 usando (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo (formado mezclando cantidades equimolares de isocianato de clorosulfonilo y terc-butanol en DCM) en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): t_R = 3,22 min, $[M + H]^+$ = 1025,4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01-8,95 (m, 2H), 8,72-8,67 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 3H), 7,92-7,81 (s a, 6H), 7,26-7,03 (m, 7H), 6,75-6,68 (m, 3H), 6,53 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 6H), 3,25-2,97 (m, 9H), 2,89 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,57-1,25 (m, 6H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 301: Síntesis del Compuesto 501



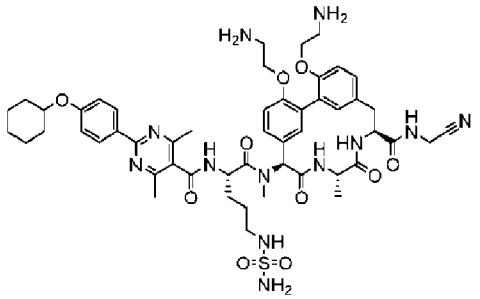
El Compuesto **501** (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando los métodos del Ejemplo 296 usando isocianato de trimetilsililo en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): t_R = 3,06 min, $[M + H]^+$ = 1003,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11-8,99 (m, 2H), 8,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,35-8,28 (m, 4H), 7,19-7,02 (m, 7H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,05-5,96 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,86-4,68 (m, 4H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 6H), 3,22-3,07 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,86 (s, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,48 (s, 4H), 2,01-1,93 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,63-1,24 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 302: Síntesis del Compuesto 502



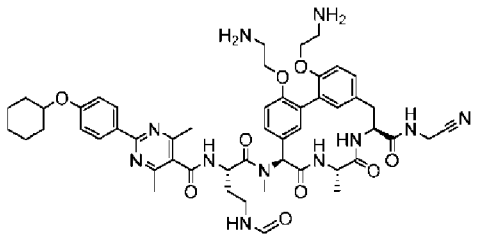
El Compuesto **502** (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 296 usando (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo (formado mezclando cantidades equimolares de isocianato de clorosulfonilo y *terc*-butanol en DCM) en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): t_R = 3,09 min, $[M + H]^+$ = 1001,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10-8,99 (m, 2H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,35-8,29 (m, 4H), 7,24-7,03 (m, 7H), 6,74 (dd, *J* = 1,6, 13,2 Hz, 2H), 6,65 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 4,14-4,01 (m, 6H), 3,18 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 6H), 2,48 (s, 4H), 2,46-2,43 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,78-1,73 (m, 3H), 1,57-1,23 (m, 7H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

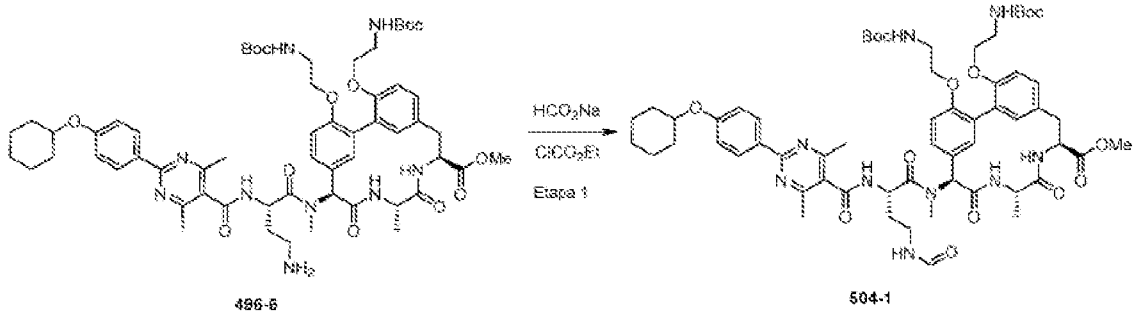
Ejemplo 303: Síntesis del Compuesto 503



El Compuesto **503** (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando los métodos del Ejemplo 296 usando (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo (formado mezclando cantidades equimolares de isocianato de clorosulfonilo y terc-butanol en DCM) en lugar de anhídrido acético en la Etapa 7. LCMS (ESI): t_R = 3,15 min, $[M + H]^+$ = 1039,6. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,34-8,25 (m, 3H), 7,94-7,88 (m, 6H), 7,25-7,03 (m, 7H), 6,73 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,53-6,44 (m, 3H), 4,82-4,69 (m, 3H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 6H), 3,25-2,88 (m, 12H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,97-1,26 (m, 15H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 304: Síntesis del Compuesto 504



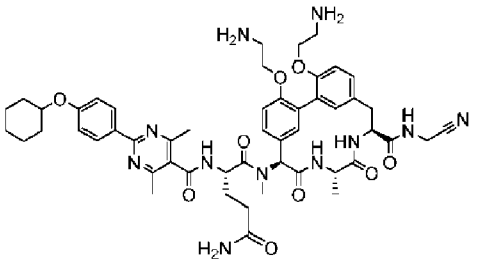


Etapa 1: Una mezcla del Compuesto 496-6 (descrito en el Ejemplo 296) (280 mg, 0,25 mmol) y formiato de sodio (20,4 mg, 0,38 mmol) en formiato de etilo (4 ml) se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre acetato de

etilo y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 7 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 504-1 (168 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1150.

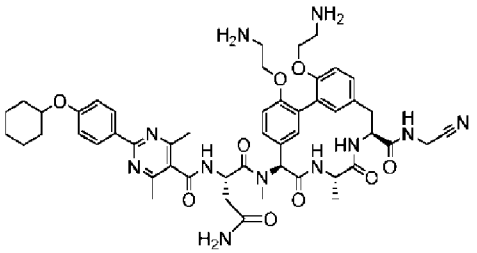
Partiendo del Compuesto 504-1, se siguieron procedimientos típicos de hidrólisis, acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación global de Boc (TFA/HFIP) (como se describen en los Ejemplos 5 y 7) para proporcionar el Compuesto 504 (sal de ácido fórmico) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 3,70 min, $[M + H]^+$ = 974,3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05-8,97 (m, 2H), 8,72-8,67 (m, 1H), 8,38-8,00 (m, 6H), 7,25-6,99 (m, 6H), 6,80-6,67 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,80-4,66 (m, 3H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 4,13-4,00 (m, 6H), 3,30-3,19 (m, 4H), 3,05-2,90 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,59-1,20 (m, 7H), 1,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).

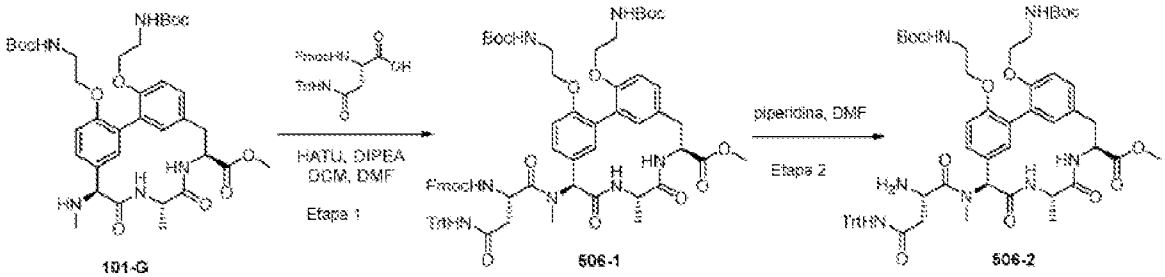
Ejemplo 305: Síntesis del Compuesto 505



El Compuesto 505 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 101-G y el Compuesto **496-3** (descrito en el Ejemplo 296), utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 7. LCMS (ESI): t_R = 3,15 min, $[M + H]^+$ = 974,4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06-8,87 (m, 2H), 8,74-8,63 (m, 1H), 8,37-8,28 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,45-6,91 (m, 6H), 6,88-6,66 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,96-4,58 (m, 3H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 6H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,60-1,36 (m, 4H), 1,35-1,17 (m, 4H).

Ejemplo 306: Síntesis del Compuesto 506





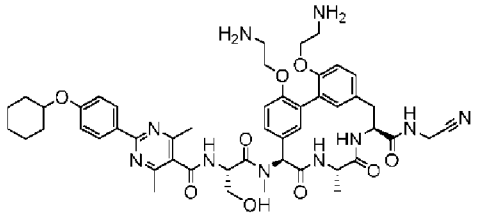
Etapa 1: Seguir un acoplamiento de HATU con el Compuesto 101-G (357 mg, 0,50 mmol) y Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (448 mg, 0,75 mmol) proporcionó el Compuesto 506-1 (561 mg, 87 %). LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1292.

Etapa 2: A una solución del Compuesto 506-1 (503 mg, 0,389 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió piperidina (0,385 ml, 3,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 506-2 (300 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1070.

El Compuesto 506 (sal de ácido trifluoroacético) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 506-2, siguiendo procedimientos típicos de acoplamiento de amidas (HATU/DIEA), hidrólisis, acoplamiento de amidas

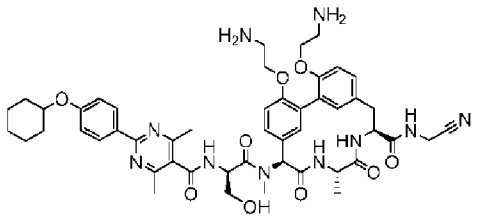
(HATU/DIEA) y eliminación global Boc/Tritilo (TFA/HFIP) (como se describen en el Ejemplo G). LCMS (ESI): t_R = 3,10 min, $[M + H]^+$ = 933,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 5H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,59-1,22 (m, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 307: Síntesis del Compuesto 507



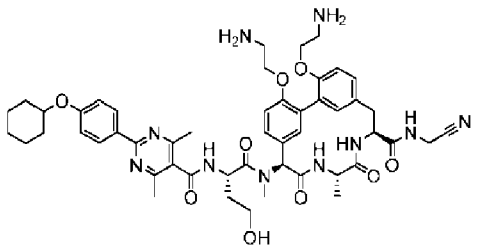
El Compuesto 507 se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo R usando ácido (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanoico, ácido 2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico y el Compuesto 101-G y se purificó por SFC quiral. LCMS (ESI): t_R = 3,06 min, $[M + H]^+$ = 960,3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08-8,93 (m, 2H), 8,76-8,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,89 (s a, 6H), 7,39-7,01 (m, 7H), 6,78-6,68 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,33-4,07 (m, 6H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,24-2,97 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,61-1,15 (m, 9H).

Ejemplo 308: Síntesis del Compuesto 508



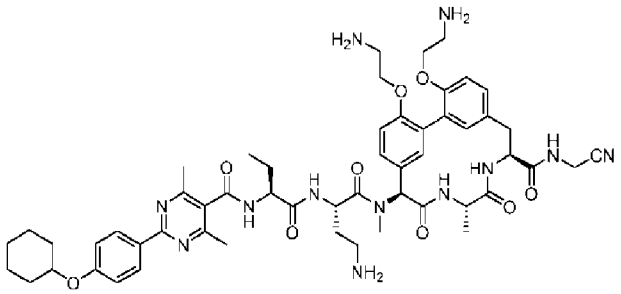
El Compuesto 508 se aisló en forma de un epímero minoritario a partir de la síntesis del Compuesto 507, a través de SFC quiral. LCMS (ESI): t_R = 3,13 min, $[M + H]^+$ = 933,5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,74-8,49 (m, 2H), 8,36-8,18 (m, 2H), 7,86 (s a, 6H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,20-7,01 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 6H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,23-3,05 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,61-1,14 (m, 9H).

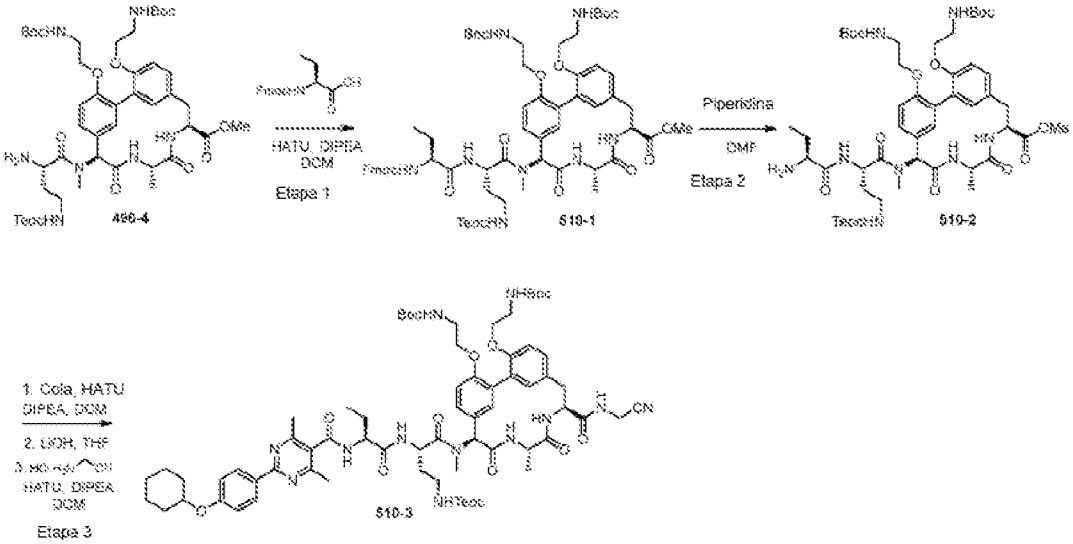
Ejemplo 309: Síntesis del Compuesto 509



El Compuesto **509** (sal de ácido trifluoroacético) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo R a partir de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((*terc*butildimetilsilil)oxi)butanoico, ácido 2-[4-(ciclohexoxi)fenil]-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico y el Compuesto 101-G. LCMS (ESI): t_R = 3,14 min, $[M + H]^+$ = 947,5 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98-8,95 (m, 2H), 8,69 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 3H), 7,94-7,84 (s a, 6H), 7,26-7,04 (m, 7H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,18-4,97 (m, 2H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,49-4,42 (m, 2H), 4,29-4,07 (m, 6H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,22-2,97 (m, 7H), 2,89 (s, 3H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,79-1,69 (m, 3H), 1,99-1,51 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 310: Síntesis del Compuesto 510





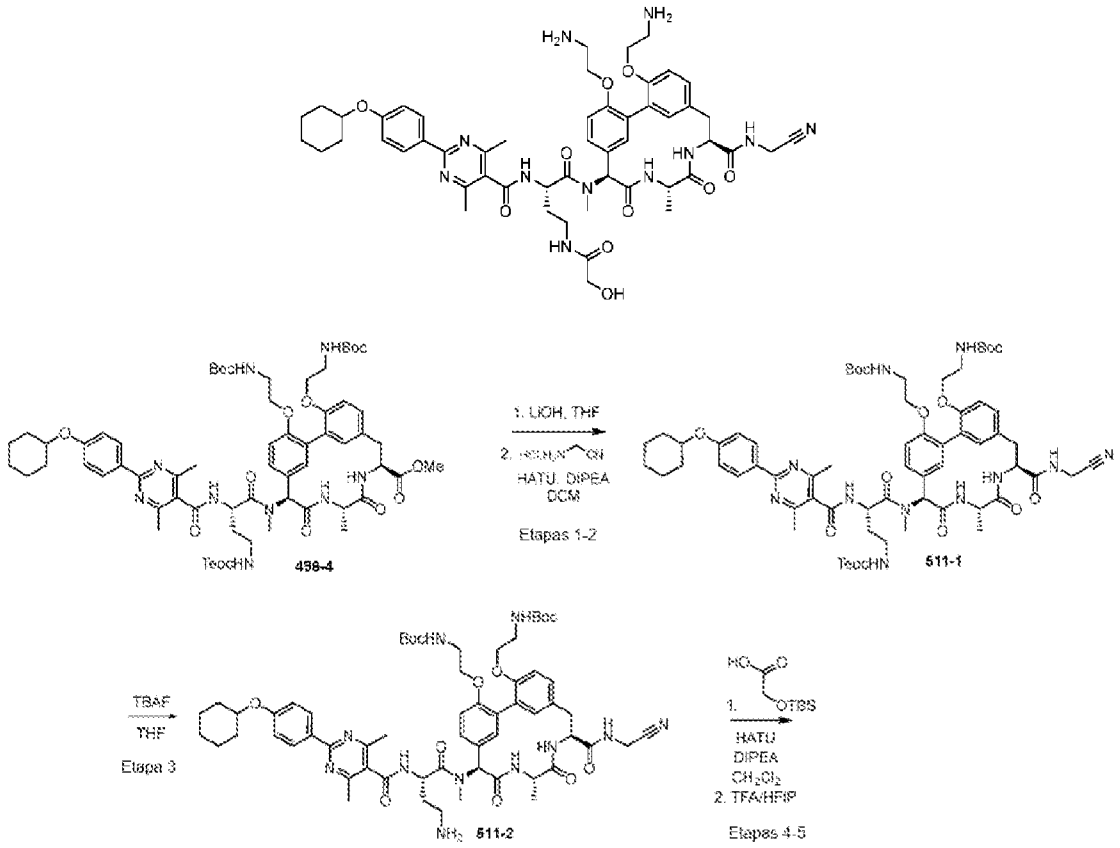
Etapa 1: A una mezcla del Compuesto 496-4 (descrito en el Ejemplo 296) (479 mg, 0,50 mmol) y (2*S*)-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico (195 mg, 0,60 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió DIPEA (0,17 ml, 1 mmol) seguido de HATU (247 mg, 0,65 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: acetato de etilo al 70-80 %/ciclohexano) para proporcionar el Compuesto 510-1 (435 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1265.

Etapa 2: Al Compuesto 510-1 (432 mg, 0,34 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió piperidina (0,34 ml, 3,41 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: MeOH al 7-10 %/DCM) para proporcionar el Compuesto 510-2 (313 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ =1044.

Etapa 3: Los métodos del Ejemplo G se aplicaron al Compuesto 510-2 para proporcionar el Compuesto 510-3 (133 mg, 33 % en 3 etapas) en forma de un vidrio incoloro. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1376.

Etapa 4: A una solución del Compuesto 510-3 (130 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,14 ml, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó. Se siguió el procedimiento general de eliminación global de Boc (TFA/HFIP) del Ejemplo G para proporcionar el Compuesto 510 (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 2,86 min, $[M + H]^+$ = 1032,2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,99-7,89 (m, 6H), 7,79 (s, 3H), 7,33-7,02 (m, 7H), 6,71 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,24-4,10 (m, 5H), 3,27-2,81 (m, 9H), 2,74 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,78-1,23 (m, 11H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 311: Síntesis del Compuesto 511

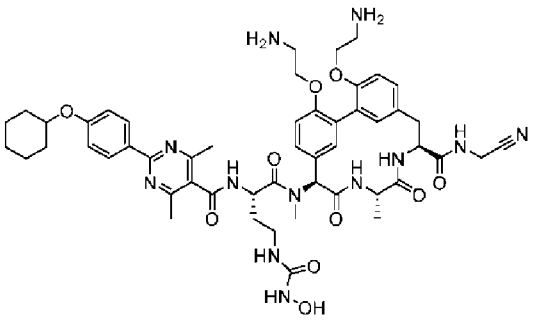


Etapas 1 y 2: Los Métodos del Ejemplo G se aplicaron al Compuesto 496-4 (descrito en el Ejemplo 296)(1,20 g, 0,95 mmol) para proporcionar el Compuesto 511-1 (898 mg, 73 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1266.

Etapa 3: A una solución del Compuesto 511-1 (895 mg, 0,69 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, después la temperatura se elevó a 50 °C y se agitó durante 6 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera y las fases se separaron. La capa orgánica se recogió y se secó durante Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó para proporcionar el Compuesto 511-2 (888 mg, 112 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó directamente en las siguientes etapas sin purificación adicional. LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 1146.

Etapas 4 y 5: Partiendo del Compuesto 511-2 y ácido 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxiacético, se siguieron los procedimientos acoplamiento de amidas (HATU/DIEA) y eliminación global de Boc (TFA/HFIP) del Ejemplo G para proporcionar el Compuesto 511 (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): t_R = 3,05 min, $[M + H]^+$ = 1004,8. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94-7,80 (s a, 6H), 7,28-7,02 (m, 7H), 6,73 (dd, J = 2,0, 10,7 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,89-4,66 (m, 4H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,28-4,08 (m, 6H), 3,78 (s, 2H), 3,32-2,97 (m, 9H), 2,85 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,60-1,35 (m, 5H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

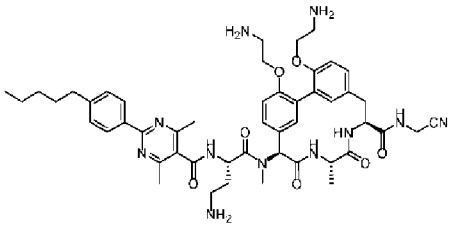
Ejemplo 312: Síntesis del Compuesto 512



Etapa 1: A una solución de 1,1'-carbonilimidazol (55 mg, 0,34 mmol) en THF (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a 20 °C se le añadió una solución del Compuesto 511-2 (195 mg, 0,17 mmol) en THF (2,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, después se añadió O-(*terc*-butildimetilsilil)hidroxilamina (75 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La temperatura se elevó a 50 °C y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 0,1 M, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 1206$.

Etapa 2: Se siguió el procedimiento de eliminación global de Boc (TFA/HFIP) del Ejemplo G para proporcionar el Compuesto 512 (sal de ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): $t_R = 3,20$ min, $[M + H]^+ = 1005,7$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01-8,95 (m, 2H), 8,70 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,60-8,51 (s a, 2H), 8,35-8,25 (m, 4H), 7,97-7,83 (s a, 6H), 7,28-7,01 (m, 7H), 6,87 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,75-6,71 (s a, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,87-4,79 (m, 2H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,29-4,08 (m, 6H), 3,26-2,96 (m, 9H), 2,86 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 3H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 313: Síntesis del Compuesto 513

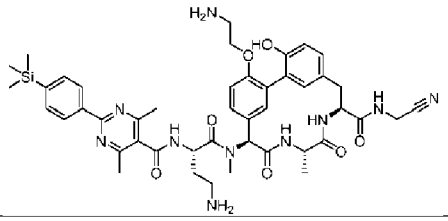
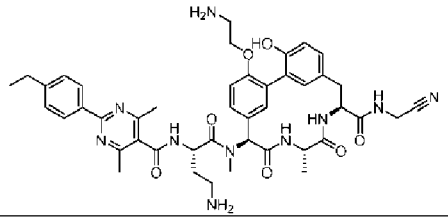
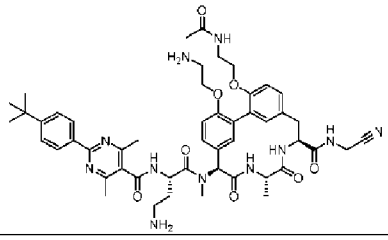
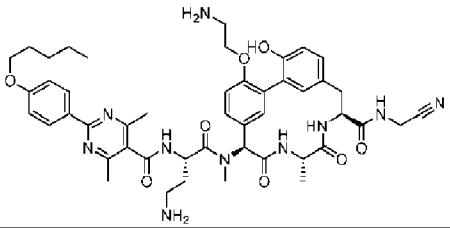
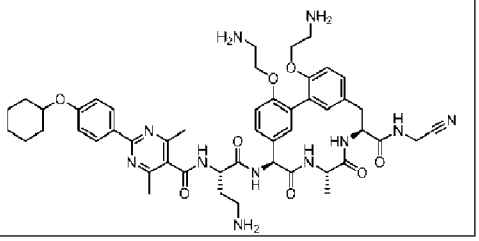


El Compuesto 513 (sal de ácido fórmico) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto **101-K** utilizando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): $t_R = 0,754$ min, $[M + H]^+ = 918,8$; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,46 (s a, 3H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 6H), 3,23-3,05 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 7H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

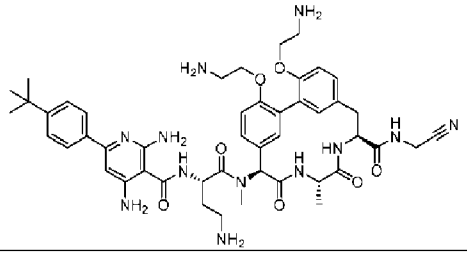
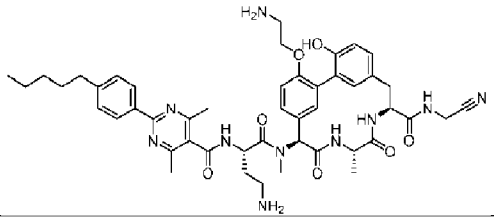
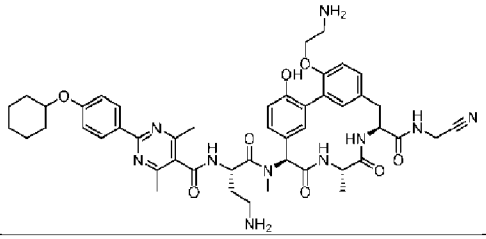
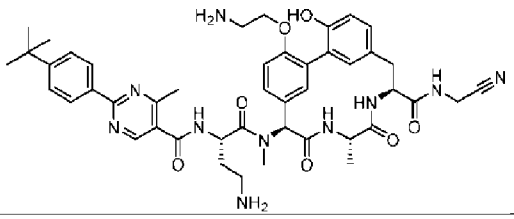
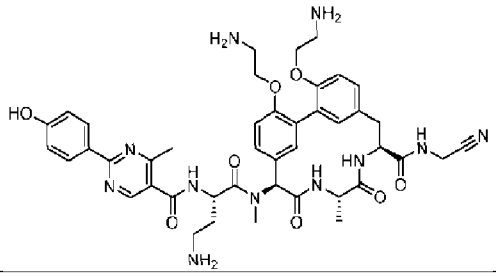
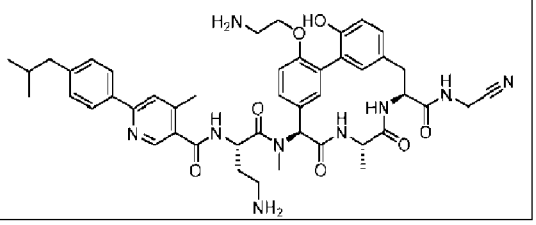
Ejemplos 314-358: Síntesis de los compuestos 514-558

Los siguientes compuestos de la tabla 3 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

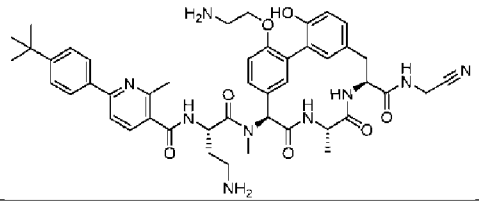
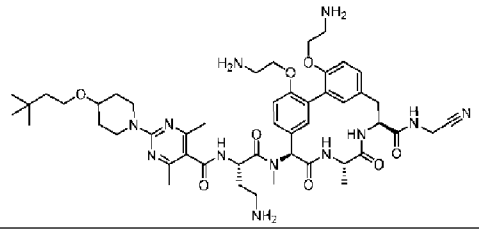
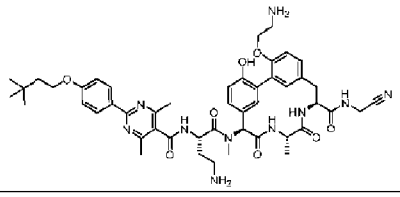
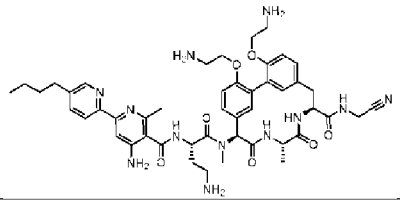
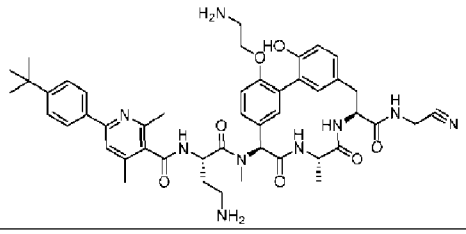
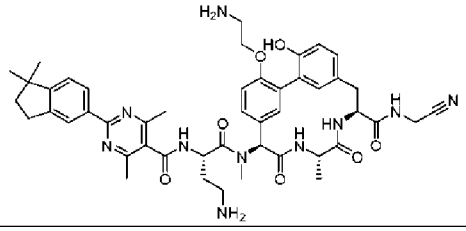
Tabla 3

Comp. N.º	Estructura
514	
516	
517	
518	
519	

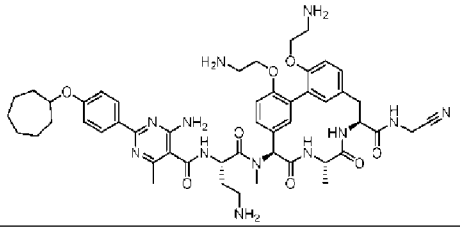
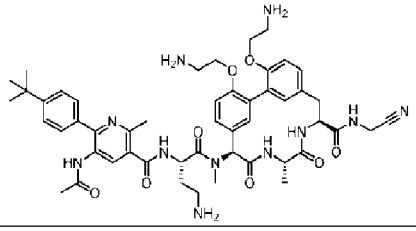
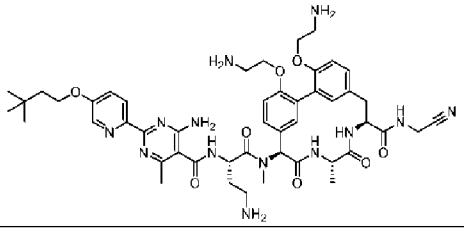
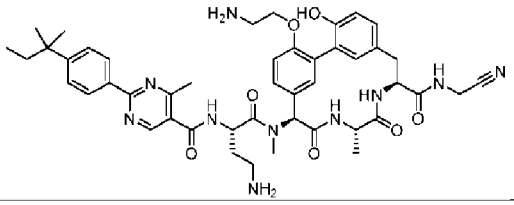
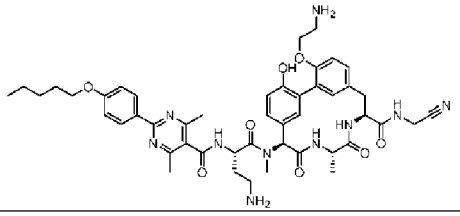
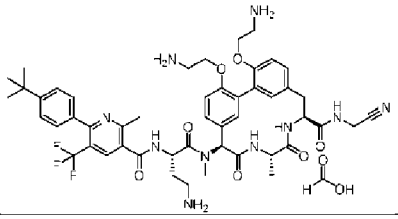
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
520	
521	
522	
523	
524	
525	

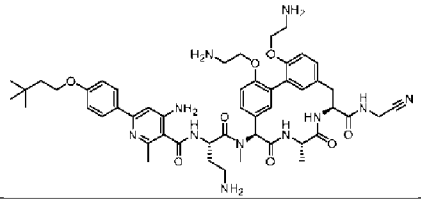
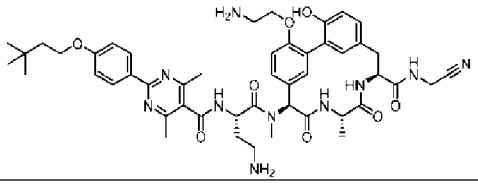
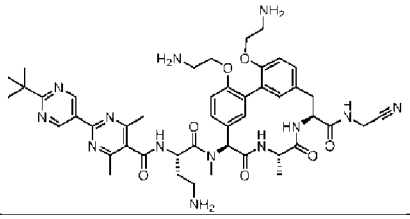
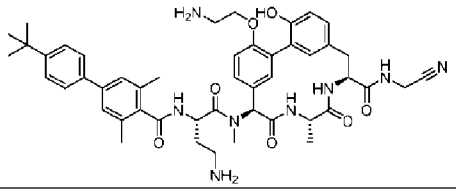
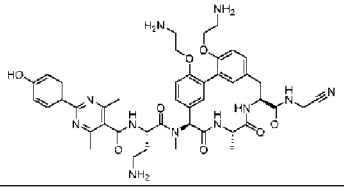
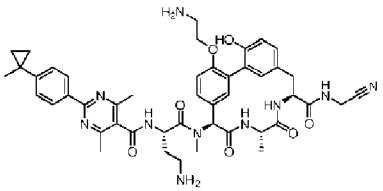
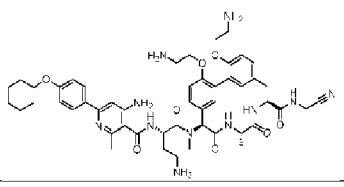
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
526	
527	
528	
529	
530	
531	

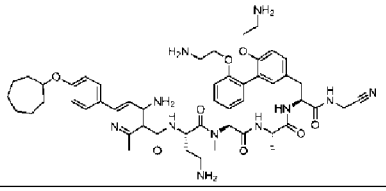
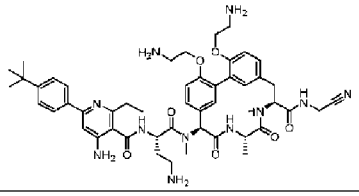
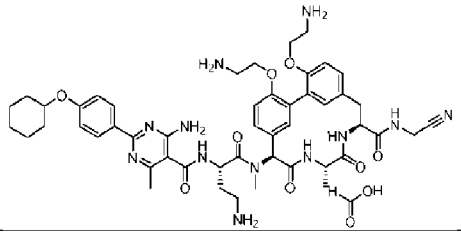
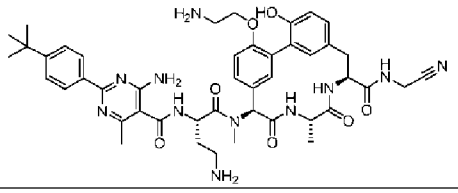
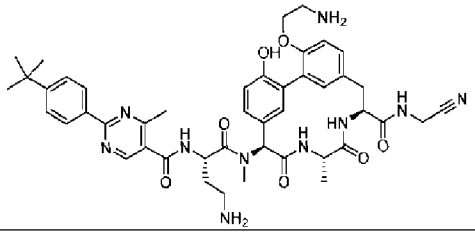
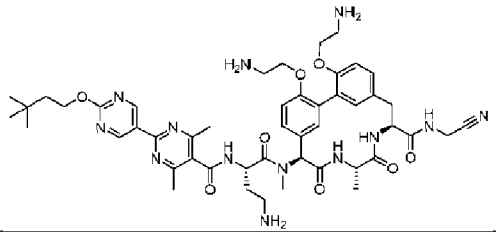
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
532	
533	
534	
535	
536	
537	

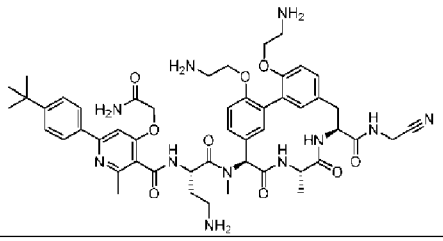
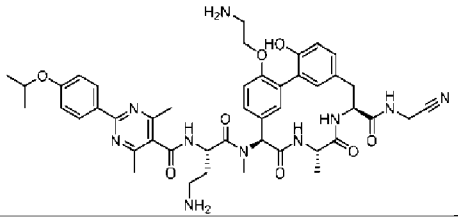
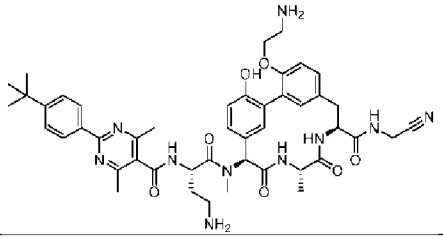
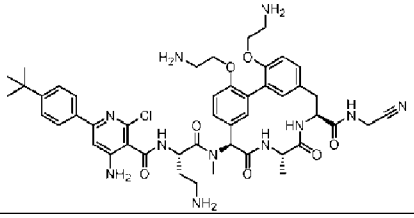
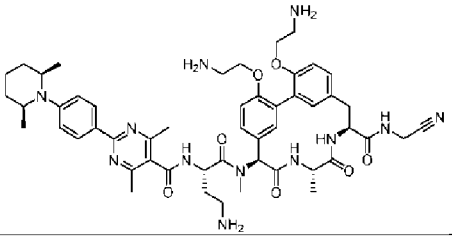
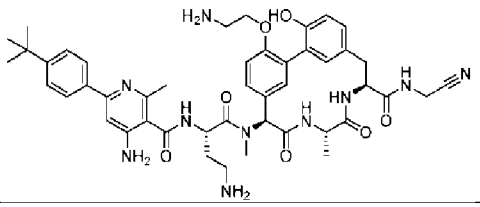
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
538	
539	
540	
541	
542	
543	
544	

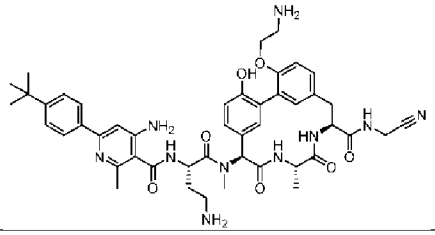
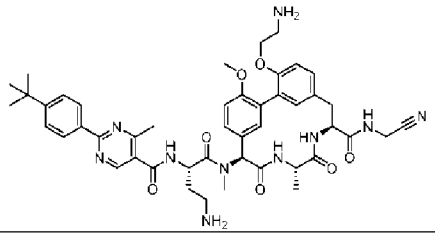
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
545	
546	
547	
548	
549	
550	

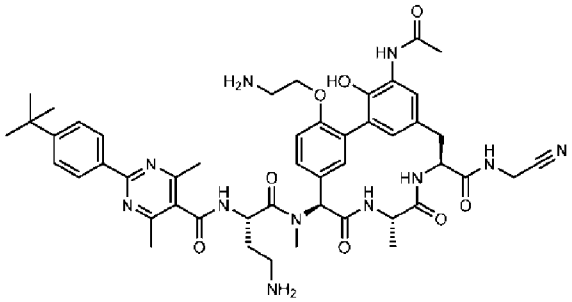
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
551	
552	
553	
554	
555	
556	

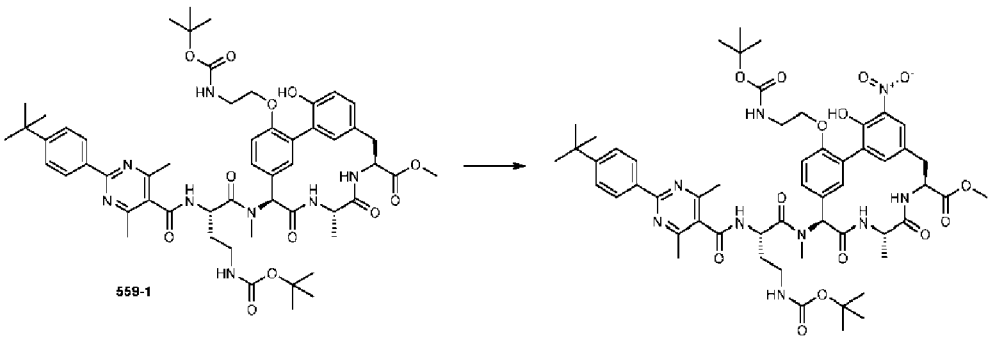
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
557	
558	

Ejemplo 359. Síntesis del compuesto 559

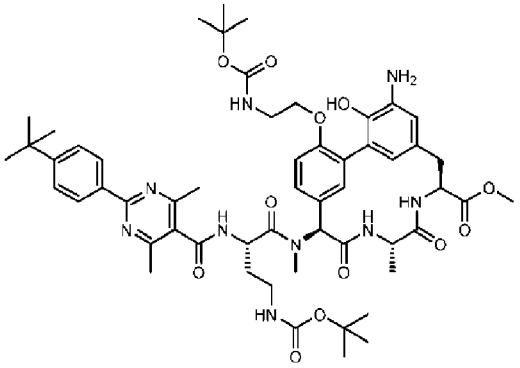


Etapa 1. (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-4-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-2^5-nitro-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



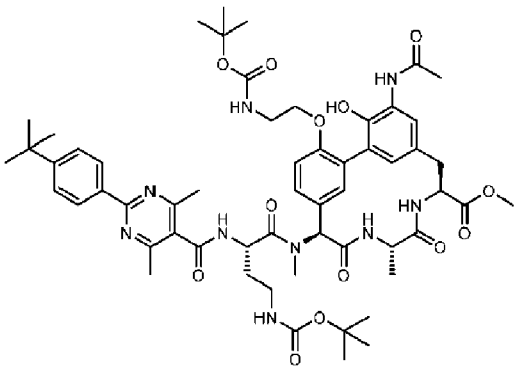
A una mezcla del compuesto 559-1 (77,4 mg, 0,0746 mmol) y ácido acético (1,0 ml, 17 mmol) se le añadió ácido nítrico (11 µl, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4 g de sílice, gradiente de disolvente: metanol al 0-5 % en diclorometano) para producir 63,1 mg (78 %) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1082,45.

Etapa 2. (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-amino-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



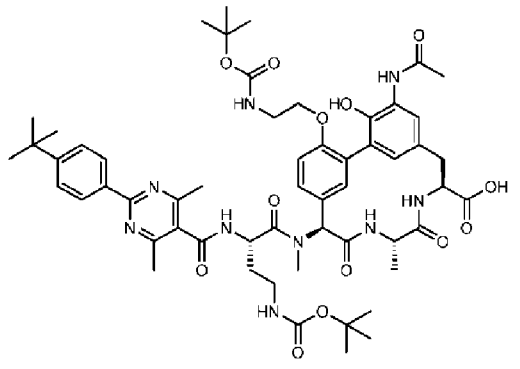
A una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-2^5-nitro-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (63,1 mg, 0,0583 mmol) en etanol (2,0 ml) se le añadió paladio (al 10 % en peso sobre carbono) (6,5 mg, 0,0061 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después con hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, aclarando con metanol, y el filtrado se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (57,7 mg, 94 %). LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1052,4.

Etapa 3. (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-acetamido-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



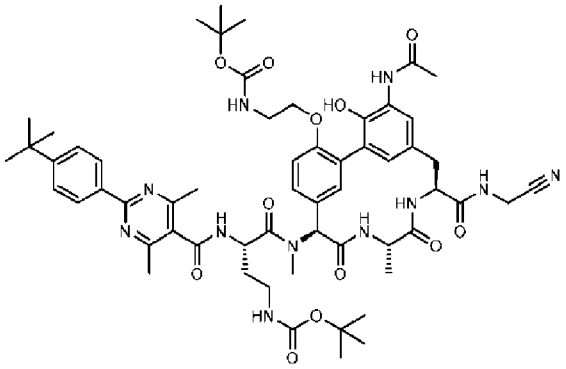
A una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-amino-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (57,7 mg, 0,0548 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se le añadieron anhídrido acético (16 µl, 0,169 mmol) y piridina (27 µl, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó sobre celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sílice 4 g, gradiente de disolvente: metanol al 0-5 % en DCM) para producir 60,0 mg (69 %) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1094,5.

Etapa 4. ácido (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-acetamido-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico



A una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-acetamido-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (41,3 mg, 0,0377 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadieron agua (0,20 ml) e hidróxido de litio (1,0 M en agua) (0,10 ml, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se llevó a la siguiente etapa sin purificación suponiendo rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1081,25.

Etapa 5. ((*S*)-4-(((3*S*,6*S*,9*S*)-1^5-acetamido-2^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-9-((cianometil)carbamoil)-1^6-hidroxi-6-metil-4,7-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-3-il)(metil)amino)-3-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo

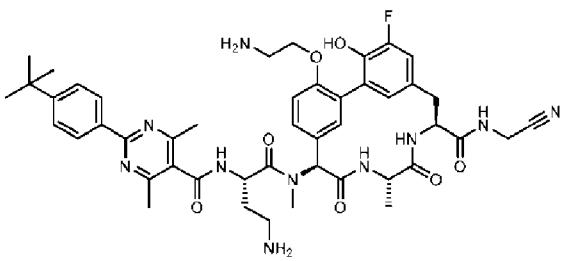


A una mezcla de ácido (4*S*,7*S*,10*S*)-2^5-acetamido-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)ainino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico (0,0377 mmol, 0,0377 mmol), clorhidrato de aminoacetonitrilo (7,5 mg, 0,081 mmol), HATU (32,0 mg, 0,0825 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (33 µl, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 8,6 mg de clorhidrato de aminoacetonitrilo, 50 ul de N,N-diisopropiletilamina y 31,6 mg HATU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua:salmuera:bicarbonato de sodio 2:1:1, ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4 g de sílice, gradiente de disolvente: metanol al 0-10% en diclorometano) para producir 33,1 mg (42%) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1118.

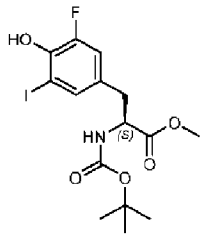
Etapa 6. (4S,7S,10S)-2^5-acetamido-10-((*S*)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-aminoetoxi)-*N*-(cianometil)-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxamida

A una solución de ((*S*)-4-(((3*S*,6*S*,9*S*)-1^5-acetamido-2^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-9-((cianometil)carbamoil)-1^6-hidroxi-6-metil-4,7-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-3-il)(metil)amino)-3-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (33,1 mg, 0,0296 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, destilando azeotrópicamente con dietil éter (2 x 2 ml). El residuo resultante se purificó a través de HPLC preparativa de fase inversa y se liofilizó para producir 3,4 mg (12 %) del compuesto del título. LCMS (Método A, ESI): t_R = 4,443 min, $[M+H]^+$ = 918,4; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,20 - 9,07 (m, 2H), 9,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,58 - 8,41 (m, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 6,86 - 6,47 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,84 - 4,63 (m, 2H), 4,37 - 4,12 (m, 5H), 3,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 3,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 2,95 (d, *J* = 15,8 Hz, 6H), 2,18 - 2,01 (m, 5H), 1,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 12H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 360. Síntesis del Compuesto 560

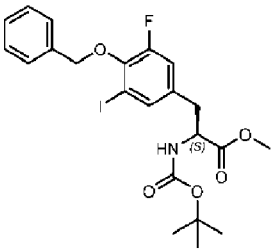


Etapa 1. (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo



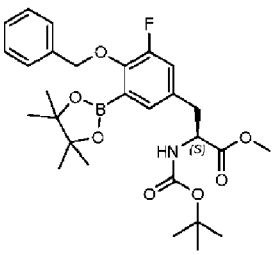
A una solución de (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de metilo (1,4814 g, 4,256 mmol) en metanol (10,0 ml) se le añadieron secuencialmente sulfato de plata (1,418 g, 4,548 mmol) y yodo (1,123 g, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se secó sobre salmuera y sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano) para producir 1,5246 g (81 %) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+Na]^+$ = 461,95.

Etapa 2. (*S*)-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-yodofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



A una mezcla de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-yodofenil)propanoato de metilo (1,5246 g, 3,471 mmol), carbonato de potasio (962 mg, 6,9604 mmol) y N,N-dimetilformamida (12 ml) se le añadió bromuro de bencilo (0,50 ml, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-50 % en heptanos) para producir 1,6527 g (95 %) del compuesto del título en forma de una incolora transparente. LCMS (ESI): $[M+Na]^+$ = 552,0.

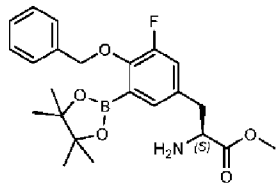
Etapa 3. (*S*)-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



Una mezcla de (*S*)-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-yodofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (1,6527 g, 3,122 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,3990 g, 5,455 mmol), acetato de potasio (0,985 g, 9,94 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloruro de paladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (0,289 g, 0,354 mmol) y dimetilsulfóxido (10,0 ml) se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano) para producir 0,9468 g (57%) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H\text{-}Boc]^+$ = 430,15, $[M+NH_4]^+$ = 547,25. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,22 (m, 6H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (td, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 13,8, 10,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,29 (s, 12H).

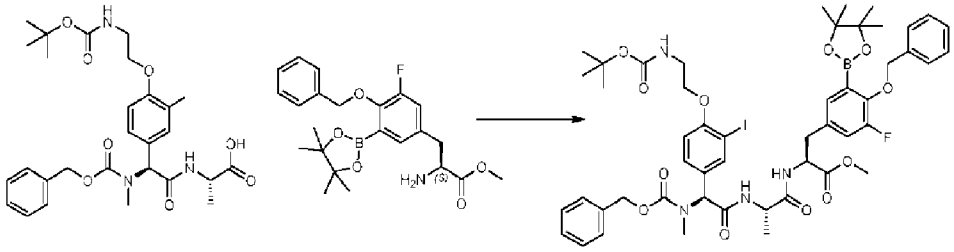
Etapa 4. (*S*)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de

metilo



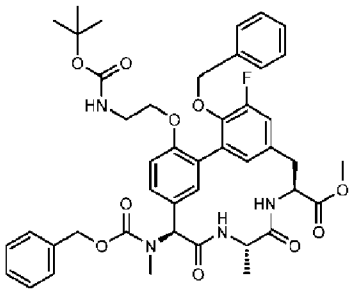
A una solución de (*S*)-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (945 mg, 1,785 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 h, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 430.

Etapa 5. (5*S*,8*S*,11*S*)-11-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-5-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-yodofenil)-4,8-dimetil-3,6,9-trioxo-1-fenil-2-oxa-4,7,10-triazadodecan-12-oato de metilo



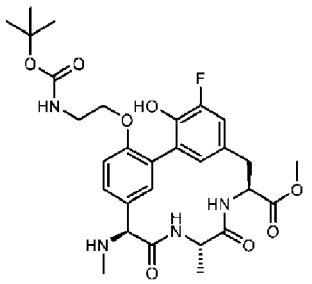
A una solución de ácido (2,S)-2-[[(2,S)-2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-2-[4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]-3-yodo-fenil]acetil]amino]propanoico (1,011 g, 1,542 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (365,9 mg, 2,084 mmol) y 4-metilmorfolina (0,90 ml, 8,2 mmol). Después de 20 minutos, se añadió una solución de (*S*)-2-amino-3-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metilo (1,785 mmol, 1,785 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: metanol al 0-5 % en diclorometano) para producir 1,412 g (86 %) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H\text{-}tBu]^+$ = 1011,20, $[M+NH_4]^+$ = 1084,30.

Etapa 6. (4*S*,7*S*,10*S*)-2^6-(benciloxi)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



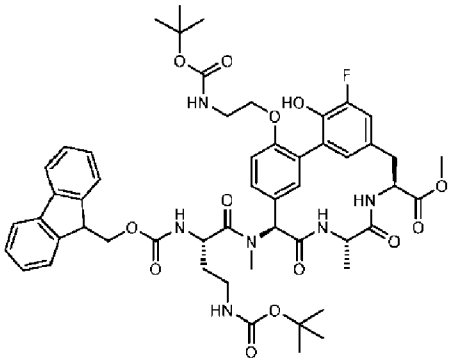
A una mezcla de (5*S*,8*S*,11*S*)-11-(4-(benciloxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-5-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-yodofenil)-4,8-dimetil-3,6,9-trioxo-1-fenil-2-oxa-4,7,10-triazadodecan-12-oato de metilo (1,412 g, 1,324 mmol) y fosfato de potasio tribásico (883 mg, 4,0766 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió agua (6,0 ml), seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]cloruro de paladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (169,0 mg, 0,2070 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo un globo de nitrógeno a 70 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para eliminar la mayor parte del acetonitrilo. El material residual se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g de sílice, gradiente de disolvente: metanol al 0-5 % en diclorometano) para producir 335,0 mg (31%) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 813,3.

Etapa 7. (4*S*,7*S*,10*S*)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



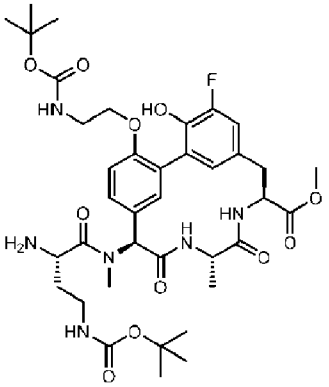
Una suspensión de (4*S*,7*S*,10*S*)-2^6-(benciloxi)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (335 mg, 335 mg, 0,4121 mmol) en etanol (3 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadieron formiato de amonio (411,1 mg, 6,520 mmol) e hidróxido de paladio (al 20 % en peso sobre carbono) (139,7 mg, 0,1990 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 100 °C durante 20 minutos. Se añadieron 72,7 mg hidróxido de paladio (al 20 % sobre carbono) y 220,3 mg de formiato de amonio y la mezcla se calentó con irradiación con microondas a 100 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, aclarando con diclorometano. El filtrado se diluyó adicionalmente con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso para eliminar la sal de formiato. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de DCM y las porciones de DCM combinadas se secaron sobre salmuera y sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para producir 261,8 mg (cuantitativo) del compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 589,25.

Etapa 8. (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



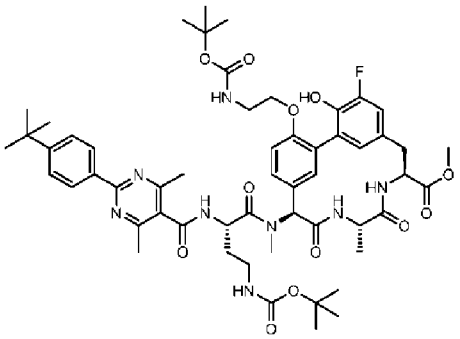
A una solución de ácido (2*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico (196,0 mg, 0,4449 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadieron 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (117,1 mg, 0,6670 mmol) y 4-metilmorfolina (0,20 ml, 1,8 mmol) Después de 20 minutos se añadió una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (261,8 mg, 0,4003 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (12 g de sílice, gradiente de disolvente: acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano) para producir 273,4 mg (68%) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1011,40.

Etapa 9. (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-2-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



A una solución de (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-2-((((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (273,4 mg, 0,2704 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l en THF, 0,55 ml, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se repartió entre heptanos (50 ml) y agua (50 ml) añadiendo 5 ml de ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se extrajo de nuevo con ácido cítrico acuoso al 10 %. Las porciones acuosas combinadas se ajustaron a pH ~8 con bicarbonato de sodio sólido y se extrajeron con DCM (3 x 50 ml). Las porciones de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 789,40.

Etapa 10. (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



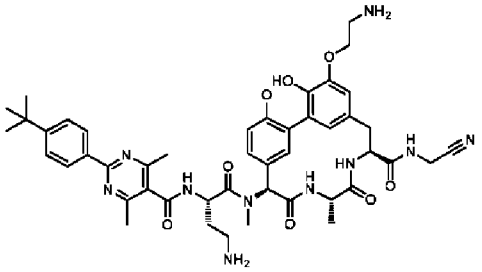
A una solución de ácido 2-(4-*terc*-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico (91,5 mg, 0,322 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol) seguido de cloruro de tionilo (42 µl, 0,577 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se evaporó al vacío. El residuo resultante se suspendió en 2 ml de THF. La mitad de esta solución de THF (aproximadamente 0,161 mmol) se añadió a una solución enfriada a 0 °C de (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-2-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,135 mmol, 0,135 mmol) y trietilamina (60,0 µl, 0,426 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, dejando que el baño de hielo se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó sobre celite y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sílice 12 g, gradiente de disolvente: metanol al 0-5 % en diclorometano) para producir 99,6 mg (70%) del compuesto del título. LCMS (ESI): $[M+H]^+$ = 1055,50

Etapa 11. (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-4-amino-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-aminoetoxi)-*N*-(cianometil)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxamida

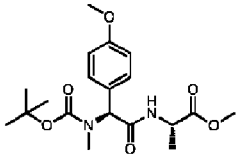
El compuesto del título se preparó en forma de una sal de TFA a partir de (4*S*,7*S*,10*S*)-10-((*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(*terc*-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-*N*-metilbutanamido)-1^6-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-2^5-fluoro-2^6-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo siguiendo procedimientos análogos a los descritos para el ejemplo 559, etapas 4-6. LCMS (Método A, ESI): t_R = 4,499 min, $[M+H]^+$ = 879,4; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,04 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 4,80-4,64 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,19 -

4,15 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 2H), 1,34 (s, 11H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 361: Síntesis del Compuesto 561

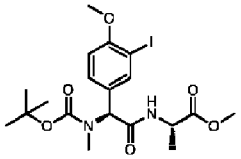


Etapa 1: ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)acetil)-L-alaninato de metilo



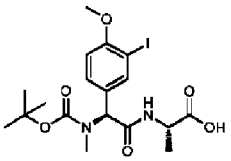
A una solución de ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetil)-L-alaninato de metilo (13,8 mmol, 5,54 g) en acetona (10 ml) se le añadieron carbonato de potasio (14,25 mmol, 1,97 g) y yodometano (14,25 mmol, 2,02 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el **compuesto 561-1** (1,355 g, 100 %) en forma de un aceite, que se usó tal cual. (MS+1) m/z 381,1

Etapa 2: ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetil)-L-alaninato de metilo



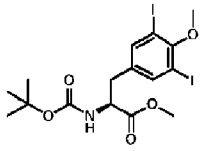
A una solución del **compuesto 561-1** (3,562 mmol, 1,355 g) en metanol (50 ml) a 0 °C se le añadieron secuencialmente sulfato de plata (3,740 mmol, 1,166 g) y yodo (3,740 mmol, 949 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución de 10 % (p/p) tiosulfato de sodio hasta que la reacción se volvió de color amarillo pálido. La mayor parte del metanol se evaporó por evaporación rotatoria después se añadieron bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 3 % en DCM para proporcionar el **compuesto 561-2** (1,393 g, 77,2 %). (MS+1) m/z 507,1

Etapa 3: ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(3-yodo-4-metoxifenil)acetil)-L-alanina



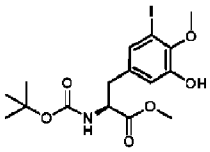
A una solución del **compuesto 561-2** (2,751 mmol, 1,393 g) en THF (16 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido de litio, 0,5M en agua (2,751 mmol, 5,50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH2-3 mediante la adición de HCl 0,5M. Se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO4, se concentró al vacío para proporcionar el **compuesto 561-3** en bruto (1,353 g, 99,9 %) en forma de un sólido de color castaño claro, que se usó sin purificación adicional. (MS+1) m/z 493,0

Etapa 4: (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diyodo-4-metoxifenil)propanoato de metilo



A una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)propanoato de metilo (1,10 mmol, 5,471 g) en acetona (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (4,40 mmol, 5,528 g) y yodometano (4,40 mmol, 5,677 g, 2,49 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 40 % en heptanos para proporcionar el **compuesto 561-4** (95,321 g, 94,82 %) en forma de una espuma de color blanco. (MS+1) m/z 561,8

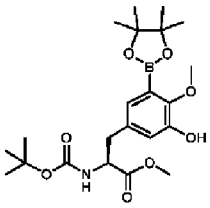
Etapa 5: (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxi-5-yodo-4-metoxifenil)propanoato de metilo



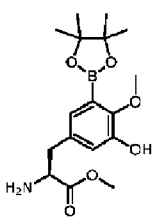
Una mezcla del **compuesto 561-4** (16,7 mmol, 9,40 g) y borato de trimetilo (83,7 mmol, 8,7 g, 9,53 ml) en dietil éter (100 ml) se enfrió a -70 °C. Se añadió n-butilo litio (2,5 mol/l) en hexanos (41,9 mmol, 11,00 g, 17 ml) gota a gota manteniendo temperatura interna por debajo -65 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con ácido acético (167 mmol, 10,0 g, 9,6 ml) y peróxido de hidrógeno (30 %p/p) en agua (17,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche dejando calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con saturado NH4Cl (ac.) y se extrajo con acetato de isopropilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluido con EtOAc del 0 al 50 % en heptanos y produjo el **compuesto 561-5** (2,45 g, 32,5 %) en forma de una espuma de color blanco. (MS+1) m/z 452,3

Etapa 6: (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metilo



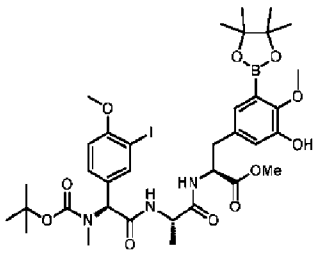
El **compuesto 561-5** (4,63 mmol, 2,09 g), bis(pinacolato)diboro (10,2 mmol, 2,59 g), acetato de potasio (18,5 mmol, 1,82 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (0,463 mmol, 386 mg) se suspendieron en dimetilsulfóxido seco (50 ml) (desgasificado por rociado con nitrógeno), y se calentaron a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de isopropilo y agua 1:1 y se filtró a través de Celite. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 3x con acetato de isopropilo. La capa orgánica combinada se secó con MgSO4 y se concentró al vacío. El residuo de color pardo oscuro se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc del 20 al 60 % en heptanos) y proporcionó el **compuesto 561-6** (1,743 g, 83,4 %) en forma de un sólido de color blanco. (MS+1) m/z 452,1 **Etapa 7:** (S)-2-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metilo



El **compuesto 561-6** (1,405 mmol, 634 mg) en diclorometano (4 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético

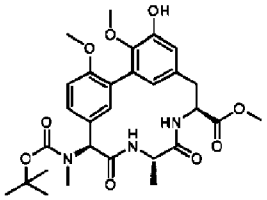
(1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió EtzO y después se concentró. Se repitió el proceso 2 veces más. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar el **compuesto 561-7** (493,4 mg, 100,0 %), que se usó tal cual. (MS+1) m/z 352,1

Etapa 8: (6S,9S,12S)-12-(3-hidroxi-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-6-(3-yodo-4-metoxifenil)-2,2,5,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato de metilo



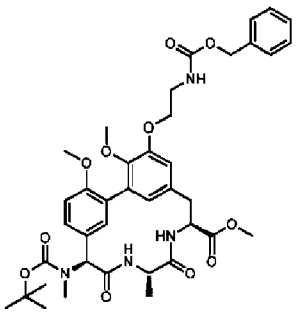
A una solución del **compuesto 561-7** (1,405 mmol, 493,4 mg) en acetonitrilo (5 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,532 mmol, 234,6 mg), el **compuesto 561-3** (1,277 mmol, 672 mg), TEA (0,38 ml, 0,38 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,192 mmol, 611,9 mg) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaHCOs saturado y salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el **compuesto 561-8** en bruto en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. (MS+1) m/z 826,1

Etapa 9: (4S,7S,10S)-10-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-25-hidroxi-16,26-dimetoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



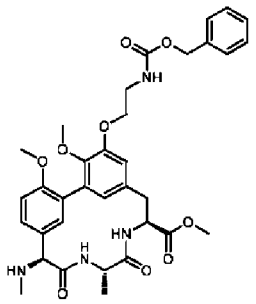
Una mezcla del **compuesto 561-8** (2,000 mmol, 1,651 g), fosfato de potasio tribásico (7,000 mmol, 1,53 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (0,2000 mmol, 165 mg) en acetonitrilo desgasificado en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NH4Cl. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO2; EtOAc al 0-100 % en DCM), proporcionó el **compuesto 561-9** (276 mg, 17,14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (MS+1) m/z 572,1

Etapa 10: (4S,7S,10S)-25-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-10-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-16,26-dimetoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



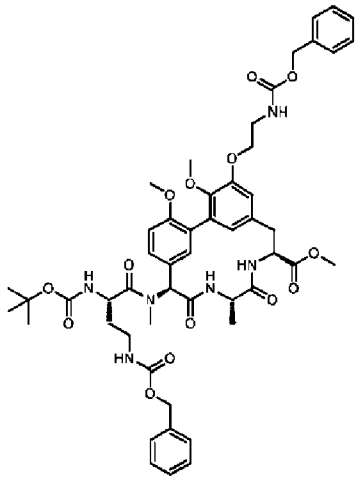
A una solución del **compuesto 561-9** (0,249 mmol, 142 mg) y (2-bromoetil)carbamato de bencilo (0,746 mmol, 203 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,243 mmol, 405 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 2 % en DCM para proporcionar el **compuesto 561-10** (124 mg, 47,96 %). (MS+1) m/z 749,3

Etapa 11: (4S,7S,10S)-25-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-16,26-dimetoxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



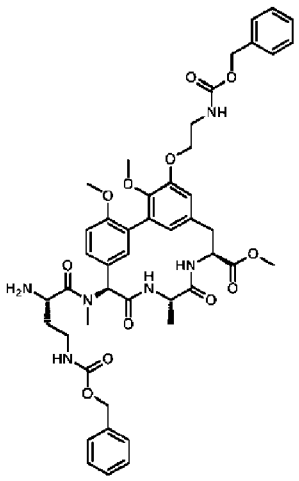
10 (0,1416 mmol, 106 mg) en diclorometano (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió EtzO y después se concentró de nuevo. Se repitió el proceso 2 veces más. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar el **compuesto 561-11** en bruto (91,8 mg, 100%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. (MS+1) m/z 649,1

Etapa 12: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-N-metilbutanamido)-25-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-16,26-dimetoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



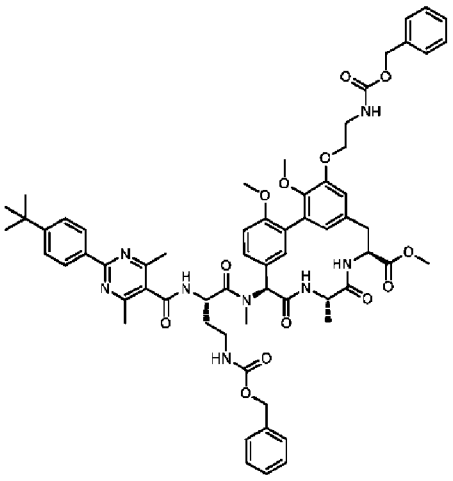
A una mezcla de ácido (2S)-4-(benciloxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (0,2127 mmol, 74,97 mg) y el **compuesto 561-11** (0,1418 mmol, 92 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,418 mmol, 183 mg, 0,247 ml) y HATU (0,284 mmol, 110 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar el **compuesto 561-12** (128 mg, 85,4 %). (MS+1) m/z 983,4

Etapa 13: (4S,7S,10S)-10-((S)-2-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-N-metilbutanamido)-25-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-16,26-dimetoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



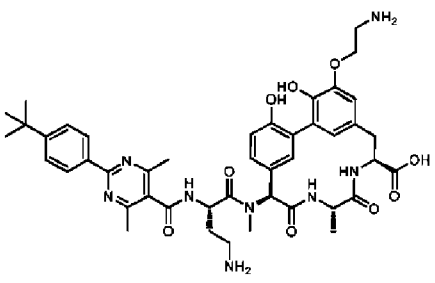
El **compuesto 561-12** (0,2360 mmol, 232 mg) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se concentró. Al residuo se le añadió EtzO y se reconcentró. Se repitió el proceso 2 veces más. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto 561-13, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. (MS+1) m/z 883,3

Etapa 14: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etoxi)-16,26-dimetoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



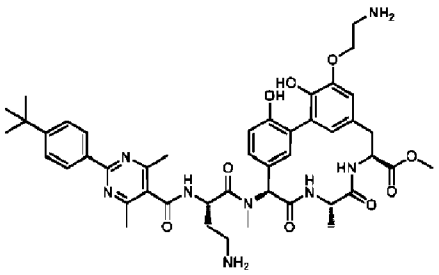
A una mezcla de ácido 2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico (0,355 mmol, 101 mg) y el **compuesto 561-13** (0,237 mmol, 209 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,367 mmol, 306 mg, 0,413 ml) y HATU (0,473 mmol, 1834 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para proporcionar el **compuesto 561-14** (138 mg, 51%). (MS+1) m/z 1149,5

Etapa 15: ácido (4S,7S, 10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-aminoetoxi)-16,26-dihidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico



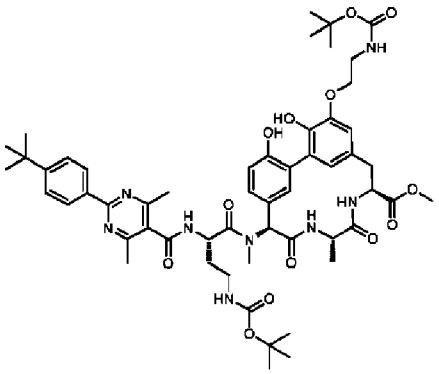
Se agitaron cloruro de aluminio (7,233 mmol, 965 mg) y 1-dodecanotiol (7,233 mmol, 1,464 mg, 1,73 ml) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente durante 0,5 h. se añadió gradualmente 14 (0,120 mmol, 156 mg) en diclorometano (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el **compuesto 561-15** en bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. (MS+1) m/z 839,4

Etapa 16: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-aminoetoxi)-16,26-dihidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



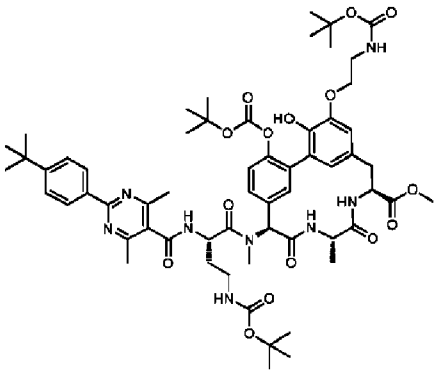
Al **compuesto 561-15** (0,1204 mmol, 101 mg) en metanol anhidro (15 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el **compuesto 561-16** en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 17: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-16,26-dihidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



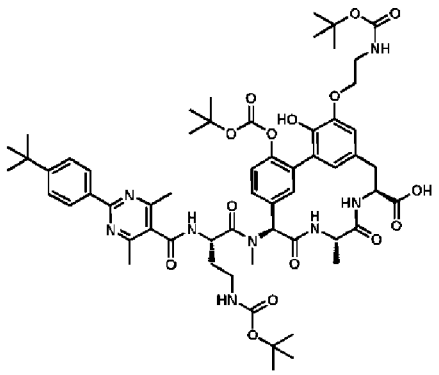
16 (0,1184 mmol, 101 mg) en acetona (15 ml) y agua (5 ml) se trató con K2CO3 saturado en agua a pH 9-10. Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,184 mmol, 266,4 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM para proporcionar el **compuesto 561-17** (124,7 mg, 100,0 %). (MS+1) m/z 1053,6

Etapa 18: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-16-((terc-butoxicarbonil)oxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



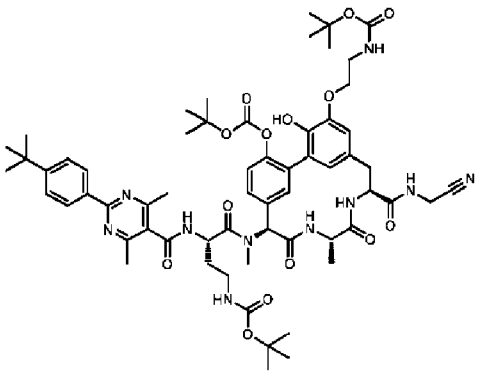
Una mezcla del **compuesto 561-17** (0,1184 mmol, 124,7 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,5920 mmol, 76 mg, 0,103 ml), y dicarbonato de di-terc-butilo (0,5920 mmol, 133 mg) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo purificado sobre sílice eluido con MeOH del 0 al 10 % en DCM proporcionó el **compuesto 561-18** (117 mg, 86 %). (MS+1) m/z 1154,2

Etapa 19: ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-16-((terc-butoxicarbonil)oxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico



El **compuesto 561-18** (0,101 mmol, 116 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,5 M, 0,304 mmol, 0,61 ml) a 0 °C gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (6 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con HCl 0,5 M a pH~3. El precipitado de color blanco resultante se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO4, se filtró y se concentró para proporcionar el **compuesto 561-19** en bruto (106,8 mg, 92,64 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó tal cual. (MS+1) m/z 1140,4

Etapa 20: (2-(((3S,6S,9S)-3-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-26-((terc-butoxicarbonil)oxi)-9-((cianometil)carbamoil)-16-hidroxi-6-metil-4,7-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-15 -il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo



A una mezcla del **compuesto 561-19** (0,035 mmol, 40 mg), clorhidrato de aminoacetonitrilo (0,35 mmol, 33 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,526 mmol, 68 mg, 0,092 ml) y HATU (0,0526 mmol, 21 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con

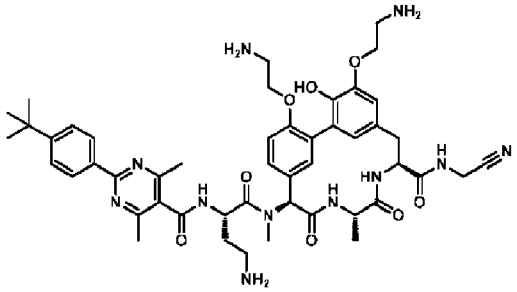
EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM para proporcionar el **compuesto 561-20** (17,1 mg, 41,4%). (MS+1) m/z 1177,8

Etapa 21: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-25-(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-16,26-dihidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxamida

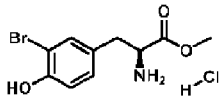
El **compuesto 561-20** (0,0145 mmol, 17,1 mg) en ácido trifluoroacético (0,25 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (4,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió EtzO y se reconcentró; repitió el proceso 2 veces más. El residuo se secó al alto vació y después se purificó por HPLC de fase inversa y proporcionó el Compuesto **561** (6 mg, 47,1 %) en forma de un polvo de color blanco. (MS+1) m/z 877,4

^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,34 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 2H), 4,28 (td, J = 8,7, 7,5, 4,2 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,41 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 3,15 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,30 (dc, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 2,16 (dc, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 9H).

Ejemplo 362: Síntesis del Compuesto 562

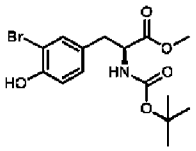


Etapa 1: clorhidrato de (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-hidroxifenil)propanoato de metilo



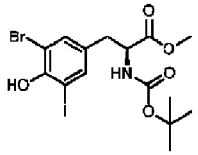
A una solución de ácido (2S)-2-amino-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)propanoico (39,32 mmol, 10,3 g) en metanol (100 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (86,5 mmol, 10,29 g, 6,30 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (12,21 g, 100 %), que se usó sin purificación adicional. (MS+1) m/z 272,0

Etapa 2: (S)-3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



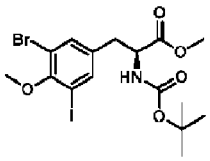
A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(3-bromo-4-hidroxifenil)propanoato de metilo (39,32 mmol, 12,21 g) en acetona/agua 1:1 (100 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (118 mmol, 9,91 g) y di-terc-butilo dicarbonato (58,98 mmol, 13,27 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N a pH 3-4. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar (S)-3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 372,0

Etapa 3: (S)-3-(3-bromo-4-hidroxi-5-yodofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



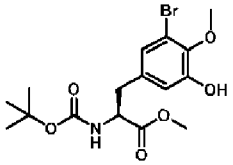
A una solución de (S)-3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (18,95 mmol, 7,09 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (22,74 mmol, 5,22 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con saturado NaHCOs y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc del 15 al 30 % en heptanos y proporcionó el compuesto del título (6,86 g, 72,4 %) en forma de un sólido de color blanco. (MS+1) m/z 499,9

Etapa 4: (S)-3-(3-bromo-5-yodo-4-metoxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



Se disolvió (S)-3-(3-bromo-4-hidroxi-5-yodofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (6,24 mmol, 3,12 g) en acetona (50 ml) y se trató secuencialmente con carbonato de potasio (31,2 mmol, 4,31 g) y yodometano (7,49 mmol, 1,06 g, 0,466 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 to 40 % EtOAc en heptanos) y proporcionó el compuesto del título (2,28 g, 71,1 %) en forma de una espuma de color blanco. (MS+1) m/z 513,9

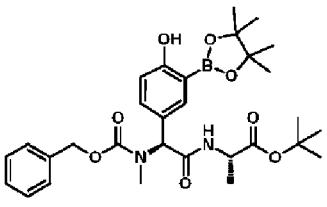
Etapa 5: (S)-3-(3-bromo-5-hidroxi-4-metoxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo



Se suspendieron bis(pinacolato)diboro (8,046 mmol, 2,04 g), (S)-3-(3-bromo-5-yodo-4-metoxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (5,364 mmol, 2,76 g), acetato de potasio (13,41 mmol, 1,32 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (0,2682 mmol, 223 mg) en dimetilsulfóxido seco (50 ml) (desgasificado por rociado con nitrógeno), y se calentaron a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con 1: 1 EtOAc y agua y se filtró a través de Celite. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con MgSO4 y se concentró al vacío para proporcionar (S)-3-(3-bromo-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo en bruto en forma de una goma de color pardo oscuro, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 514,1

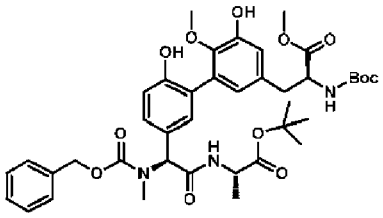
El (S)-3-(3-bromo-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo anterior (5,364 mmol, 2,76 g) se disolvió en metanol (24 ml) y peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua) (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El MeOH se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 50 % en heptanos y proporcionó el compuesto del título (1,15 g, 53 % en 2 etapas). (MS+1) m/z 404,0

Etapa 6: ((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetil)-L-alaninato de terc-butilo



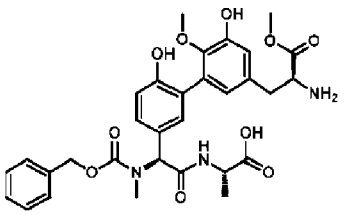
Se suspendieron bis(pinacolato)diboro (19,22 mmol, 4,88 g), (2S)-2-[[(2S)-2-[benciloxicarbonil(metil)amino]-2-(4-hidroxi-3-yodo-fenil)acetil]amino]propanoato de terc-butilo (12,01 mmol, 6,827 g), acetato de potasio (36,03 mmol, 3,536 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (0,6005 mmol, 500 mg) en dimetilsulfóxido seco (120 ml) (desgasificado por rociado con nitrógeno), y se calentaron a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con 1: 1 EtOAc y agua y se filtró a través de Celite. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con MgSO4 y se concentraron al vacío y el residuo se ejecutó a través de una columna de sílice rápida eluyendo con EtOAc del 20 al 80 % en heptanos y proporcionó el compuesto del título (3,85 g, 56,4 %). (MS+1) m/z 569,2

Etapa 7: (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2',5-dihidroxi-6-metoxi-5'-((SS,8S)-4,8,11,11-tetrametil-3,6,9-trioxo-1-fenil-2,10-dioxa-4,7-diazadodecan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de metilo



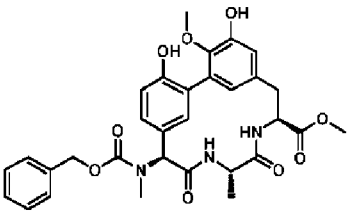
Una mezcla de ((S)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-2-(4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetil)-L-alaninato de terc-butilo (3,42 mmol, 1,94 g), (S)-3-(3-bromo-5-hidroxi-4-metoxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (2,85 mmol, 1,92 g), fosfato de potasio tribásico (11,4 mmol, 2,49 g y cloro(crotil)(tri-terc-butilfosfina)paladio (II) (0,285 mmol, 120 mg) en acetonitrilo desgasificado (60 ml) y agua (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en DCM) y proporcionó el compuesto del título (2,64 g, 60,5 %). (MS+1) m/z 766,3

Etapa 8: ((S)-2-(5'-((S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-3',6-dihidroxi-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetil)-L-alanina



Se agitó (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2',5-dihidroxi-6-metoxi-5'-((5S,8S)-4,8,11,11-tetrametil-3,6,9-trioxo-1-fenil-2,10-dioxa-4,7-diazadodecan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de metilo (1,72 mmol, 2,64 g) en TFA (8 ml) y DCM (32 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió EtzO y se reconcentró y el proceso se repitió dos veces más. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,05 g, 100 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 610,2

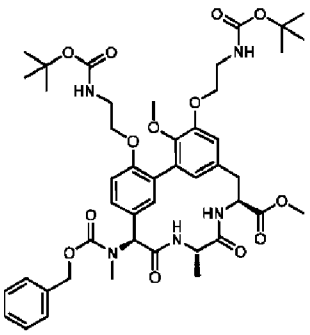
Etapa 9: (4S,7S,10S)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-16,25-dihidroxi-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



A una solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido, al 50 % en DMF (3,79 mmol, 2,41 g, 2,21 ml) y N,N-diisopropiletilamina (8,61 mmol, 1,11 g, 1,50 ml) en N,N-dimetilformamida (42 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de ((S)-2-(5'-((S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil)-3',6-dihidroxi-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetil)-L-alanina (1,72 mmol, 1,05 g) en N,N-dimetilformamida (43 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con saturado $NaHCO_3$ (ac.) y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO4 y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título

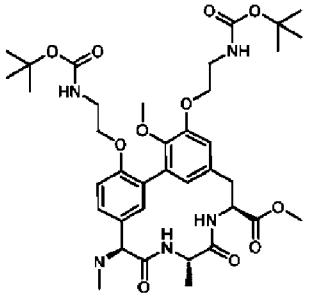
(747 mg, 49,1 %). (MS+1) m/z 592,2

Etapa 10: (4S,7S,10S)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo

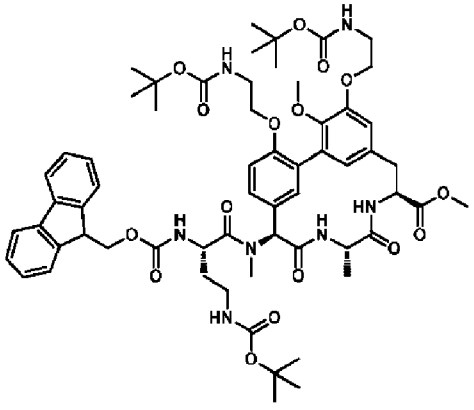


A una solución de (4S,7S,10S)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-16,25-dihidroxi-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,3222 mmol, 373,7 mg) y n-(2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (1,611 mmol, 380 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,611 mmol, 524,8 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 48 %). (MS+1) m/z 878,0

Etapa 11: (4S,7S,10S)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo

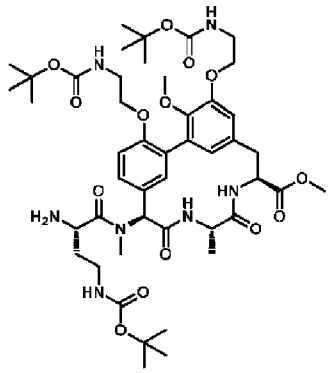


A una solución de (4S,7S,10S)-10-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,1545 mmol, 266 mg) en alcohol isopropílico (50 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (50 mg) y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar (4S,7S,10S)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo en bruto (114,9 mg, 100 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 744,0 **Etapa 12:** (4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



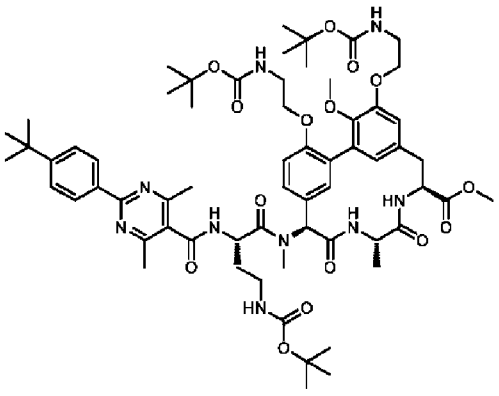
A una mezcla de ácido (2S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico (0,232 mmol, 102 mg) y (4S,7S,10S)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-10-(metilamino)-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,154 mmol, 114 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,7724 mmol, 99,8 mg, 0,135 ml) y HATU (0,3862 mmol, 149,8 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10% en DCM para proporcionar el compuesto del título (286 mg, 95%). (MS+1) m/z 1167,4

Etapa 13: (4S,7S,10S)-10-((S)-2-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



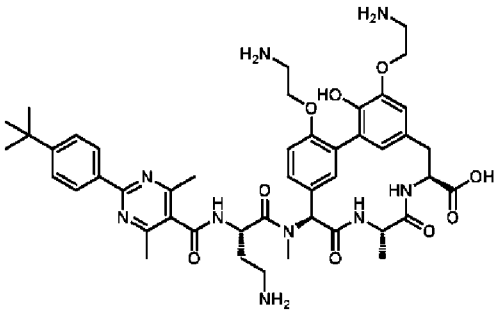
Una mezcla de (4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,1471 mmol, 286 mg) en piperidina al 10 % en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (138,9 mg, 100 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 944,6

Etapa 14: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



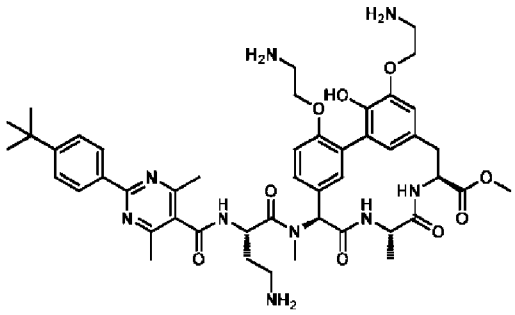
A una solución de (4S,7S,10S)-10-((S)-2-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,1471 mmol, 138,9 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron ácido 2-(4-terc-butilfenil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-carboxílico (0,1765 mmol, 50,2 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,7356 mmol, 95 mg, 0,128 ml) y HATU (0,2207 mmol, 85,6 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó 3 veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 52 %). (MS+1) m/z 1211,5

Etapa 15: ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-aminoetoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico



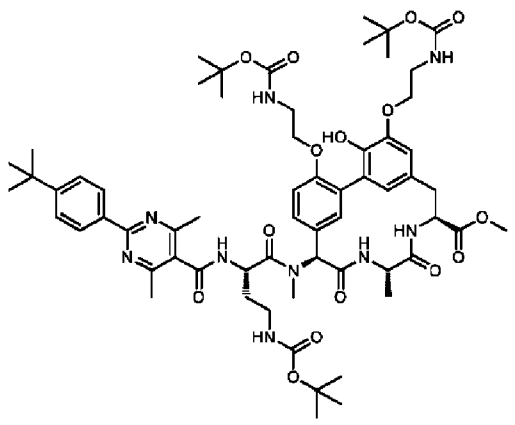
Se agitaron cloruro de aluminio (12,0 mmol, 1,60 g) y 1-dodecanotiol (12,0 mmol, 2,43 g, 2,88 ml) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadieron a una solución de (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-metoxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,077032 mmol, 148 mg) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se secó a alto vacío y proporcionó el compuesto del título en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 883,4

Etapa 16: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-aminoetoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo



A una solución de ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-aminoetoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico (0,07596 mmol, 67 mg) en metanol anhidro (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (15 mmol, 1,80 g, 1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 896,8

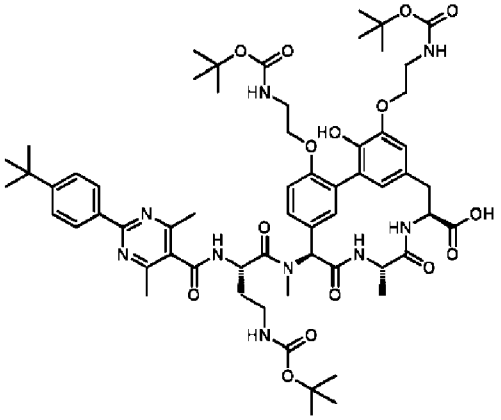
Etapa 17: (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo de metilo



Una mezcla de (4S,7S,10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-aminoetoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-

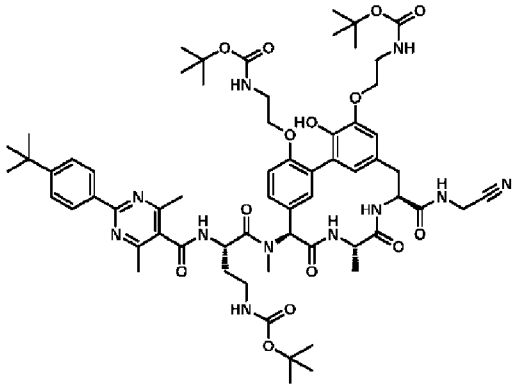
carboxilato de metilo (0,07589 mmol, 68 mg) suspendido en acetona (10 ml) y agua (5 ml) se trató con $NaHCO_3$ saturado en agua a pH 9-10. Después se añadió un gran exceso de dicarbonato de di-terc-butilo (1,518 mmol, 341,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h hasta que se observó una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10% en DCM para proporcionar el compuesto del título (51,3 mg, 56,5%). (MS+1) m/z 1196,8

Etapa 18: ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico



Se disolvió (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxilato de metilo (0,0524 mmol, 114 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio (0,5 M, 0,26204 mmol, 0,524 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 0,5 M a pH 3-4. El precipitado de color blanco resultante se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO4, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en bruto (105 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (MS+1) m/z 1183,5

Etapa 19: ((S)-4-(((3S,6S,9S)-15,26-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-9-((cianometil)carbamoil)-16-hidroxi-6-metil-4,7-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-3-il)(metil)amino)-3-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de terc-butilo



|001238] A una mezcla de ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico (0,03721 mmol, 80 mg) y clorhidrato de aminoacetonitrilo (0,1861 mmol, 17,2 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,3721 mmol, 48,1 mg, 0,0649 ml) y HATU (0,05582 mmol, 21,7 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0 al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 63,4%). (MS+1) m/z 1221,8

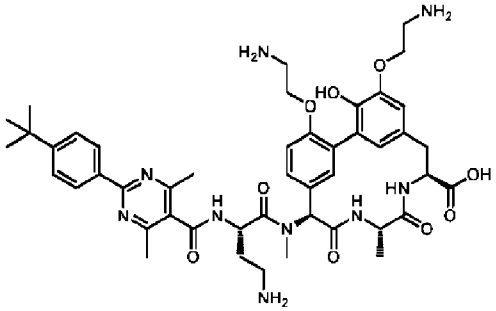
Etapa 20: (4S,7S, 10S)-10-((S)-4-amino-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-aminoetoxi)-N-(cianometil)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-

dibencenaciclodecafan-4-carboxamida

Se disolvió ((S)-4-(((3S,6S,9S)-15,26-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-9-((cianometil)carbamoil)-16-hidroxi-6-metil-4,7-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-3-il)(metil)amino)-3-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de terc-butilo (0,0236 mmol, 36 mg) en TFA (0,1 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (4,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió Et_2O y se reconcentró. Este proceso se repitió dos veces más y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (23,4 mg, 92,1 %) en forma de un polvo de color blanco. (MS+1) m/z 921,4

^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,39 - 8,30 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 7,5, 6,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 19,6 Hz, 3H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 3,47 - 3,22 (m, 6H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,30 (dc, J = 14,1, 7,3 Hz, 1H), 2,16 (dc, J = 14,7, 7,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 12H).

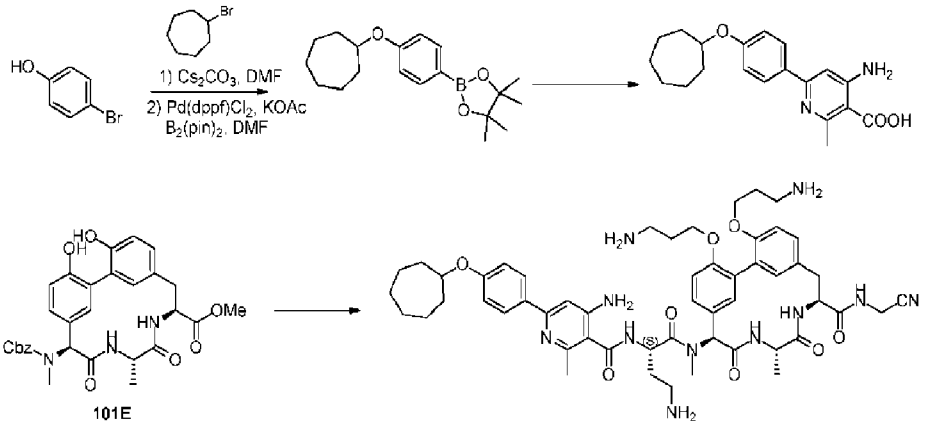
Ejemplo 363: Síntesis del Compuesto 563



Se disolvió ácido (4S,7S,10S)-10-((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-(4-(terc-butil)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamido)-N-metilbutanamido)-16,25-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-26-hidroxi-7-metil-6,9-dioxo-5,8-diaza-1,2(1,3)-dibencenaciclodecafan-4-carboxílico (0,01269 mmol, 25 mg) en TFA (0,1 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (4,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 98,1 %) en forma de un polvo de color blanco. m/z 883,4

^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,39 - 8,30 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,43 - 4,21 (m, 3H), 3,48 - 3,29 (m, 5H), 3,28 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 2H), 3,20 - 3,03 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,57 (s, 5H), 2,30 (dc, J = 14,1, 7,5, 7,1 Hz, 1H), 2,16 (dc, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,43 - 1,26 (m, 4H).

Ejemplo 364: Síntesis del Compuesto 564

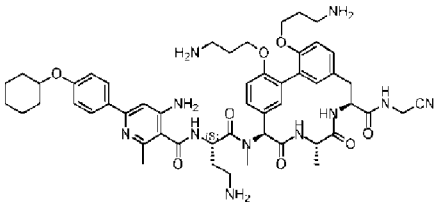


Etapa 1: Partiendo de 4-bromofenol y bromocicloheptano, se aplicaron condiciones de reacción S_N2 (descritas en el ejemplo 44) y borilación de Suzuki (descritas en el ejemplo 10) para proporcionar 2-(4-(cicloheptiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73(d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,51-4,45 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,34 (s, 12H). Se preparó (3-bromopropil)carbamato de terc-butilo y ácido 4-amino-6-(4-(cicloheptiloxi)fenil)-2-metil

nicotínico en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 213. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,791 min, $[M + H]^+$ = 341,0

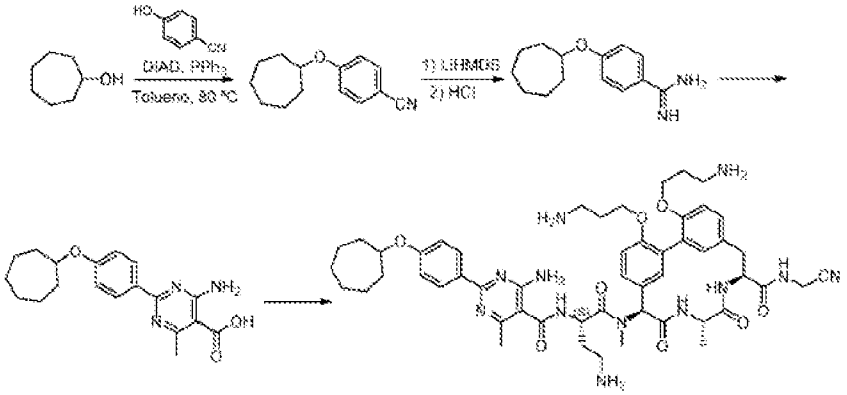
El **Compuesto 564** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E,** (3-bromo propil)carbamato de terc-butilo y ácido 4-amino-6-(4-(cicloheptiloxi)fenil)-2-metilnicotínico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,703 min, $[M/2 + H]^+$ = 495,1; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,45 (s a, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 4H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 7H), 2,51 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 6H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 4H), 1,52-1,51 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).

Ejemplo 365: Síntesis del Compuesto 565



El **Compuesto 565** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y bromociclohexano utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 364. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,692 min, $[M + H]^+$ = 974,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,40 (s a, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 5H), 6,89 (s a, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,41-6,33 (m, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 2H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 4H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,99-2,90 (m, 7H), 2,51 (s a, 3H), 2,20 (s a, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,98 (s a, 6H), 1,75 (s a, 2H), 1,54-1,20 (m, 9H).

Ejemplo 366: Síntesis del Compuesto 566

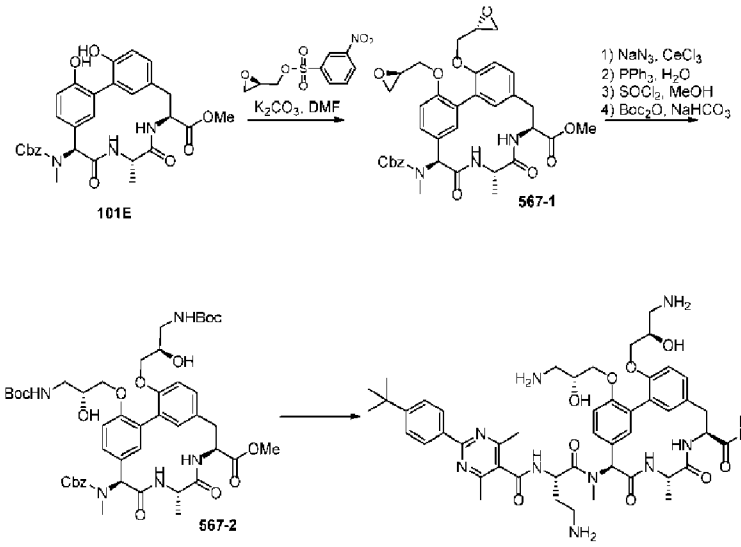


Etapa 1: A una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (5,00 43,8 mmol), cicloheptanol (11,7 98,5 mmol) y trifenilfosfina (27,6 g, 105 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió DIAD (21,3 g, 105 mmol) a 25 °C en atmósfera de N_2. La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5% en éter de petróleo, para producir 4-(cicloheptiloxi)benzonitrilo (6,1 g, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: A una solución de 4-(cicloheptiloxi)benzonitrilo (3,8 g, 17,6 mmol) en THF (40 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 70,6 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 40 h. Después de eso, se añadió HCl (4 M en H_2O, 60 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, que después se ajustó a pH = 12 usando NaOH y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 4-(cicloheptiloxi) benzoimidamida (2,6 g, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. Se preparó ácido 4-amino-2-(4-(cicloheptiloxi)fenil)-6-metilpirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 221 y el ejemplo 213. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,671 min, $[M + H]^+$ = 342,5

El **Compuesto 566** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y ácido 4-amino-2-(4-(ciclo heptiloxi)fenil)-6-metilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 364. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,589 min, $[M + H]^+$ = 989,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,06 (m, 4H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 4,79-4,67 (m, 3H), 4,61-4,60 (m, 1H), 4,39-4,09 (m, 6H), 3,28-3,01 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,08 (m, 7H), 1,88-1,80 (m, 5H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,58 (s, 2H), 1,43-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 367: Síntesis del Compuesto 567

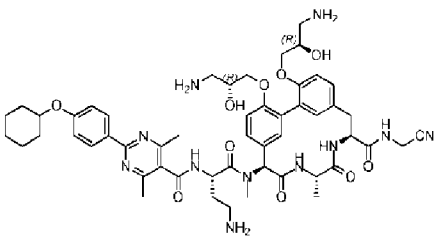


Etapa 1: Una solución de **101E** (1,0 g, 1,78 mmol), K_2CO_3 (4,4 g, 32 mmol) y 3-nitrobencenosulfonato de [(2R)-oxiran-2- il] metilo (6,9 g, 26,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se le añadió con EtOAc (150 ml), que se lavó con salmuera (150 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna (2 % MeOH en DCM) para proporcionar el **compuesto 567-1** (1,0 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (10-80AB_7 min, ESI): t_R = 3,611 min, $[M + Na]^+$ = 696,1

Etapa 2: A una solución del **compuesto 567-1** (1,0 g, 1,48 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron $CeCl_3$ (183 mg, 0,74 mmol) y NaN_3 (1,45 g, 22 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 h. Se añadió agua (100 ml) a la solución anterior y la mezcla se agitó durante 5 min. El precipitado resultante se recogió para la siguiente etapa. El filtrado se trató con HCl ac (1 mol/l) hasta pH=6, que se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante junto con el precipitado mencionado anteriormente se trataron con PPh_3 (2,0 g, 7,9 mmol), H_2O (0,3 ml) en THF (20 ml) a 50 °C durante 15 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se trató con $SOCl_2$ (230 mg, 2 mmol) en MeOH (6 ml) a 75 °C durante 1 h. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en THF/H2O (20 ml, v/v = 7:1), a lo que se le añadieron $NaHCO_3$ (415 mg, 4,9 mmol) y Boc_2O (925 mg, 4,2 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), que se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por columna, eluyendo con acetona al 30 % en éter de petróleo para eliminar PPh_3O, después EtOAc al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el **compuesto 567-2** (860 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,878 min, $[M + Na]^+$ = 930,2

El **Compuesto 567** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **Compuesto 567-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,708 min, $[M + H]^+$ = 964,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,36-5,23 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,32-4,04 (m, 7H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 4H), 3,03-2,87 (m, 6H), 2,46 (s, 6H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

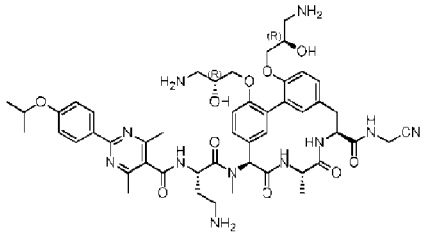
Ejemplo 368: Síntesis del Compuesto 568



El **Compuesto 568** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,742 min, $[M/2 + H]^+$ = 504,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a,1H), 8,19-8,01 (m, 2H), 7,22 (s a, 2H), 7,08-6,85 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s a,

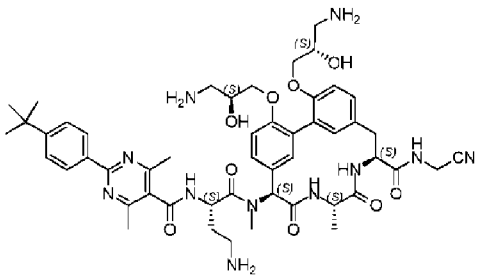
1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 2H), 4,51-3,86 (m, 10H), 3,28-2,64 (m, 10H), 2,58-2,22 (m, 7H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 9H).

Ejemplo 369: Síntesis del Compuesto 569



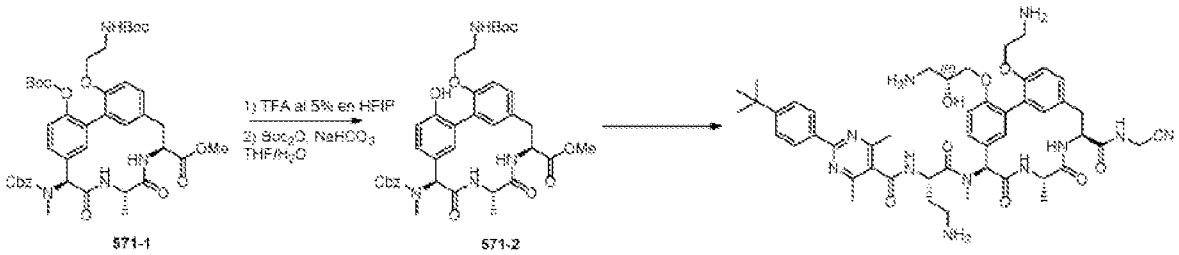
El **Compuesto 569** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,679 min, $[M + H]^+$ = 966,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,24 (s a, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94-6,87 (m, 3H), 6,76 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 2H), 4,34-4,16 (m, 7H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,76-2,48 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 370: Síntesis del Compuesto 570



El **Compuesto 570** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y 3-nitrobencenosulfonato de [(2S)-oxiran-2-il]metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,720 min, $[M + H]^+$ = 964,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,41-5,18 (m, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,41-3,90 (m, 9H), 3,23-2,82 (m, 10H), 2,43 (s, 6H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 371: Síntesis del Compuesto 571

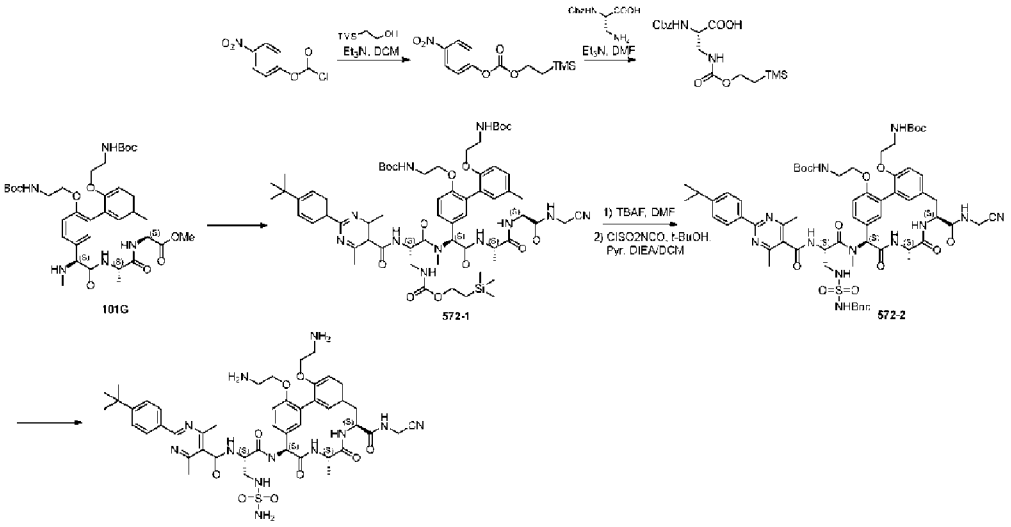


Etapa 1: Una solución del **compuesto 571-1** (del ejemplo V (compuesto 106-B1), 300 mg, 0,37 mmol) en TFA al 10 % en DCM (30 ml) se agitó a 25 °C durante 5 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se redisolvió en THF (12 ml), a lo que se le añadió Boc_2O (93 mg, 0,43 mmol). A la mezcla resultante se le añadió solución sat. de $NaHCO_3$ hasta pH = 8 y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A la reacción se le añadió agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM, fR = 0,4) para obtener el **compuesto 571-2** (251 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,907 min, $[M + Na]^+$ = 727,5

El **Compuesto 571** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 571-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 10-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 1,756 min, $[M + H]^+$ = 935,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 2H), 8,28-8,14 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,32-7,18 (m,

2H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,65-6,40 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,46-4,29 (m, 3H), 4,25-4,00 (m, 4H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,14 (s a, 3H), 3,07-3,01 (m, 3H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,45 (s, 6H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 372: Síntesis del Compuesto 572



Etapa 1: A una solución de 2-(trimetilsilil)etanol (7,0 g, 60 mmol) y Et_3N (10 g, 100 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió 4-nitro-fenilcloroformiato (10 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y después se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por columna, eluyendo con EtOAc al 2% en éter de petróleo, para proporcionar carbonato de (4-nitrofenil) 2-trimetilsililetilo (10 g, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de (carbonato de (4-nitrofenil) 2-trimetilsililetilo (5,0 g, 17,6 mmol) en DMF (45 ml) se le añadieron ácido (2S)-3-amino-2-(benciloxicarbonilamino)propanoico (3,5 g, 14,7 mmol) y Et_3N (3,0 g, 29,4 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se repartió entre DCM y H_2O (200 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 %-30 % en DCM para proporcionar ácido (2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(2-trimetilsilil etoxicarbonilamino)propanoico (3,4 g, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

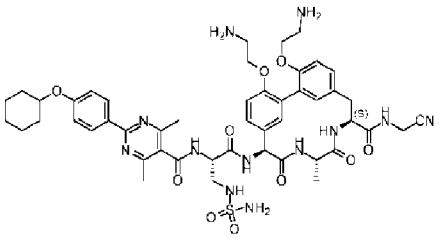
El **Compuesto 572-1** se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,146 min, $[M + H]^+$ = 1235,4.

Etapa 3: A una solución del **compuesto 572-1** (120 mg, 0,097 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 40 µl) a 20 °C y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), que se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener INT-A.

A otra solución de isocianato de clorosulfonilo (17 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió t-BuOH (13 µl, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min, seguido de la adición de piridina (26 µl, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 40 min, tiempo durante el cual se formó el precipitado, que se añadió a través de una pipeta a una mezcla de INT-A y DIEA (40 mg, 0,30 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después de eso, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), que se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM) para obtener el **compuesto 572-2** (40 mg, 33 % de rendimiento)

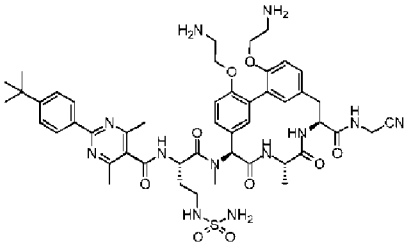
El **Compuesto 572** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 572-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,756 min, $[M + H]^+$ = 969,7; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90-9,84 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 5H), 4,09 (s, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 373: Síntesis del Compuesto 573



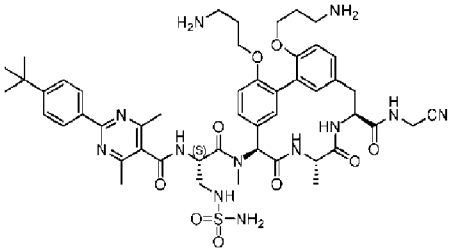
El **Compuesto 573** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,801 min, $[M + H]^+$ = 997,4; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s a, 3H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,74-6,64 (m, 3H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,93-4,60 (m, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,05 (s, 5H), 3,77 (s, 12H), 2,97 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 6H), 1,25-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 374: Síntesis del Compuesto 574



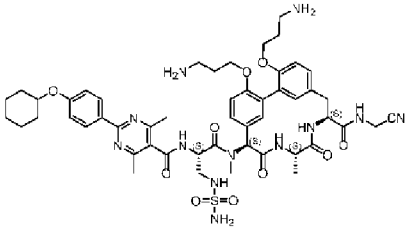
El **Compuesto 574** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (*S*)-4-amino-2-(((benciloxi) carbonil) amino) butanoico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,782 min, $[M + H]^+$ = 983,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,33-5,32 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 4H), 3,35 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 4H), 3,07 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,04-1,98 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 375: Síntesis del Compuesto 575



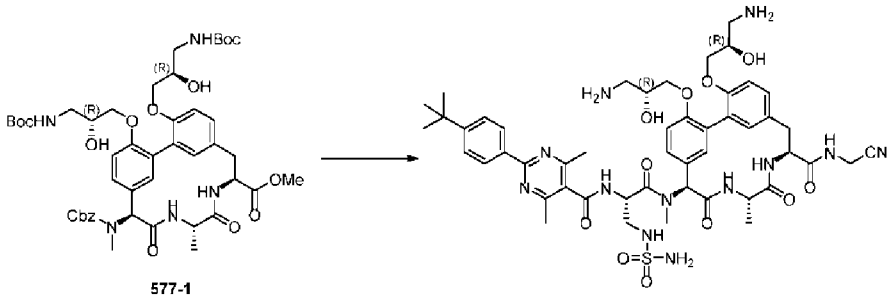
El **Compuesto 575** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y (3-bromo propil)carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,772 min, $[M + H]^+$ = 997,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,19 (s a, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 5H), 4,13-3,77 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,15-2,93 (m, 5H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 376: Síntesis del Compuesto 576



El **Compuesto 576** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E,** (3-bromo propil)carbamato de terc-butilo y ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil) -4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descritos en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,771 min, $[M + H]^+$ = 1039,9; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,41 (s a, 3H), 8,11 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,22 (s a, 2H), 7,11-6,95 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,40 (s a, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,48-4,24 (m, 6H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,22-2,97 (m, 8H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,22 (s a, 2H), 2,09-2,02 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,69-1,44 (m, 6H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

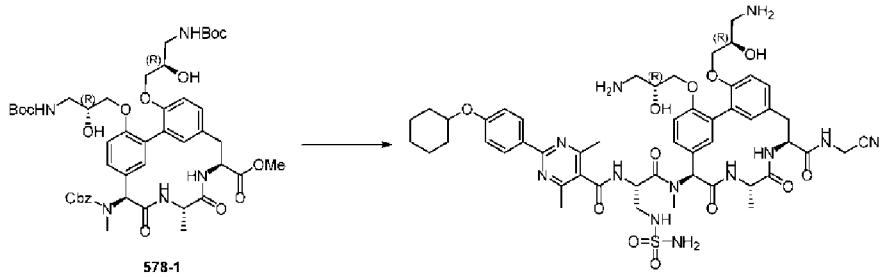
Ejemplo 377: Síntesis del Compuesto 577



577-1

El **Compuesto 577** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 577-1** (síntesis descrita en el ejemplo 367) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 10-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 2,329 min, $[M + H]^+$ = 1029,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,09 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,16 (s a, 1H), 5,52-5,95 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,45-4,10 (m, 8H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 5H), 3,17-3,08 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

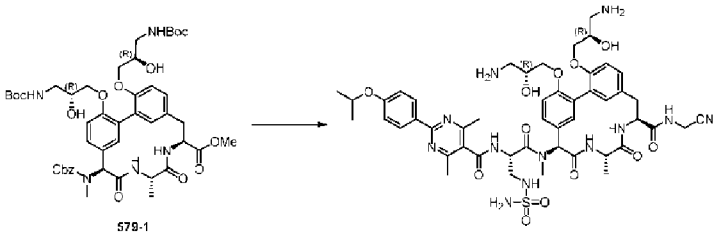
Ejemplo 378: Síntesis del Compuesto 578



578-1

El **Compuesto 578** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 578-1** (síntesis descrita en el ejemplo 367) y ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,776 min, $[M + H]^+$ = 1072,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 8,08-7,88 (m, 2H), 7,29-7,11 (m, 2H), 7,08-6,80 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 6,24 (s a, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 4,83-4,62 (m, 2H), 4,49-3,83 (m, 10H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,16-2,71 (m, 7H), 2,54-2,15 (m, 6H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,31 (m, 9H).

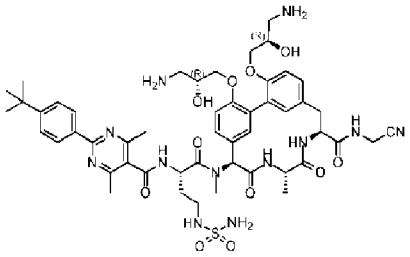
Ejemplo 379: Síntesis del Compuesto 579



579-1

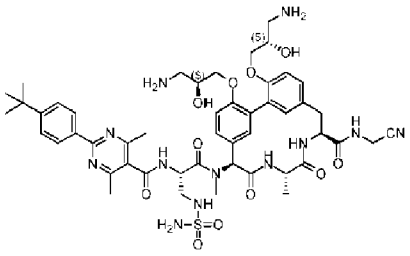
El **Compuesto 579** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 579-1** (síntesis descrita en el ejemplo 367) y ácido 2-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,582 min, $[M + H]^+$ = 1031,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s a, 1H), 8,14-7,94 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,54-5,45 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,38-4,08 (m, 8H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 5H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 380: Síntesis del Compuesto 580



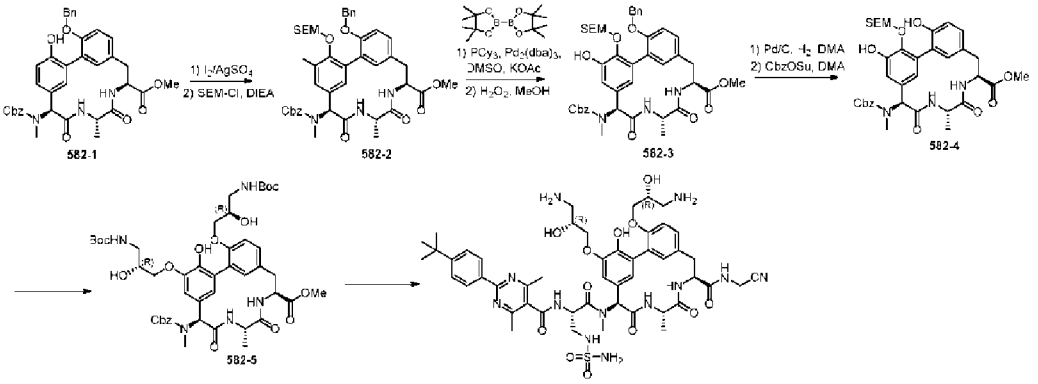
El **Compuesto 580** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (*S*)-4-amino-2-(((benciloxi) carbonil) amino) butanoico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 377. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,776 min, $[M + H]^+$ = 1043,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,05-6,82 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,42-3,88 (m, 10H), 3,28-3,15 (m, 3H), 3,12-2,98 (m, 5H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 381: Síntesis del Compuesto 581



El **Compuesto 581** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-nitrobencenosulfonato de [(2*S*)-oxiran-2-il] metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 377. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,772 min, $[M + H]^+$ = 1029,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,19 (s a, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 4,83-4,61 (m, 2H), 4,44-3,99 (m, 8H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,29-3,14 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 382: Síntesis del Compuesto 582



Etapa 1: A una solución del **compuesto 582-1** (del ejemplo V (compuesto 106-A2), 13,0 g, 20 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadieron $AgSO_4$ (4,35 g, 14,0 mmol) y I_2 (5,57 g, 22 mmol) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó durante a 20 °C durante 2 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. El material resultante se disolvió en DCM (130 ml), a lo que se le añadieron DIEA (6,5 g, 50 mmol) y SEM-Cl (4,45 ml, 25 mmol). La reacción se agitó durante 4h a 25 °C. A la mezcla se le añadió DCM (300 ml), que se lavó con solución saturada de NH_4Cl y salmuera (250 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar el **compuesto 582-2** (15 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,088 min, $[M + Na]^+$ = 930,0

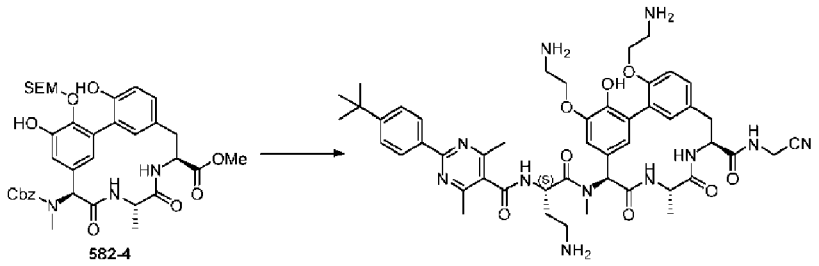
Etapa 2: Una mezcla de KOAc (7,57 g, 77 mmol), el **compuesto 582-2** (10,0 g, 11 mmol), Pin_2B_2 (14,0 g, 55 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (504 mg, 0,55 mmol) y PCi_3 (309 mg, 1,1 mmol) en DMSO (150 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), que se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera (cada uno 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. El material resultante se redisolvió en MeOH (100 ml), a lo que se le añadió HzOz (30 % p/p, 20 ml). La reacción se agitó durante 6 h a 30 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), que se lavó con agua y salmuera (100 ml cada una). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para obtener el producto deseado, el **compuesto 582-3** (7,2 g, 9,0 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,996 min, $[M + Na]^+$ = 820,0

Etapa 3: Una solución del **compuesto 582-3** (2,4 g, 3,0 mmol) y Pd al 10 %/C (1,6 g, 1,5 mmol) en DMA (20 ml) se agitó en atmósfera de H_2 (344,74 kPa (50 psi)) a 50 °C durante 20 h. Después de la filtración, al filtrado se le añadió CbzOSu (749 mg, 3,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de eso, A la mezcla se le añadió EtOAc (120 ml), que se lavó con salmuera (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en éter de petróleo, para proporcionar el **compuesto 582-4** (1,9 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,904 min, $[M + Na]^+$ = 730,2

El **Compuesto 582-4** se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367 (SEM se eliminó en condiciones de formación de ésteres metílicos). LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,863 min, $[M + Na]^+$ = 946,3

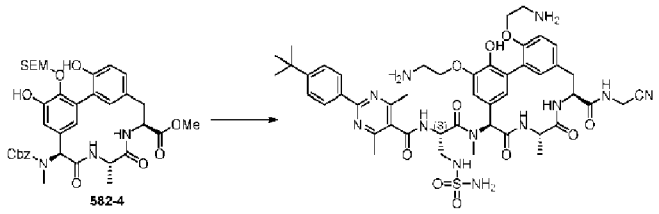
El **Compuesto 582** (sal de TFA) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 377 (durante cada etapa de acoplamiento de amidas se produjo una sobreacilación en el fenol no protegido, que puede convertirse de nuevo en el producto deseado tratándolo con amoníaco al 3 % en MeOH durante 1 h). LCMS (Método 10-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 2,331 min, $[M + H]^+$ = 1045,6; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, T = 80 °C) δ 8,84-8,58 (m, 2H), 8,52 (s a, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,77 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,81-4,68 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 8H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,10-2,92 (m, 6H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

Ejemplo 383: Síntesis del Compuesto 583



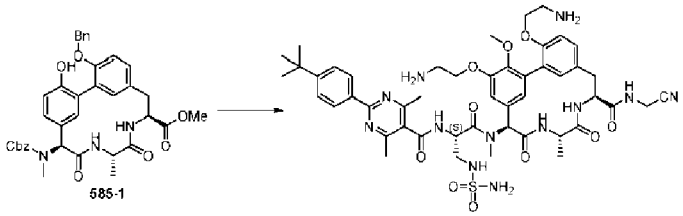
El **Compuesto 583** (sal de TFA) se preparó a partir del **compuesto 582-4** (descrito en el ejemplo 382) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 920,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,48-4,15 (m, 6H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,27-3,07 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 384: Síntesis del Compuesto 584



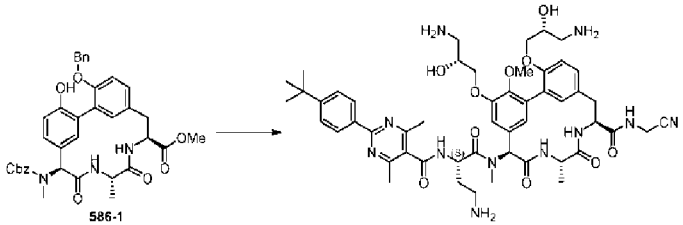
El **Compuesto 584** (sal de TFA) se preparó a partir del **compuesto 582-4** (descrito en el ejemplo 382) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,767 min, $[M + H]^+$ = 985,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,34-8,16 (m, 2H), 7,54-7,26 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,71-6,37 (m, 3H), 5,33 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,38-4,20 (m, 6H), 3,61-3,38 (m, 6H), 3,20-2,90 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 385: Síntesis del Compuesto 585



El **Compuesto 585** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 585-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-A2), yodometano y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,758 min, $[M + Na]^+$ = 1021,1; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_4) δ 8,51 (s, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,54 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,24-5,08 (m, 1H), 4,88-4,67 (m, 2H), 4,39-4,20 (m, 7H), 3,91 (s, 3H), 3,68-3,31 (m, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

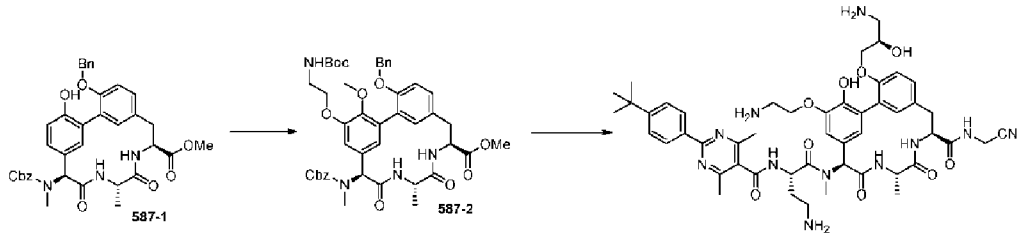
Ejemplo 386: Síntesis del Compuesto 586



El **Compuesto 586** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 586-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-A2), yodometano y ácido (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopentanoico, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,749 min, $[M + Na]^+$ = 1016,3;

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 3,29-3,00 (m, 8H), 3,07 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,33-2,17 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

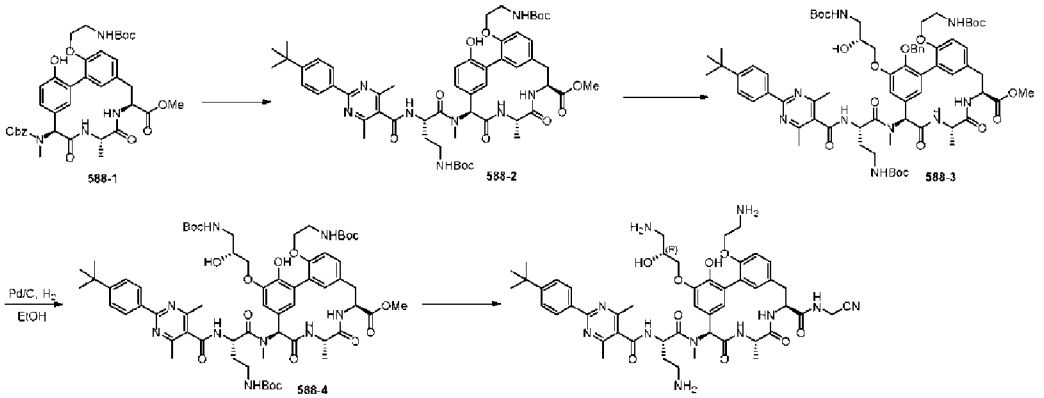
Ejemplo 387: Síntesis del Compuesto 587



El **Compuesto 587-2** se preparó a partir del **compuesto 587-1** ((a partir del ejemplo V (compuesto 106-A2)), yodometano y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,854 min, $[M + Na]^+$ = 847,2

El **Compuesto 587** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 587-2** y ácido (S)-3-(((benciloxi) carbonil)amino)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopentanoico, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,706 min, $[M + H]^+$ = 964,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,84-4,72 (m, 2H), 4,38-4,02 (m, 7H), 3,66 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 3H), 3,21-2,95 (m, 8H), 2,59 (s, 6H), 2,33-2,07 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 388: Síntesis del Compuesto 588



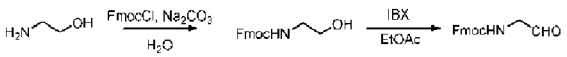
El **Compuesto 588-2** se preparó a partir del **compuesto 588-1** ((a partir del ejemplo V (compuesto 106-B1)), utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,042 min, $[M + Na]^+$ = 1059,1

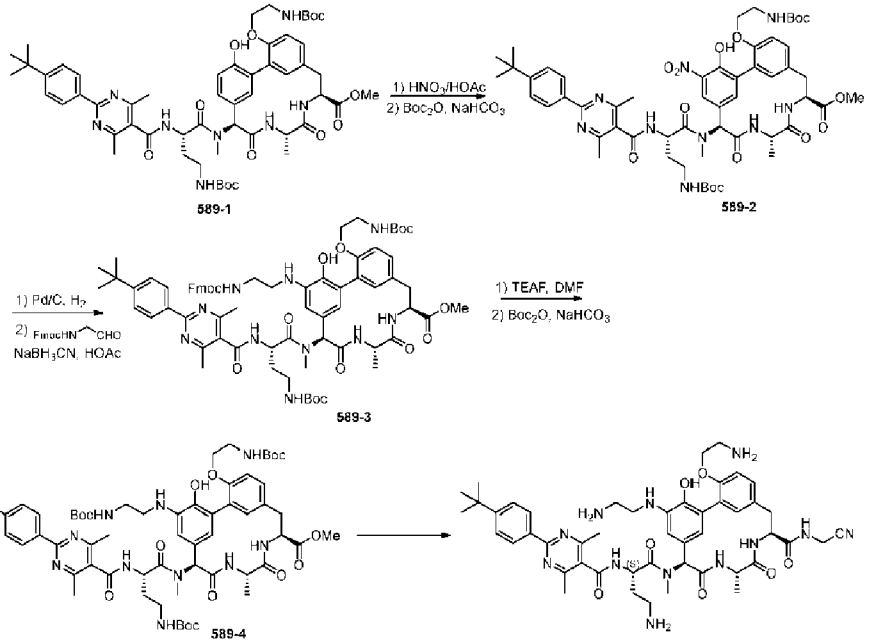
El **Compuesto 588-3** se preparó a partir del **compuesto 588-2** y bromuro de bencilo (síntesis descrita en el ejemplo 391), utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,083 min, $[M + Na]^+$ = 1338,6

El **Compuesto 588-4** se preparó mediante hidrogenación del **compuesto 588-3** (descrito en el ejemplo 414). LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,017 min, $[M + Na]^+$ = 1249,6

El **Compuesto 588** (sal de FA) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,704 min, $[M + H]^+$ = 950,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 2H), 8,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,22-5,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 9H), 2,56 (s, 6H), 2,32-2,17 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 389: Síntesis del Compuesto 589





Etapa 1: A una solución de 2-aminoetanol (2,0 g, 32,7 mmol) y Na_2CO_3 (10,4 g, 98,2 mmol) en H_2O (35 ml) se le añadió FmocCl (9,3 g, 36,0 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en éter de petróleo, para proporcionar (2-hidroxietil)carbamato de (9H-fluoren-9-il) metilo (5,6 g, 60,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una solución de (2-hidroxietil)carbamato de (9H-fluoren-9-il) metilo (1,0 g, 3,5 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico (3,0 g, 10,5 mmol) en EtOAc (100 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar (2-oxoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 5,50-5,44 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución del compuesto **589-1** (síntesis descrita en el ejemplo 388, 200 mg, 0,19 mmol) en HOAc (2 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (30 µl) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta 25 °C mientras se agitaba y se agitó a la misma temperatura durante 3,5 h. A la mezcla anterior se le añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (40 ml), BoczO (84 mg, 0,39 mmol) y THF (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para producir el **compuesto 589-2** (140 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,131 min, $[M + H]^+$ = 1082,7

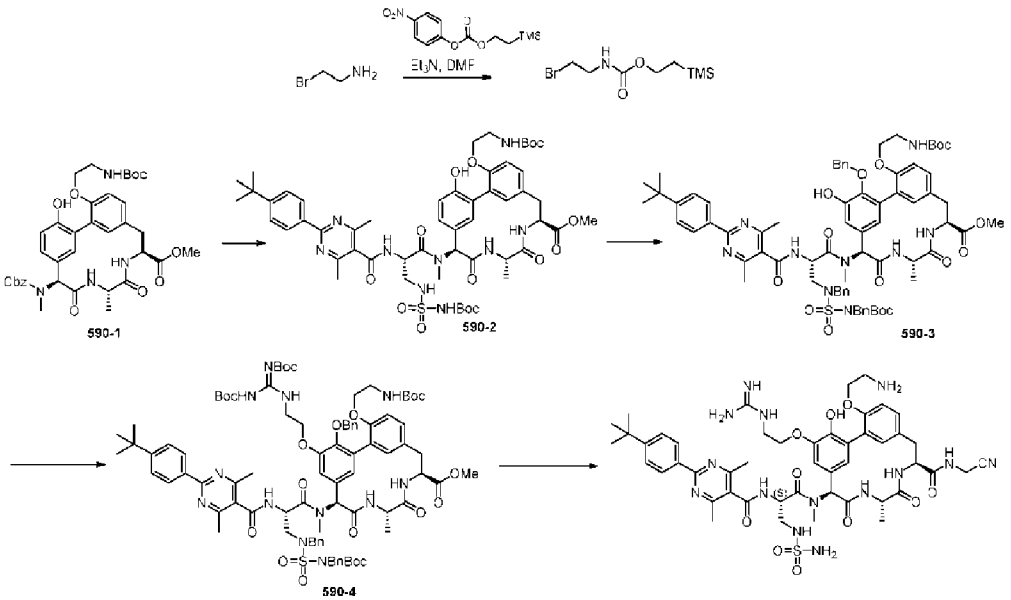
Etapa 4: Una solución del **compuesto 589-2** (140 mg, 0,13 mmol) y Pd al 10 %/C (134 mg, 0,13 mmol) en Etanol (10 ml) se agitó a 30 °C en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se redisolvió en MeOH (4 ml), a lo que se le añadieron (2-oxoetil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (43 mg, 0,15 mmol) y HOAc (50 µl). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Después de eso, a la mezcla se le añadió EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep., eluyendo con MeOH al 7 % en DCM, para proporcionar el **compuesto 589-3** (140 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,136 min, $[M + H]^+$ = 1318,2

Etapa 5: Una solución del **compuesto 589-3** (140 mg, 0,11 mmol) y TEAF·$4H_2O$ (47 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 30 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se redisolvió en THF (3 ml), a lo que se le añadió Boc2O (24 mg, 0,12 mmol) y saturado $NaHCO_3$ (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua (50 ml cada uno) y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep., eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para producir el **compuesto 589-4** (50 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,052 min, $[M + H]^+$ = 1195,4

El **Compuesto 589** (sal de TFA) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,733 min, $[M + H]^+$ = 919,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (s,

1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 390: Síntesis del Compuesto 590



Se preparó (2-bromoetil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo a partir de 2-bromoetanamina y carbonato de 4-nitrofenil (2-(trimetilsilil)etilo) (síntesis descrita en el ejemplo 372) en forma de un aceite de color amarillo pálido aplicando el mismo método descrito en el ejemplo 372.

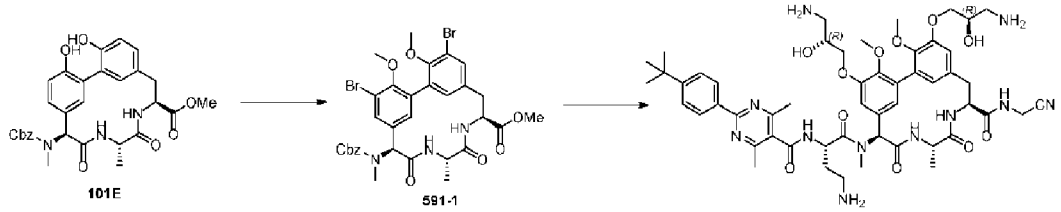
El **Compuesto 590-2** se preparó a partir del **compuesto 590-1** ((a partir del ejemplo V (compuesto 106-B1)) en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 372. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,973 min, $[M + H]^+$ = 1124,1

El **Compuesto 590-3** se preparó a partir del **compuesto 590-2** y bromuro de bencilo (síntesis descrita en el ejemplo 391) en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,224 min, $[M + H]^+$ = 1388,8

El **Compuesto 590-4** se preparó a partir del **compuesto 590-3** y (2-bromoetil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 395. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,252 min, $[M/2 + H]^+$ = 837,9

El **Compuesto 590** (sal de TFA) se preparó utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 388. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,769 min, $[M + H]^+$ = 1027,7; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,38-8,18 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,28-6,99 (m, 3H), 6,86 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,37-5,26 (m, 1H), 4,83-4,56 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,30-4,02 (m, 3H), 3,70-3,45 (m, 3H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,18-2,96 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 391: Síntesis del Compuesto 591

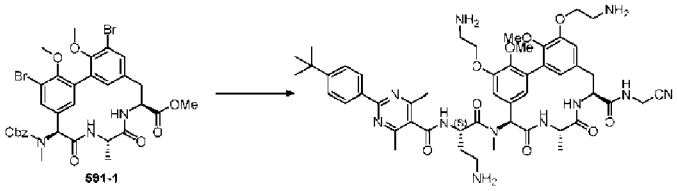


Etapa 1: Una solución de NBS (634 mg, 3,56 mmol) y **101E** (1,0 g, 1,78 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 30 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. El residuo resultante se redisolvió en DMF (6 ml), a lo que se le añadieron K_2CO_3 (1,15 g, 8,34 mmol) y yodometano (0,7 ml, 11,3 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. A la mezcla se le añadió EtOAc (60 ml), seguido de filtración. El filtrado se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40% en éter de petróleo, para proporcionar el **compuesto**

591-1 (1,2 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,023 min, $[M + H]^+$ = 746,0.

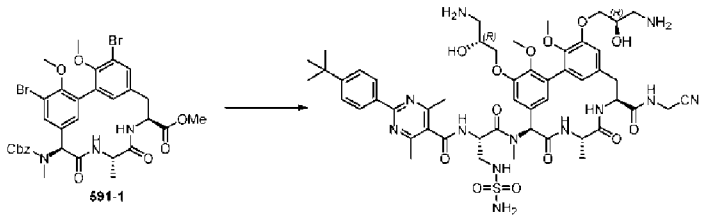
El **Compuesto 591** (sal de TFA) se preparó a partir del **compuesto 591-1** y ácido (S)-3-(((benciloxi) carbonil)amino)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopentanoico, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,696 min, $[M + H]^+$ = 1024,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 8H), 3,78-3,66 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,19-3,00 (m, 11H), 2,56 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 392: Síntesis del Compuesto 592



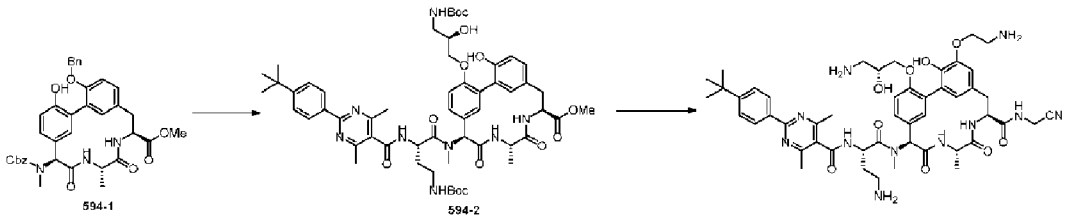
El **Compuesto 592** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 591-1** (síntesis descrita en el ejemplo 391) y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 391. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,703 min, $[M + Na]^+$ = 986,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s a, 3H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,49 (s a, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 6H), 3,14-3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 393: Síntesis del Compuesto 593



El **Compuesto 593** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 591-1** (síntesis descrita en el ejemplo 391) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 391. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,736 min, $[M + H]^+$ = 1089,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,51 (s a, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,86 (s a, 1H), 6,71 (s a, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,79-4,67 (m, 2H), 4,25-4,03 (m, 8H), 4,02-3,88 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

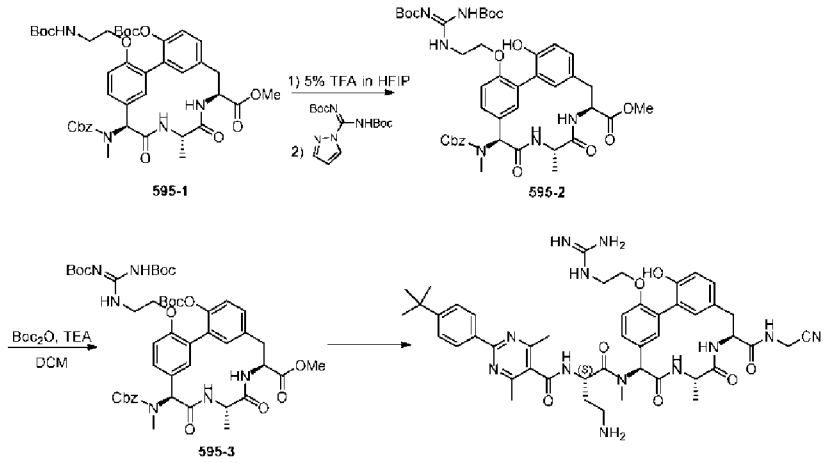
Ejemplo 394: Síntesis del Compuesto 594



El **Compuesto 594-2** se preparó a partir del **compuesto 594-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-A2)) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 395. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,950 min, $[M + H]^+$ = 1067,5

El **Compuesto 594** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 594-2** y (2-bromoetil) carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,729 min, $[M + H]^+$ = 950,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s a, 2H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 7H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 395: Síntesis del Compuesto 595

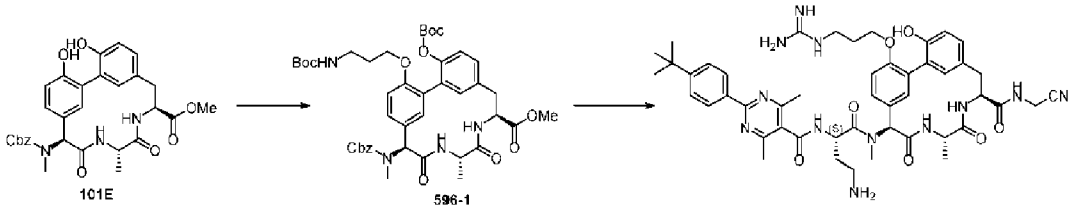


Etapa 1: Una solución del **compuesto 595-1** (del ejemplo V (compuesto 106-B2), 300 mg, 0,37 mmol) en TFA al 5 % en HFIP (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en THF (8 ml), a lo que se le añadió (((terc-butoxicarbonil)amino) (1H-pirazol-1-il)metileno)carbamato de terc-butilo (158 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h. A la reacción se le añadió agua (15 ml), que se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por columna (MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar el **Compuesto 595-2** (280 mg, 97,5 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,825 min, $[M + H]^+$ = 847,1

Etapa 2: A una solución del **Compuesto 595-2** (280 mg, 0,33 mmol) en DCM (15 ml), se le añadieron Et_3N (100 mg, 0,99 mmol) y BoczO (2,16 g, 9,92 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 72 horas a la misma temperatura. A la reacción se le añadió agua (15 ml), que se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por columna (MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar el **Compuesto 595-3** (300 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,875 min, $[M + H]^+$ = 947,4

El **Compuesto 595** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **Compuesto 595-3** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,749 min, $[M + H]^+$ = 903,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,05-2,72 (m, 5H), 2,44 (s, 6H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

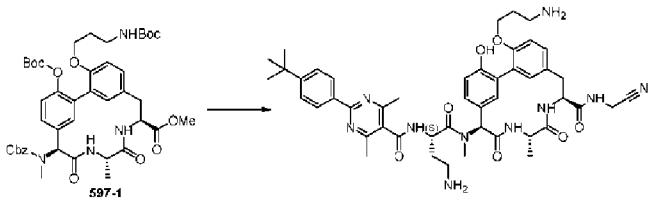
Ejemplo 396: Síntesis del Compuesto 596



El **Compuesto 596-1** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y (3-bromopropil) carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54.

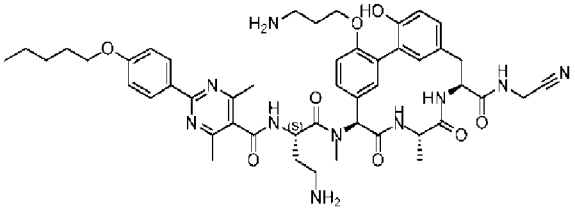
El **Compuesto 596** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **Compuesto 596-1** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 395. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,634 min, $[M + H]^+$ = 917,5; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-*d4*) δ 8,52 (s a, 1H), 8,37-8,23 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 2H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,20-6,89 (m, 3H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 2H), 4,33-4,01 (m, 4H), 3,54-3,35 (m, 2H), 3,26-2,91 (m, 7H), 2,56-2,49 (s, 6H), 2,35-1,95 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 397: Síntesis del Compuesto 597



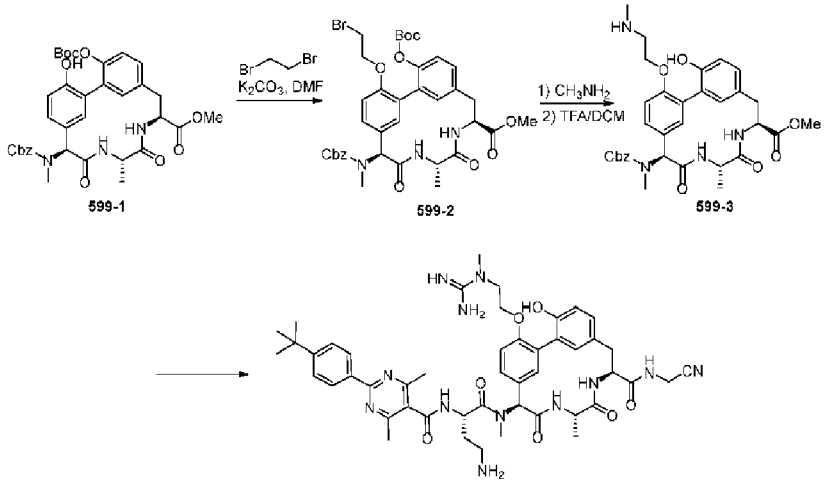
El **Compuesto 597** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **Compuesto 597-1** (producto secundario durante la síntesis del **compuesto 596-1** en la síntesis del ejemplo 396) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,758 min, $[M + H]^+$ = 875,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,50 (s a, 2H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,79 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 3H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 398: Síntesis del Compuesto 598



El **Compuesto 598** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 4,6-dimetil-2-(4-(pentiloxi) fenil)pirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 128) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 396 y el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,777 min, $[M + H]^+$ = 905,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,52 (s a, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60-7,25 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,27-2,95 (m, 9H), 2,49 (s, 6H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 399: Síntesis del Compuesto 599



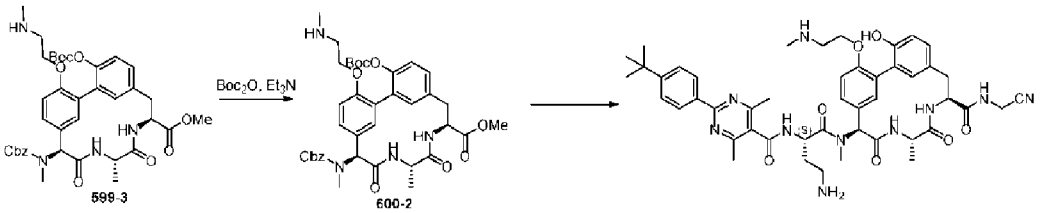
Etapa 1: Una solución del **compuesto 599-1** (del ejemplo V (compuesto 106-A2), 300 mg, 0,45 mmol), 1,2-dibromoetano (852 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (627 mg, 4,5 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se recogió en EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (50 ml x3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar el **compuesto 599-2** (275 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Una solución del **compuesto 599-2** (275 mg, 0,36 mmol), metilamina (2M en THF, 1,8 ml), K_2CO_3 (494 mg, 3,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con TFA al 10 %/DCM (10 ml) durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto **599-3** (160 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R =

0,745 min, $[M + H]^+$ = 619,6

El compuesto del título (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 599-3** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 395. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,758 min, $[M + H]^+$ = 917,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d*4*) δ 8,54 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 2H), 4,46-4,24 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,15-2,89 (m, 10H), 2,49 (s, 6H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,36-1,20 (m, 3H).

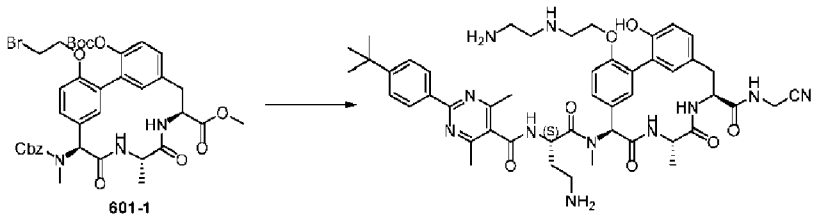
Ejemplo 400: Síntesis del Compuesto 600



Etapa 1: Una solución del **compuesto 599-3** (síntesis descrita en el ejemplo 399, 210 mg, 0,3 mmol), BoczO (273 mg, 1,25 mmol) y Et_3N (127 mg, 1,25 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar el **compuesto 600-2** (143 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

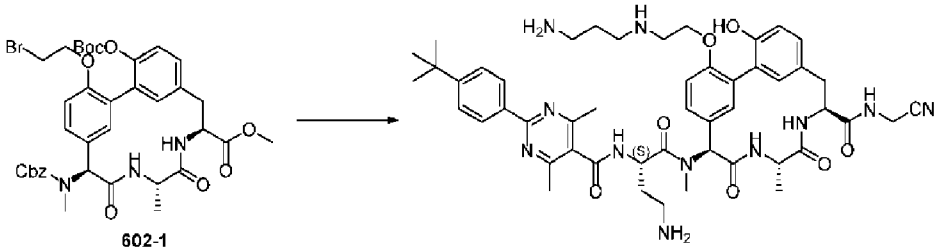
El **Compuesto 600** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 600-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 875,4; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-d4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,06-6,74 (m, 3H), 6,73 (s a, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,82-4,65 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,35-4,18 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,31-2,13 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 401: Síntesis del Compuesto 601



El **Compuesto 601** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 601-1** (descrito en el ejemplo 399) y (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 399 y el ejemplo 600. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,716 min, $[M + H]^+$ = 904,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,67 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 5H), 2,99-2,88 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,13 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

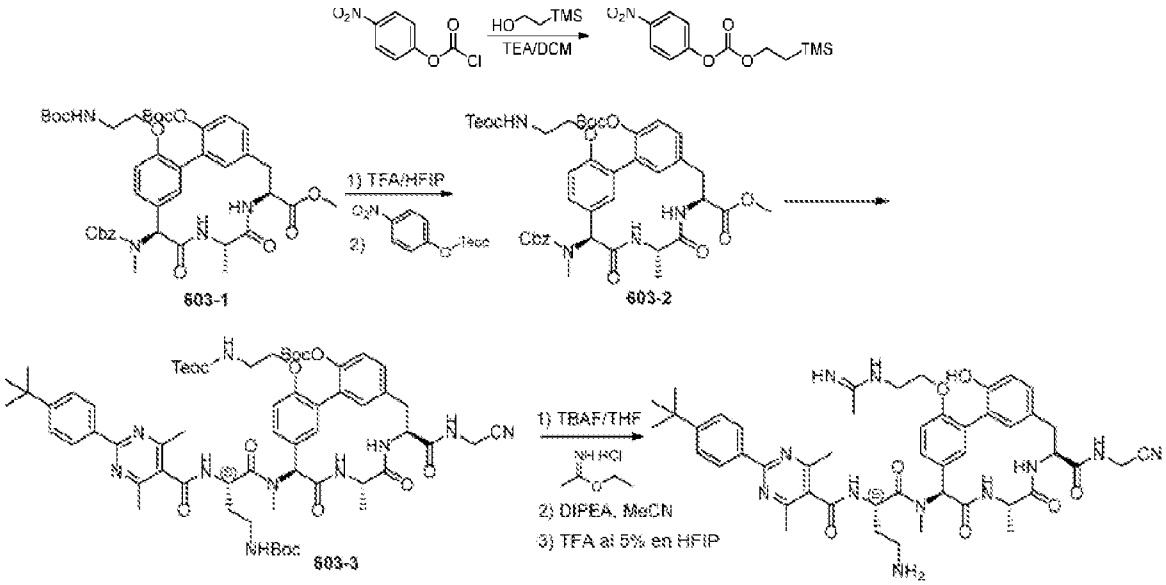
Ejemplo 402: Síntesis del Compuesto 602



El **Compuesto 602** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 602-1** (descrito en el ejemplo 399) y (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 399 y el ejemplo 600. LCMS (Método 10-80 AB_7 min, ESI): t_R = 2,087 min, $[M + H]^+$ = 918,6; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-*d4*) 8,57 (s a, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,91-6,78 (m, 3H), 6,64 (s a,

1H), 6,38 (s, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,26-3,08 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,92-2,51 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,33-2,05 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 403: Síntesis del Compuesto 603



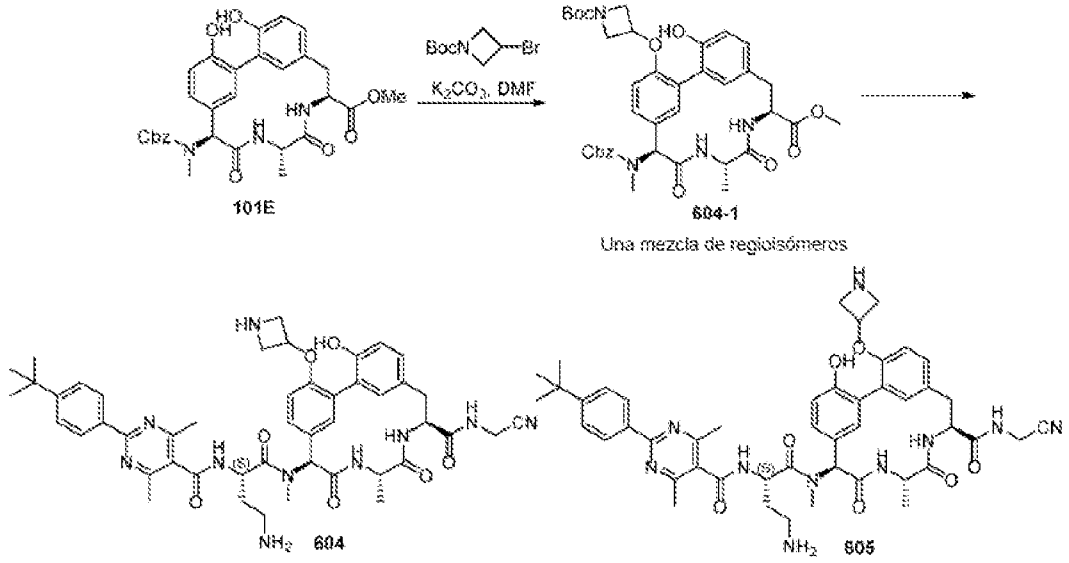
Etapa 1: A una solución de 4-nitro-fenil-cloroformiato (3,0 g, 14,9 mmol) y 2-(trimetilsilil) etanol (2,1 g, 17,9 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió Et_3N (3,0 g, 29,8 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (15 ml), que se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, para proporcionar carbonato de (4-nitrofenil) 2-trimetilsililetilo (2,8 g, 68% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Una solución del **compuesto 603-1** (del ejemplo V (compuesto 106-B2), 400 mg, 0,50 mmol) en TFA al 5 % en HFIP (15 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se redisolvió en DMF (15 ml), a lo que se le añadieron DIEA (577 mg, 4,5 mmol) y carbonato de (4-nitrofenil) 2-trimetil sililetilo (253 mg, 0,89 mmol) secuencialmente a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 30 °C. La reacción se interrumpió con agua (30 ml), que se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se concentraron y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5 % en DCM, para obtener el **compuesto 603-2** (310 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,964 min, $[M + Na]^+$ = 771,3

Etapa 3: El **compuesto 603-3** (130 mg) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 603-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,054 min, $[M + Na]^+$ = 1227,6

Etapa 4: A una solución del **compuesto 603-3** (110 mg, 0,09 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió TBAF (95 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. A la reacción se le añadió agua (15 ml), que se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se redisolvió con acetonitrilo (5 ml), a lo que se le añadieron etanimidato de etilo (24 mg, 0,27 mmol) y DIEA (58 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo resultante se trató con TFA al 5 %/HFIP (5 ml) a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo 10-35/FA al 0,225 % en agua) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 13,6 mg, 16 % de rendimiento durante tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,764 min, $[M + H]^+$ = 902,4; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,15 (m, 2H), 7,03-6,81 (m, 3H), 6,60-6,50 (m, 2H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,21-2,82 (m, 7H), 2,50 (s, 6H), 2,31-2,05 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 404 y 405: Síntesis del Compuesto 604 y 605

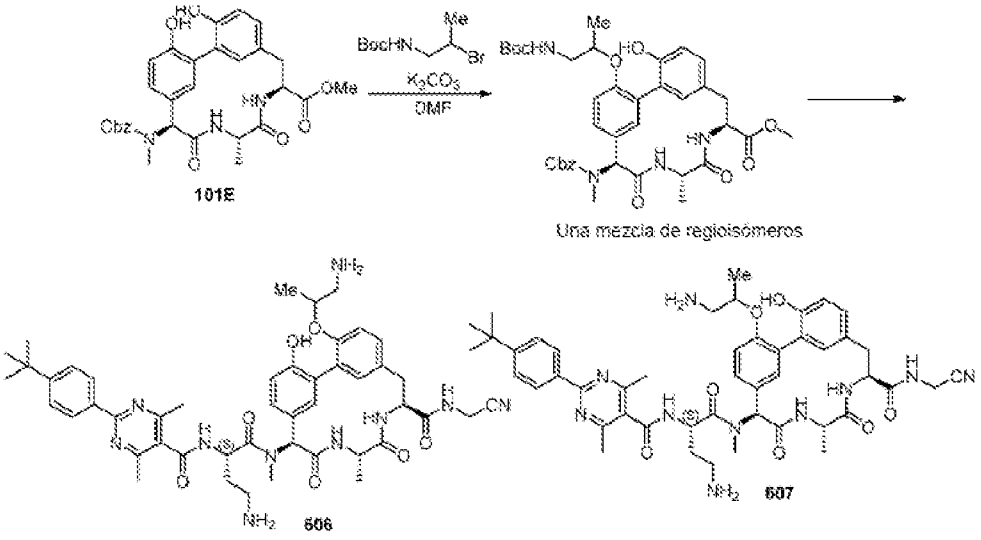


Etapa 1: Una mezcla de **101E** (320 mg, 0,58 mmol), K_2CO_3 (394 mg, 2,85 mmol) y 3-bromoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (672 mg, 2,85 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con solución saturada de salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por HPLC (agua(FA al 0,225 %)-ACN) para proporcionar el compuesto **604-1** (120 mg, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,895 min, $[M + Na]^+$ = 739,5

Ambos compuestos del título (sal de TFA) se prepararon en forma de sólidos de color blanco a partir del **Compuesto 604-1** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 395 y se separaron en la etapa final mediante HPLC.

Compuesto 604: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,753 min, $[M + H]^+$ = 873,9; ^{1}H RMN (400 MHz,Metanol-d4) δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13-6,96 (m, 3H), 6,80 (s a, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s a, 1H), 5,31-5,10 (m, 2H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 3H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,30-2,11 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). **Compuesto 605:** LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 873,4; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-*d*4) δ 8,55 (s a, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,93-6,81 (m, 4H), 6,54 (s a, 2H), 5,32-5,24 (m, 2H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,30-4,10 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,22-3,09 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplos 406 y 407: Síntesis de los compuestos 606 y 607

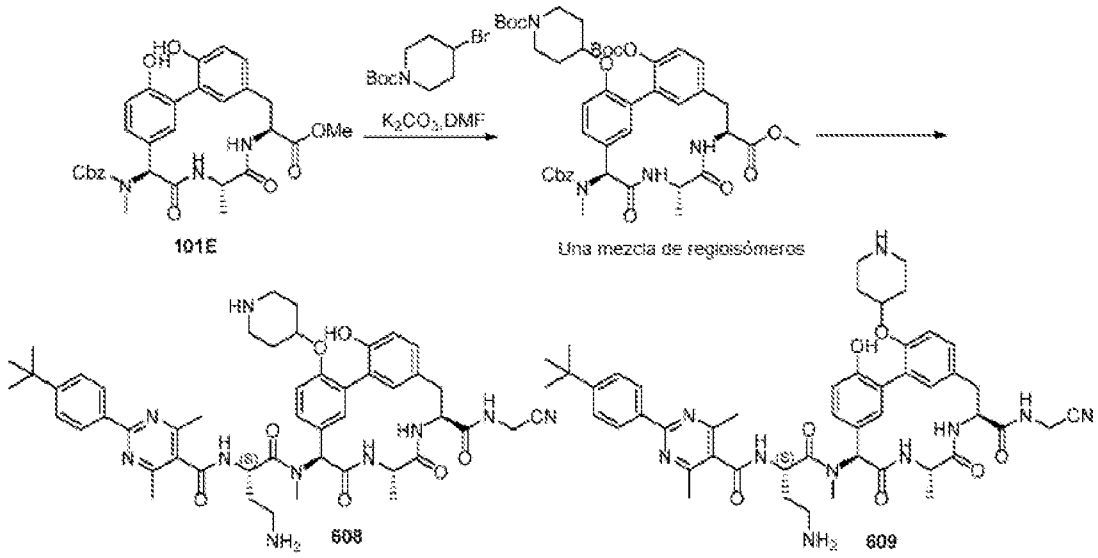


Ambos compuestos del título (sal de FA) se prepararon en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y (2-bromopropil)carbamato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos 404/405 y se separaron en la etapa final por HPLC.

Compuesto 606: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,751 min, $[M + H]^+$ = 875,5; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-d4) δ 8,54 (s a, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,06-6,84 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 3H), 6,43 (s a, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 4H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,28-3,00 (m, 8H), 2,42-1,93 (m, 8H), 1,52-1,26 (m, 15H).

Compuesto 607: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,753 min, $[M + H]^+$ = 875,5; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-*d*4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,21-8,14 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,85-6,61 (m, 3H), 6,43 (s a, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,18-2,93 (m, 7H), 2,45-1,93 (m, 8H), 1,48-1,32 (m, 15H).

Ejemplos 408 y 409: Síntesis de los compuestos 608 y 609

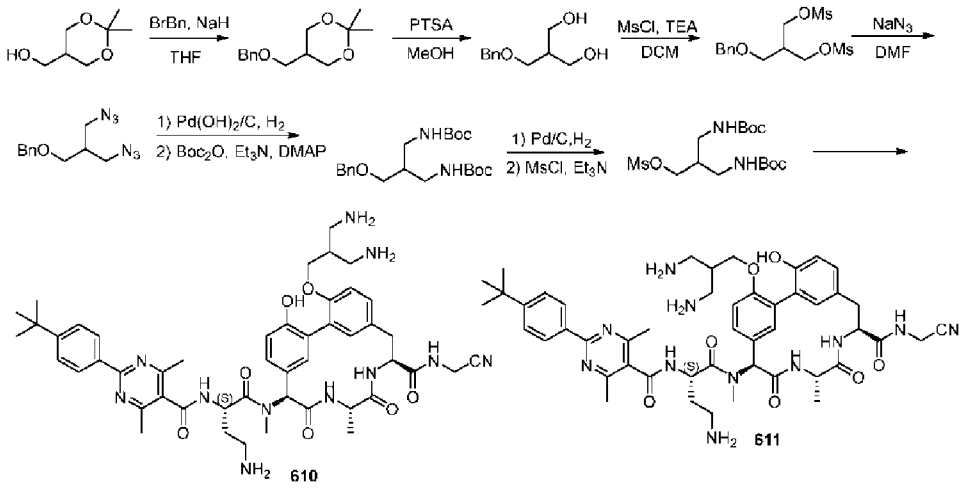


Ambos compuestos del título (sal de FA) se prepararon en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos 404/405 y se separaron en la etapa final por HPLC.

Compuesto **608:** LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,751 min, $[M + H]^+$ = 901,5; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-*d4*) δ 8,50 (s a,2H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,91 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,43 (s a, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 4,34-4,12 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 10H), 2,69-2,10 (m, 4H), 2,41 (s, 6H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,80 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 609: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,748 min, $[M + H]^+$ = 901,5; ^{1}H RMN (400 MHz,MeOH-d4) 8,54 (s a, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,89 (s a, 1H), 6,86-6,73 (m, 2H), 6,64 (s a, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,82-4,50 (m, 2H), 4,32-4,15 (m, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,28-2,86 (m, 10H), 2,41 (s, 6H), 2,48-2,09 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 410 y 411: Síntesis de los compuestos 610 y 611



Etapa 1: A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (1,0 g, 6,84 mmol) y NaH (al 60 % en aceite, 0,41 g, 10,3 mmol) en THF (30 ml) se le añadió BnBr (1,62 ml, 13,7 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para obtener 5-(benciloxi metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (1,6 g, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: A una solución de 5-(benciloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (1,5 g, 6,35 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió TsOH (109 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se recogió en EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en éter de petróleo, para obtener 2-(benciloximetil)propano-1,3-diol (1,0 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Una solución de 2-(benciloximetil)propano-1,3-diol (1,0 g, 5,1 mmol) y Et_3N (2,86 ml, 20,4 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de la adición lenta de MsCl (1,22 ml, 15,7 mmol). La mezcla se agitó durante otras 3 h a 0 °C. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para obtener metanosulfonato de [2-(benciloximetil)-3-metil sulfoniloxi-propilo] (1,5 g, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,27 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,36-4,29 (m, 4H), 3,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,55-2,46 (m, 1H).

Etapa 4: Una solución de metanosulfonato de [2-(benciloximetil)-3-metilsulfoniloxi-propil] (1,5 g, 4,3 mmol) y NaN_3 (2,84 g, 43,7 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se recogió en EtOAc (200 ml), que se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 7% en DCM, para proporcionar [3-azido-2-(azidometil)propoxi]metil benceno (1,0 g, 95,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: A una solución de [3-azido-2-(azidometil)propoxi]metilbenceno (1,0 g, 4,1 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %$(OH)_2$/C (432 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 5 h en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se redisolvió en THF (10 ml), a lo que se le añadieron BoczO (4,04 g, 18,5 mmol), Et_3N (2,81 g, 27,8 mmol) y DMAP (142 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Después de eso, la reacción se recogió en EtOAc (200 ml), que se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20% en éter de petróleo, para proporcionar N-[2-(benciloximetil)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

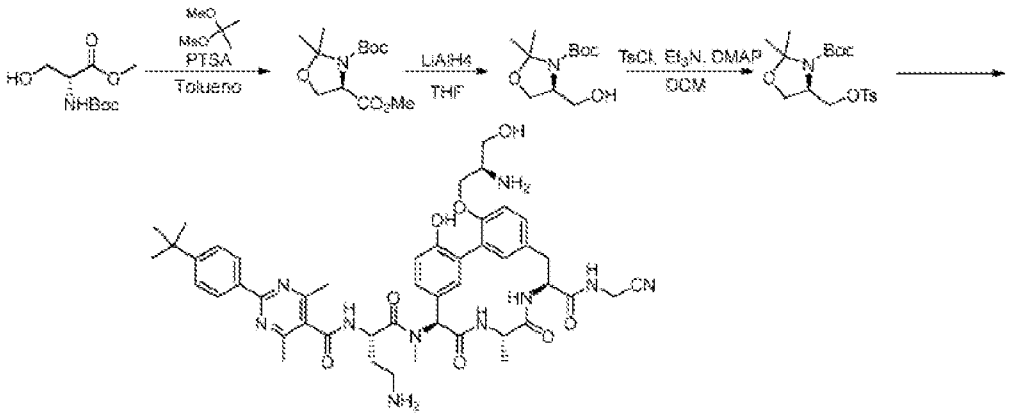
Etapa 6: A una solución de N-[2-(benciloximetil)-3-(terc-butoxicarbonilamino) propil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 3,3 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (351 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h en atmósfera de H_2 (275,79 kPa (40 psi)). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se redisolvió en DCM, a lo que se le añadió Et_3N (740 µl, 5,3 mmol) a 0 °C durante 30 min. Después se añadió MsCl (150 µl, 2,0 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó durante otras 3 h a 0 °C. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener metanosulfonato de [3-(terc-butoxi carbonilamino)-2-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]propilo] (500 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional.

Ambos compuestos del título (sal de FA) se prepararon en forma de un sólido de color blanco a partir de 101E y metano sulfonato de [3-(terc-butoxi carbonilamino)-2-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]propilo] utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos 404/405 y se separaron en la etapa final por HPLC.

Compuesto 610: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,743 min, $[M + H]^+$ = 904,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,48 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-6,90 (m, 4H), 6,89-6,75 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 4,60-4,25 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,25-2,95 (m, 10H), 2,57 (s, 6H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 611: LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,740 min, $[M + H]^+$ = 905,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,57 (s a, 1H), 8,40 - 8,20 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,35-7,00 (m, 3H), 6,98-6,75 (m, 2H), 6,69 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,25-3,04 (m, 7H), 3,05 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 412: Síntesis del Compuesto 612



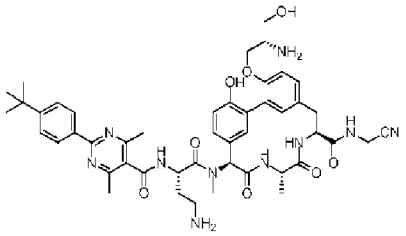
Etapa 1: A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de (*R*)-metilo (7,77 g, 35,4 mmol) en tolueno (80 ml) se le añadieron 2,2-dimetoxipropano (7,38 g, 70,9 mmol) y TsOH (610 mg, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 0,5 h. Los volátiles se destilaron a 101,32 kPa (1 atm) y el residuo se redisolvió con EtOAc (100 ml), que se lavó con saturado $NaHCO_3$ y salmuera (100 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo, para producir 2,2-dimetiloxazolidin- 3,4- dicarboxilato de (*R*)-3-terc-butil 4-metilo (7,60 g, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,34 g, 87,9 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió una solución de 2,2-dimetiloxazolidin- 3,4- dicarboxilato de (*R*)-3-terc-butil 4-metilo (7,60 g, 29,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N_2. La reacción después gradualmente se calentó hasta 25 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se interrumpió con solución al 10 % de NaOH (3,5 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua (300 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar 4-(hidroximetil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (5,51 g, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: A una solución de 4-(hidroximetil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (4,90 g, 21,2 mmol) y TsCl (6,06 g, 31,8 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron Et_3N (5,91 ml, 42,4 mmol) y DMAP (259 mg, 2,12 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se le añadió con agua y DCM (100 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 2), se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-50% en éter de petróleo, para producir 2,2-dimetil-4-((tosiloxi)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (4,73 g, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

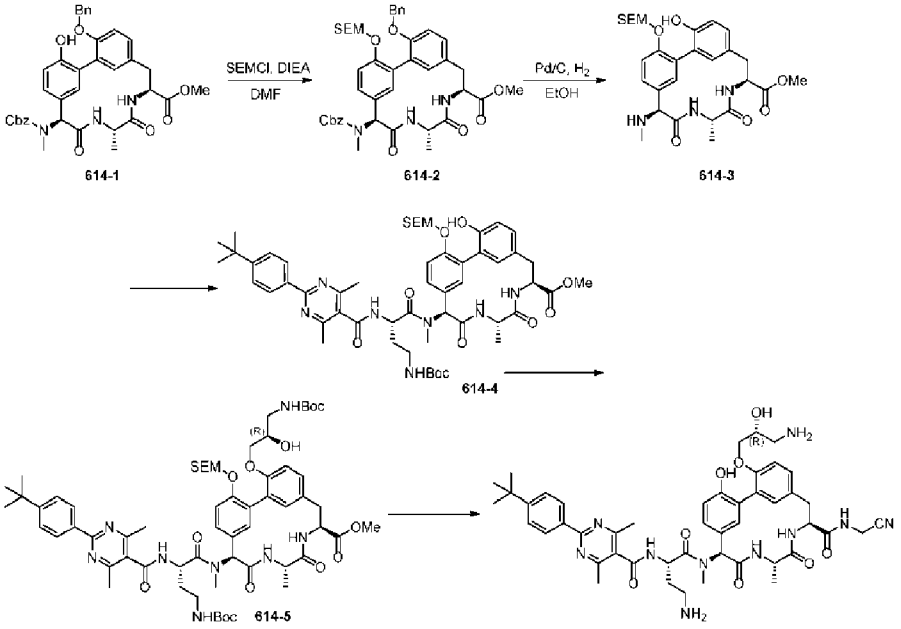
El **Compuesto 612** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de **101E** y 2,2-dimetil-4-((tosiloxi)metil)oxazolidin-3-carboxilato de (*R*)-terc-butilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 404. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,611 min, $[M + H]^+$ = 891,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,60 (s a, 1H), 8,28-8,12 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,29-7,02 (m, 3H), 6,88-6,81 (m, 2H), 6,65 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,73-4,20 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 3H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 413: Síntesis del Compuesto 613



El **Compuesto 613** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-((terc-butoxi carbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de (S)-metilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 412. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,609 min, $[M + H]^+$ = 891,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4) δ 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,72-6,93 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,30-2,00 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 414: Síntesis del Compuesto 614



Etapa 1: A una solución del **compuesto 614-1** (del ejemplo V (compuesto 106-A2)) 200 mg, 0,31 mmol) y DIEA (507 µl, 3,1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió SEM-Cl (543 µl, 3,1 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O (cada uno 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para producir el **compuesto 614-2** (200 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,038 min, $[M + Na]^+$ = 804,0

Etapa 2: A una solución del **compuesto 614-2** (200 mg, 0,26 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (272 mg, 0,26 mmol) y una gota de amoníaco y la mezcla se agitó a 30 °C en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) durante 3 h. Después de la filtración, los volátiles se concentraron para proporcionar el **compuesto 614-3** (96 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,758 min, $[M + Na]^+$ = 580,0

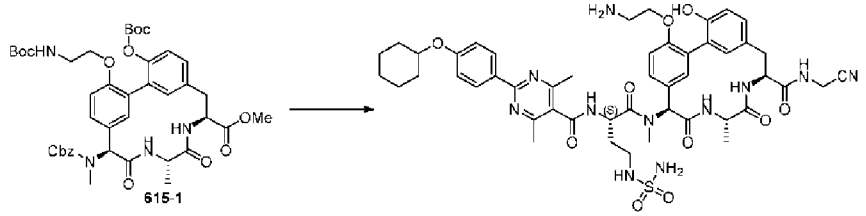
El **Compuesto 614-4** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 614-3** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,125 min, $[M + Na]^+$ = 1046,3

El **Compuesto 614-5** se preparó a partir del compuesto **614-4** en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,117 min, $[M + Na]^+$ = 1219,2

El **Compuesto 614** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 614-5** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,728 min, $[M + H]^+$ = 891,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d*4) δ 8,55 (s a, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,85 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 2H), 4,71-4,40 (m, 2H), 4,31-4,06 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,51 (s, 6H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,41 (s,

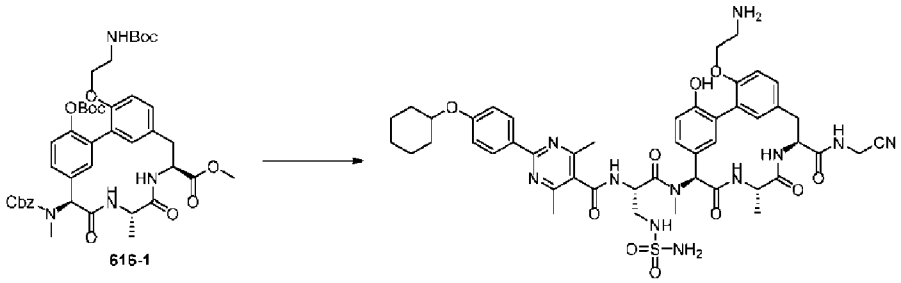
9H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 415: Síntesis del Compuesto 615



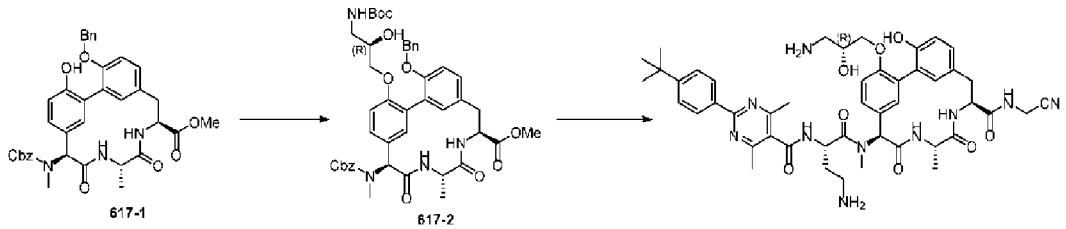
El **Compuesto 615** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 615-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-B2)) y ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 374. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,702 min, $[M + H]^+$ = 982,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,24-8,08 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,97-6,69 (m, 6H), 6,45 (s, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,57-4,37 (m, 4H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99-2,74 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 416: Síntesis del Compuesto 616



El **Compuesto 616** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 616-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-B1)) y ácido 2-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (descrito en el ejemplo 137) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 374. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,831 min, $[M + H]^+$ = 968,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,10-7,93 (m, 2H), 7,17-6,97 (m, 4H), 6,97-6,81 (m, 3H), 6,72 (s a, 1H), 6,26 (s a, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 4,51-4,34 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,02-3,74 (m, 1H), 3,58-3,37 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,67-1,38 (m, 9H).

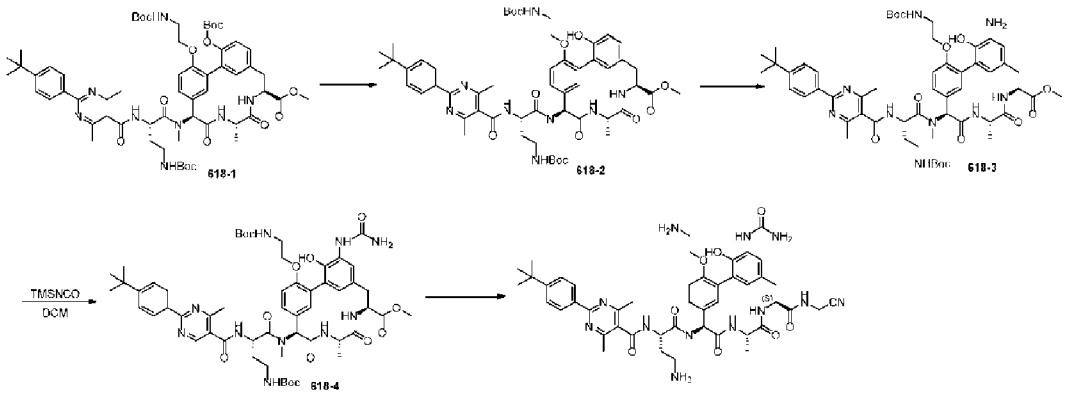
Ejemplo 417: Síntesis del Compuesto 617



El **Compuesto 617-2** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 617-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-A2)) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 367. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,817 min, $[M + Na]^+$ = 847,2

El **Compuesto 617** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 617-2** y ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 414 y el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,617 min, $[M + H]^+$ = 891,3; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,45 (s a, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,15 (m, 2H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,34-5,26 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,28-3,08 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,97-2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 418: Síntesis del Compuesto 618



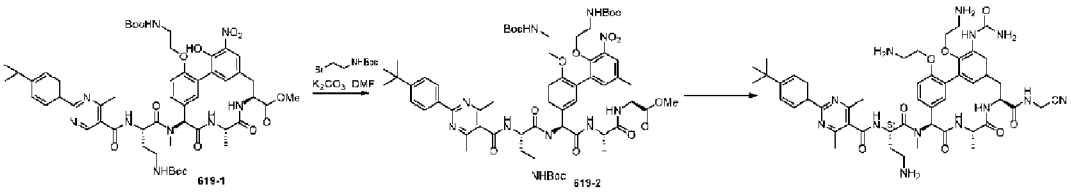
El **Compuesto 618-2** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 618-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-B2)) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 371. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,944 min, $[M + H]^+$ = 1038,9

El **Compuesto 618-3** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 618-2** utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 389. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,795 min, $[M + H]^+$ = 1052,8

Una solución del **compuesto 618-3** (70 mg, 0,07 mmol) e isocianato de trimetilsililo (153 mg, 1,3 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 5 h a 25 °C. A la reacción se le añadió DCM (30 ml), que se lavó con solución de HCl 0,1 M y salmuera (30 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para proporcionar el **compuesto 618-4** (20 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,989 min, $[M + H]^+$ = 1095,6

El **Compuesto 618** (sal de TFA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,715 min, $[M + H]^+$ = 919,8; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H), 6,95 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,63-4,33 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 3,43-3,31 (m, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

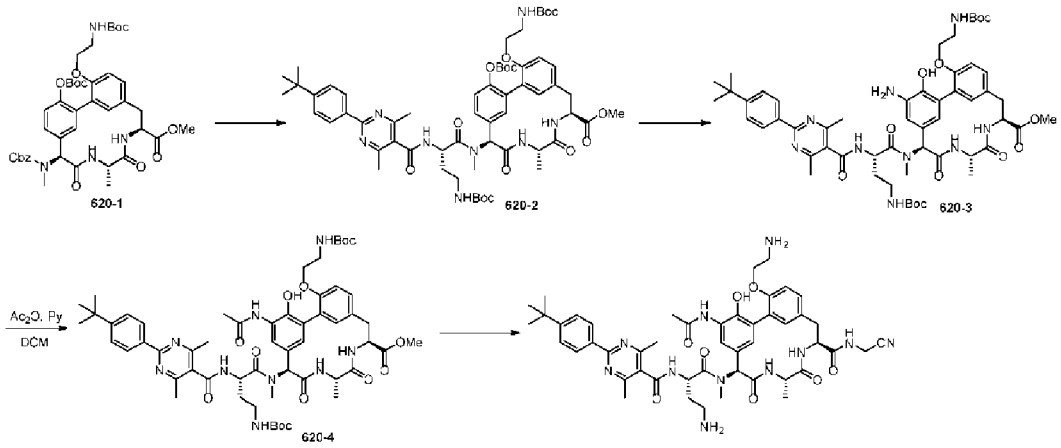
Ejemplo 419: Síntesis del Compuesto 619



Etapa 1: Una solución del **compuesto 619-1** (134 mg, 0,12 mmol), K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (139 mg, 0,62 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante 48 h mientras se añadieron cuatro porciones de K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) y (2-bromoetil) carbamato de terc-butilo (139 mg, 0,62 mmol) cada 12 h. Después de la filtración, el filtrado se repartió entre EtOAc y agua (40 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para producir el **compuesto 619-2** (131 mg, 86% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,214 min, $[M + H]^+$ = 1225,8

El **Compuesto 619** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 418. LCMS (Método 10-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 1,749 min, $[M + H]^+$ = 962,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,09 (s a, 1H), 5,42-5,27 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 420: Síntesis del Compuesto 620



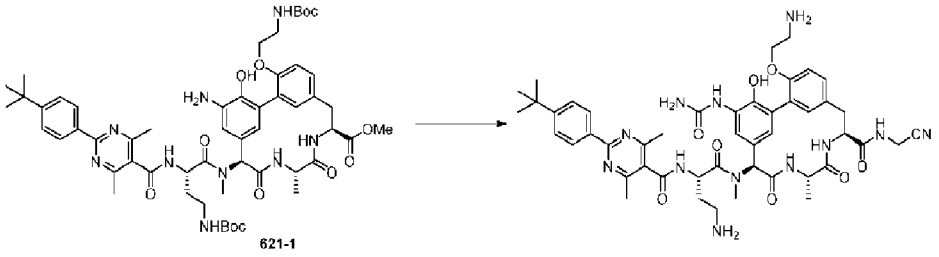
El **Compuesto 620-2** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 620-1** (a partir del ejemplo V (compuesto 106-B1)) utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,161 min, $[M + H]^+$ = 1138,1

El **Compuesto 620-3** se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 418. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,986 min, $[M + Na]^+$ = 1074,7

Una solución del **compuesto 620-3** (100 mg, 0,10 mmol), AczO (30 µl, 0,29 mmol) y piridina (50 µl, 0,57 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. A la mezcla se le añadió EtOAc (50 ml), que se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep., eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para producir el **compuesto 620-4** (108 mg, 97% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,059 min, $[M + H]^+$ = 1094,8

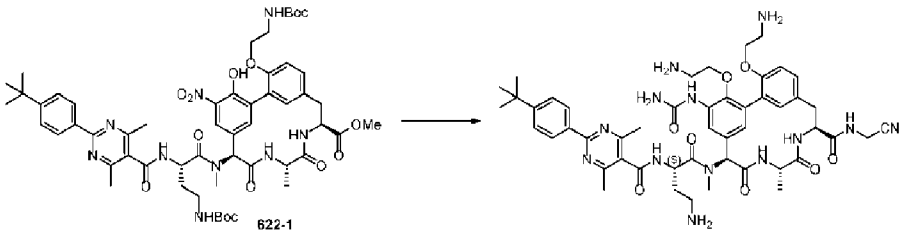
El **Compuesto 620** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 20-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 2,366 min, $[M/2 + H]^+$ = 459,9; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s a, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,17-2,11 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 421: Síntesis del Compuesto 621



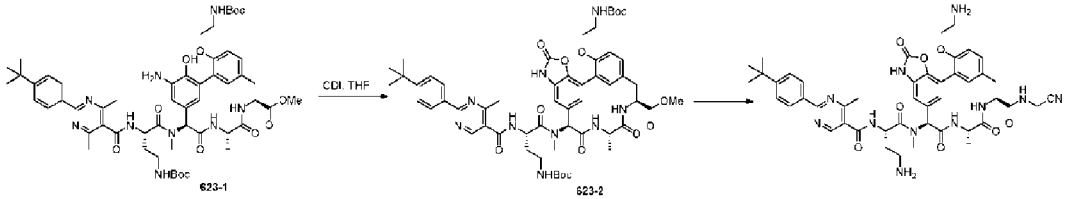
El **Compuesto 621** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 621-1** (síntesis descrita en el ejemplo 418) en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 418. LCMS (Método 20-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 2,372 min, $[M + H]^+$ = 919,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,70 (s a, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,55-7,40 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,44-4,27 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 422: Síntesis del Compuesto 622



El **Compuesto 622** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 622-1** (síntesis descrita en el ejemplo 418) en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 419. LCMS (Método 20-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 1,930 min, $[M + H]^+$ = 962,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,43-5,32 (m, 1H), 4,87-4,70 (m, 2H), 4,44-4,27 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

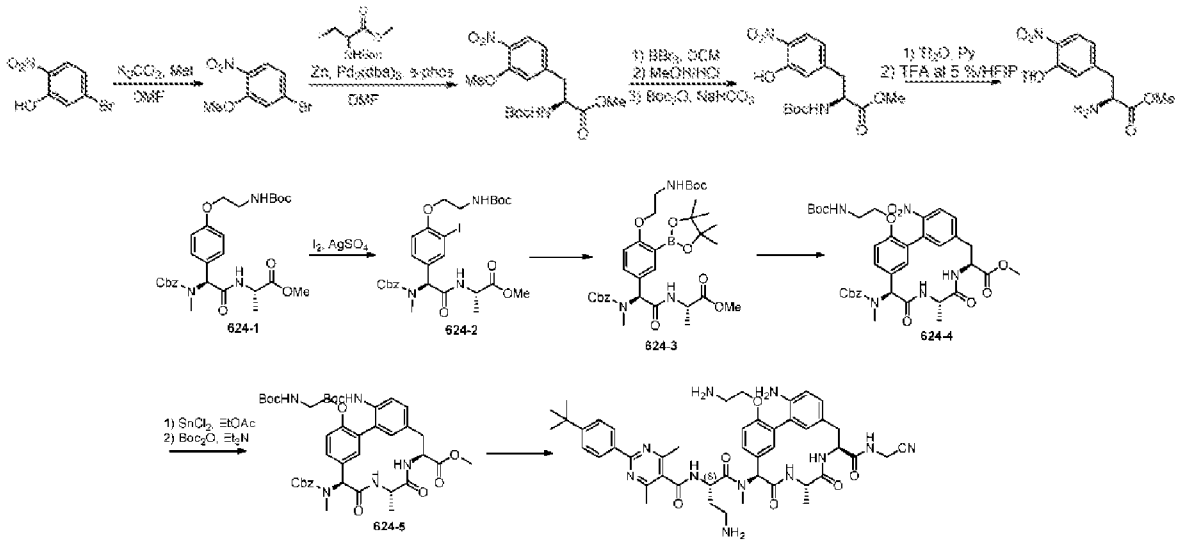
Ejemplo 423: Síntesis del Compuesto 623



Etapa 1: Una solución del **compuesto 623-1** (síntesis descrita en el ejemplo 418, 110 mg, 0,10 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (339 mg, 2,1 mmol) en THF anhidro (6 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua (40 ml cada uno) y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep., eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, para obtener el **compuesto 623-2** (91 mg, 81% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,047 min, $[M + H]^+$ = 1078,7

El **Compuesto 623** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 623-2** en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 10-80 AB, ESI, 7 min): t_R = 2,188 min, $[M + H]^+$ = 902,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,52 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,73-4,56 (m, 2H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,39-4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 424: Síntesis del Compuesto 624



Etapa 1: se preparó 4-bromo-2-metoxi-1-nitrobenceno en forma de un sólido de color amarillo a partir de 5-bromo-2-nitrofenol utilizando un procedimiento de metilación descrito en el ejemplo 391.

Etapa 2: Una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (4,26 g, 12,9 mmol), cinc (1,69 g, 25,8 mmol) y I_2 (100 mg) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C en atmósfera de N_2 durante 30 min, seguido de la adición de 4-bromo-2-metoxi-1-nitrobenceno (2,0 g, 8,6 mmol), sphos (354 mg, 0,86 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (395 mg, 0,43 mmol) en atmósfera de N_2. Después, la mezcla se calentó a 60 °C con agitación y se agitó durante a 60 °C durante 3 h. La mezcla se recogió en EtOAc (200 ml), que se lavó con salmuera (150 ml × 2), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo, para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxi -4-nitrofenil)propanoato de (S)-metilo (2,0 g, 66 % de rendimiento) en forma

de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil) propanoato de (S)-metilo (2,0 g, 5,6 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió BBr_3 (3,2 ml, 33,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C lentamente con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La reacción se le añadió en MeOH (20 ml) lentamente y la mezcla resultante se concentró. El residuo se redisolvió en HCl saturado/MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo resultante se redisolvió en THF (15 ml), a lo que se le añadieron BoczO (1,44 ml, 6,3 mmol) y 15 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. Después de eso, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), que se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30% en éter de petróleo, para obtener 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3- (3-hidroxi-4-nitrofenil)propanoato de (S)-metilo (1,44 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,59 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH), 4,62 (s a, 1H, fenol-OH), 3,76 (s, 3H), 3,27-3,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 4: Se preparó 2-amino-3-(4-nitro-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)propanoato de (S)-metilo en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxi -4-nitrofenil)propanoato de (S)-metilo utilizando el procedimiento de formación de triflato (descrito en el ejemplo 10) y el procedimiento de eliminación de Boc (descrito en el ejemplo 53).

Etapa 5: A una solución del **compuesto 624-1** (10,0 g, 18,4 mmol) en DCM/MeOH (150 ml, v/v = 1:2) se le añadieron Ag_2SO_4 (4,0 g, 12,9 mmol) y yodo (5,1 g, 20,2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCOs (300 ml cada uno) y la capa orgánica se lavó con Na2S2O3 al 5 % y salmuera (300 ml cada uno), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40-60% en éter de petróleo, para proporcionar el **compuesto 624-2** (12,0 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,959 min, $[M + Na]^+$ = 692,1

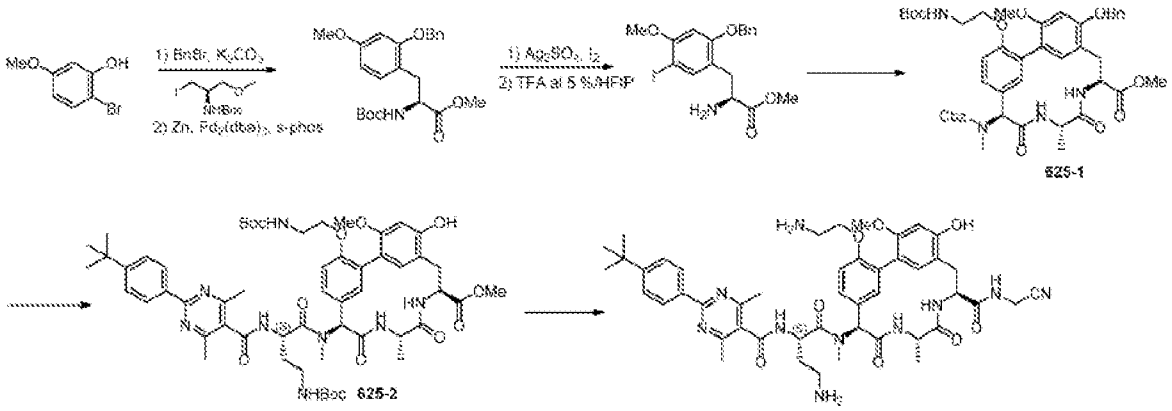
Etapa 6: Una solución del **compuesto 624-2** (12,0 g, 18 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (1,26 g, 1,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (22,7 g, 90 mmol), KOAc (12,3 g, 126 mmol) en DMSO (40 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se recogió en EtOAc (500 ml), que se lavó con salmuera (500 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo EtOAc al 40-60 % en éter de petróleo, para proporcionar el **compuesto 624-3** (9,0 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7: El **Compuesto 624-4** se preparó a partir del **compuesto 624-3** y (S)-metil-2-amino-3-(4-nitro-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)propanoato utilizando métodos análogos a los descritos en 101B. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,927 min, $[M + Na]^+$ = 756,3

Etapa 8: Una solución del **compuesto 624-4** (100 mg, 0,14 mmol) y $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (308 mg, 1,4 mmol) en EtOAc (10 ml) se agitó a 75 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió EtOAc (30 ml), que se lavó con solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera (40 ml cada uno), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo resultante se redisolvió en DCM (10 ml), a lo que se le añadieron BoczO (152 µl, 0,66 mmol) y Et_3N (147µl, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 32 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para proporcionar el **compuesto 624-5** (100 mg, 94% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,994 min, $[M + Na]^+$ = 826,5

El **Compuesto 624** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 624-5** en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,730 min, $[M + H]^+$ = 860,4; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s a, 3H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,89-6,71 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,39-4,20 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,08-2,54 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 425: Síntesis del Compuesto 625



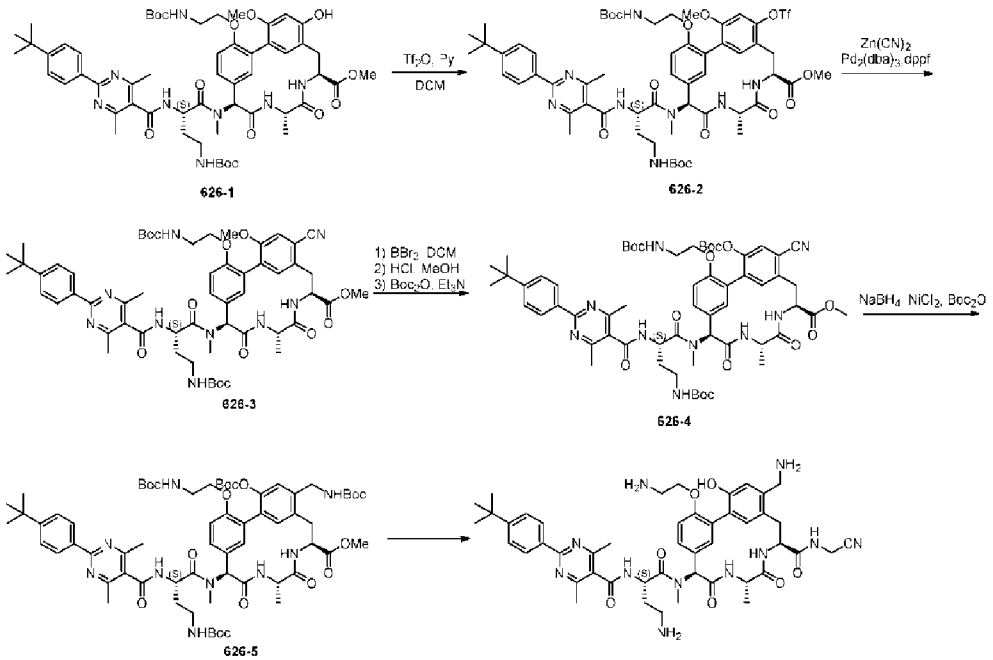
Etapa 1: Se preparó 3-(2-(benciloxi)-4-metoxifenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino) propanoato de (S)-metilo en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-bromo-5-metoxifenol y bromuro de bencilo utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 424. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,31 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,12-5,03 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,12-2,98 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: El **Compuesto 625-1** se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 424. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,991 min, $[M + Na]^+$ = 847,5

Etapa 3: El **Compuesto 625-2** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil) amino)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,896 min, $[M + H]^+$ = 1068,3

El **Compuesto 625** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,743 min, $[M + Na]^+$ = 913,5; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s a, 2H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (s a, 2H), 6,77 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 426: Síntesis del Compuesto 626



Etapa 1: El **Compuesto 626-2** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 626-1** (síntesis descrita en el ejemplo 425) utilizando el procedimiento de formación de triflato descrito en el ejemplo 10). LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,054 min, $[M + H]^+$ = 1199,6

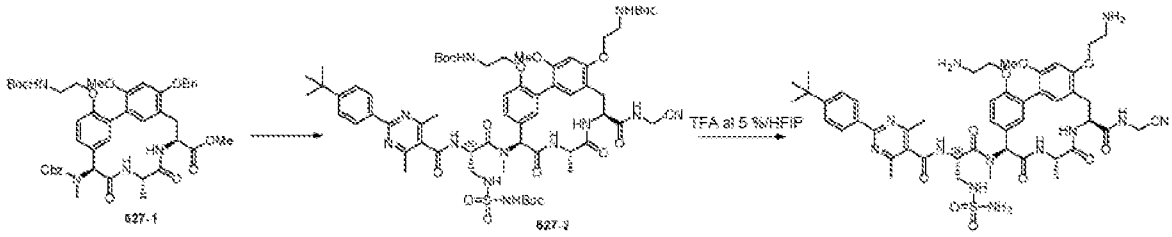
Etapa 2: Una solución del **compuesto 626-2** (240 mg, 0,20 mmol), $Zn(CN)_2$ (48 mg, 0,40 mmol), dppf (44 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,04 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 100 °C en 16 h en atmósfera de N_2. A la mezcla se le añadió EtOAc (80 ml), que se lavó con salmuera (50 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para proporcionar el **compuesto 626-3** (160 mg, 74% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,148 min, $[M + H]^+$ = 1077,0

Etapa 3: El **Compuesto 626-4** se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del **compuesto 626-3** utilizando los métodos descritos en el ejemplo 424 excepto el procedimiento de adición de Boc donde BoczO, Se usaron Et_3N (descrito en el ejemplo 395). LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,174 min, $[M + Na]^+$ = 1184,3

Etapa 4: A una solución del **compuesto 626-4** (50 mg, 0,04 mmol), BoczO (57 mg, 0,26 mmol) y $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (15 mg, 0,06 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió $NaBH_4$ (11 mg, 0,30 mmol) lentamente a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente a 25 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante una noche. A la mezcla se le añadió EtOAc (40 ml), que se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para proporcionar el **compuesto 626-5** (30 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,133 min, $[M + Na]^+$ = 1288,3

El **Compuesto 626** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 626-5** en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 54. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,760 min, $[M + H]^+$ = 891,0; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,49 (s a, 2H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,24-5,21 (m, 2H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,35-3,11 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

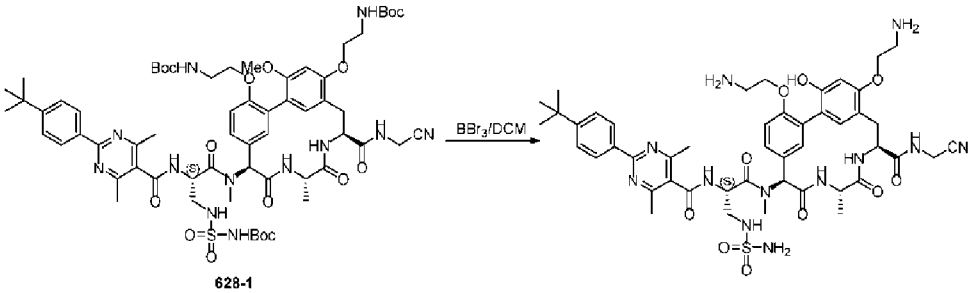
Ejemplo 427: Síntesis del Compuesto 627



El **Compuesto 627-2** se preparó a partir del **compuesto 627-1** (descrito en el ejemplo 425) y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo, utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 1,011 min, $[M + H]^+$ = 1299,6

El **Compuesto 631** (sal de FA) se preparó a partir del **compuesto 627-2** en forma de un sólido de color blanco utilizando las condiciones de eliminación de Boc descritas en el ejemplo 53. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,785 min, $[M + H]^+$ = 999,6; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 3H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,49 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

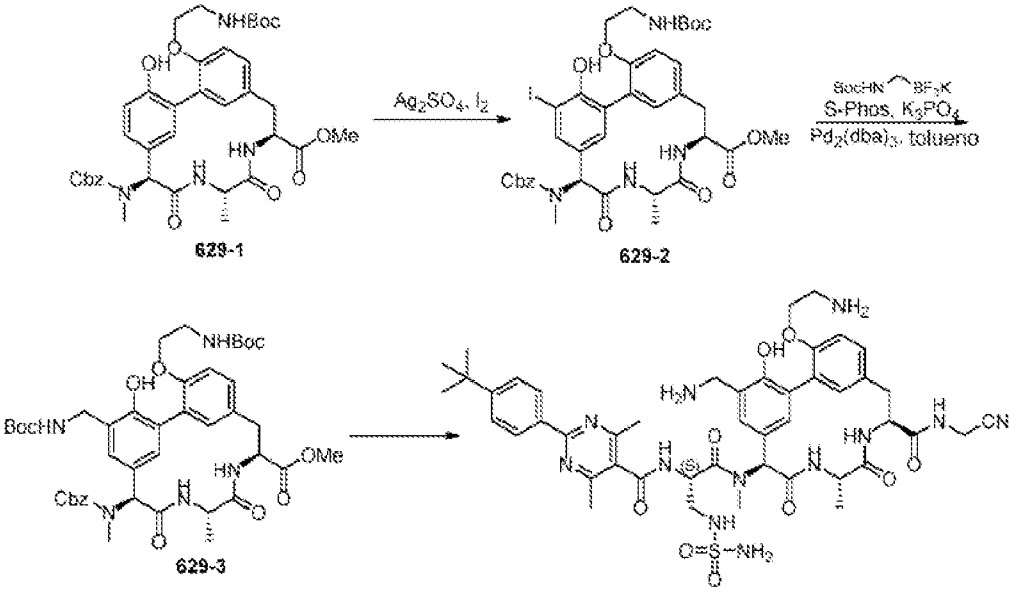
Ejemplo 428: Síntesis del Compuesto 628



A una solución del **compuesto 628-1** (síntesis descrita en el ejemplo 427, 50 mg, 0,04 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió BBr_3 (36 µl, 0,38 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente a 25 °C con agitación y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla resultante se liofilizó inmediatamente. El residuo se purificó por Prep-HPLC (acetonitrilo 23-33/FA al 0,225 % en agua) para proporcionar el **compuesto 628** (sal de FA) en forma de un sólido de color blanco (2,3 mg, 5,9 % de rendimiento). LCMS (Método 5-

95 AB, ESI): t_R = 0,793 min, $[M + Na]^+$ = 1007,8; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s a, 3H), 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,39-5,35 (m, 2H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,65-4,15 (m, 6H), 4,21 (s, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 429: Síntesis del Compuesto 629



Etapa 1: El **Compuesto 629-2** se preparó a partir del **compuesto 629-1** (síntesis descrita en el ejemplo 371), utilizando las condiciones de yodación descritas en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,925 min, $[M + Na]^+$ = 853,1

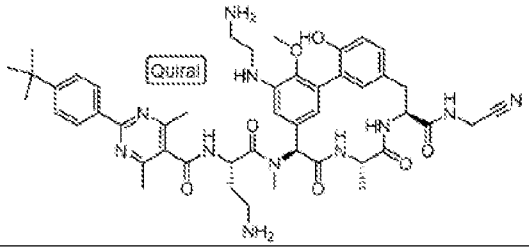
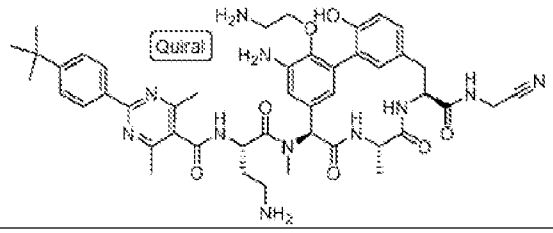
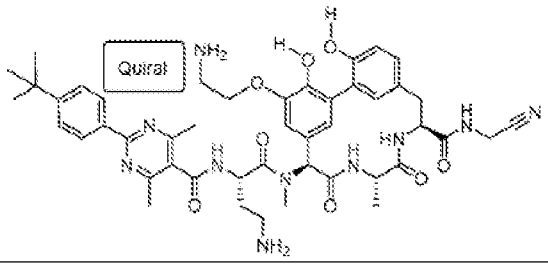
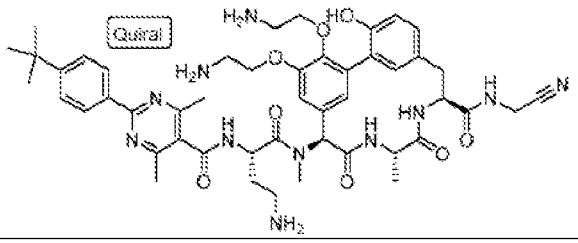
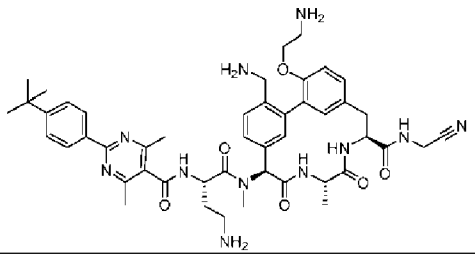
Etapa 2: Una solución del **compuesto 629-2** (200 mg, 0,24 mmol), Pd_2dba_3 (11 mg, 0,01 mmol), SPhos (10 mg, 0,02 mmol), fluoruro de N-(difluoroboranilmetil)carbamato de terc-butilo y potasio (63 mg, 0,26 mmol) y K_3PO_4 (153 mg, 0,72 mmol) en tolueno (2 ml) y H_2O (0,10 ml) a 85 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Los volátiles se eliminaron y al residuo se le añadió EtOAc (30 ml). Después de la filtración, el filtrado se lavó con salmuera (35 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó por TLC-prep, eluyendo con MeOH al 10% en DCM, para proporcionar el **compuesto 629-3** (110 mg, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,926 min, $[M + Na]^+$ = 856,1

El **Compuesto 629** (sal de FA) se preparó en forma de un sólido de color blanco utilizando métodos análogos a los descritos en el ejemplo 382. LCMS (Método 5-95 AB, ESI): t_R = 0,785 min, $[M + H]^+$ = 955,5; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,44 (s a, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,59 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

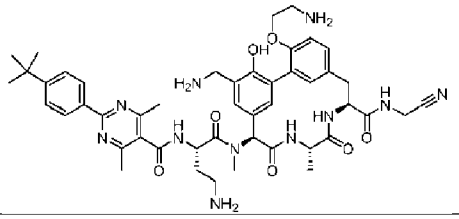
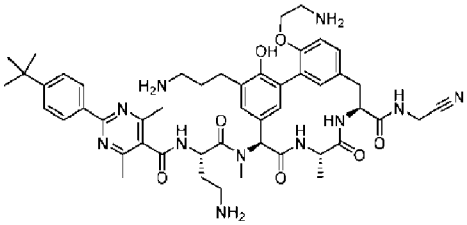
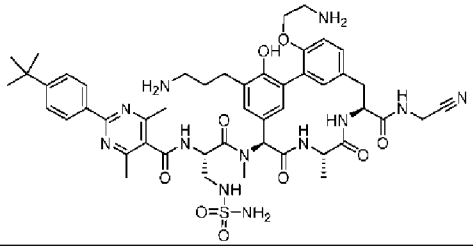
Ejemplos 430-437: Síntesis de los compuestos 630-637

Los siguientes compuestos de la tabla 4 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Tabla 4

Comp. N.º	Estructura
630	
631	
632	
633	
634	

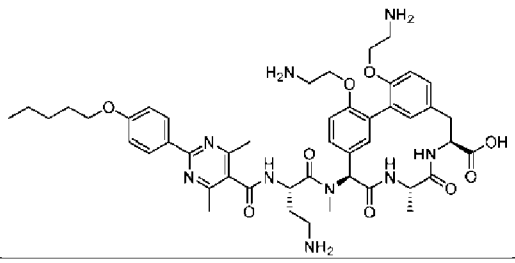
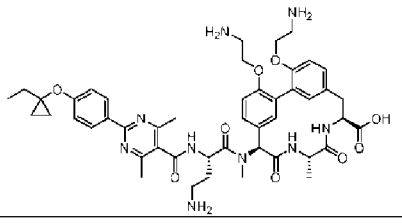
(continuación)

Comp. N.º	Estructura
635	
636	
637	

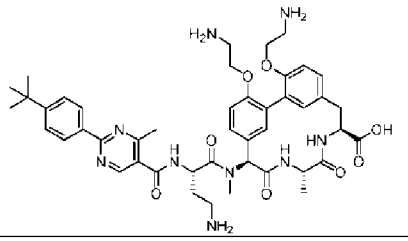
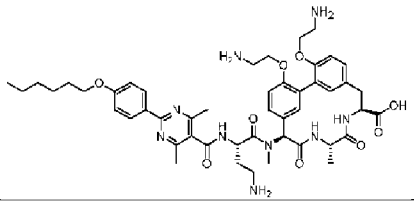
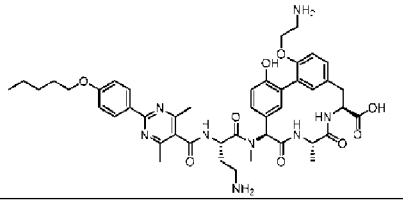
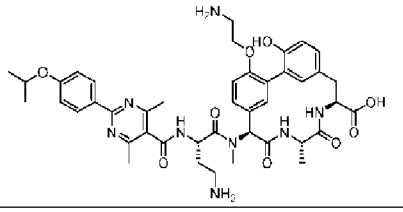
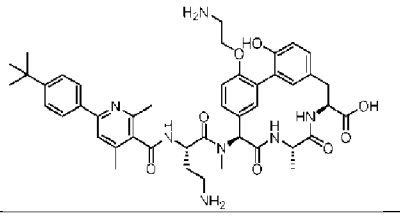
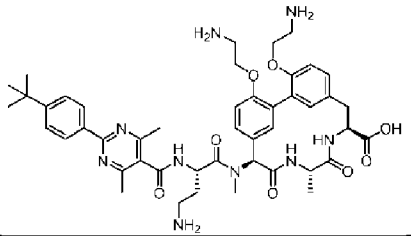
Ejemplo 438-449: Síntesis de los compuestos 638-649

Los siguientes compuestos de la tabla 5 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

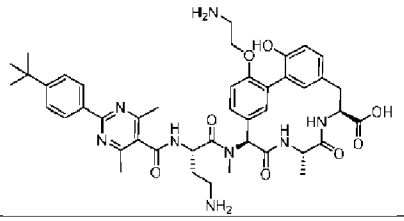
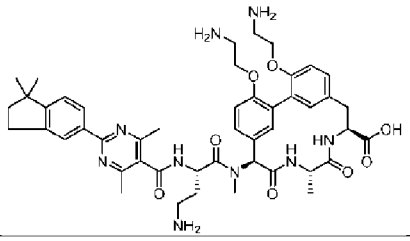
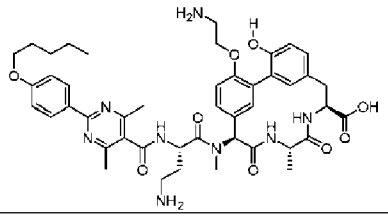
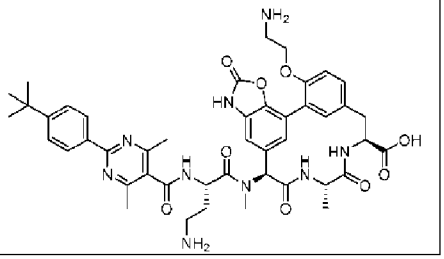
Tabla 5

Comp. N.º	Estructura
638	
639	

(continuación)

Comp. N.º	Estructura
640	
641	
642	
643	
644	
645	

(continuación)

Comp. N.º	Estructura
646	
647	
648	
649	

Ensayos biológicos

Ejemplo B1: Determinación de la concentración mínima inhibidora

La actividad antimicrobiana *in vitro* de cada compuesto se determinó midiendo las concentraciones mínimas inhibidoras (CMI) usando la técnica de microdilución en caldo aprobada por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*; *Approved Standard* - Octava edición. Documento de CLSI M07-A8. Wayne, PA: *Clinical y Laboratroy Standards*; 2009). La actividad antibacteriana se midió frente a dos cepas de bacterias: una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina USA 200, (*S. aureus*) y *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*), una cepa gramnegativa clínicamente pertinente. Las células se inocularon en placas de Agar Tripticasa de Soja o Agar Luria, respectivamente, y se cultivaron a 35 °C durante 20 horas. Las suspensiones de inóculos se prepararon raspando las células en 1 ml de medio de ensayo (caldo Mueller Hinton ajustado a los cationes y suplementado con Tween-80 al 0,002 % v/v) y diluyendo hasta una DO600 nm final de 0,01.

Los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO a una concentración de 10 mg/ml. Los compuestos se sometieron a ensayo en diferentes formatos de dilución y los datos se publican en las Tablas 6, 7 y 8. En el protocolo 1, las soluciones madre de compuestos se diluyeron en los medios de ensayo a una concentración de 64 µg/ml y se hicieron diluciones dobles en serie en los mismos medios, en placas de microtitulación de 96 pocillos con fondo en U, para un total de 10 concentraciones de compuestos. En el protocolo 2, las soluciones madre de compuestos se diluyeron en los medios de ensayo a una concentración de 4 µg/ml y se hicieron diluciones dobles en serie en los mismos medios, en placas de microtitulación de 96 pocillos con fondo en U, para un total de 10 concentraciones de compuestos. En el

protocolo 3, se diluyeron soluciones madre de compuestos en los medios de ensayo a una concentración de 0,5 µg/ml, con diluciones dobles en serie realizadas como se ha descrito anteriormente. En el protocolo 4, se diluyeron soluciones madre de compuestos en los medios de ensayo a una concentración de 0,13 µg/ml, con diluciones dobles en serie realizadas como se ha descrito anteriormente. Se añadieron suspensiones de inóculos a las diluciones en serie dobles de los compuestos de ensayo hasta una densidad final de DO $DO_{600\ nm}$ de 0,0005 y se incubaron a 35 °C durante 22 horas. Después de la incubación, las placas se examinaron visualmente y las concentraciones más bajas del compuesto de ensayo que impidieron totalmente el crecimiento bacteriano se registraron como CMI. Los resultados se enumeran en las Tablas 6, 7 y 8.

Tabla 6

Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
201	0,062	0,42	**381**	0,067	4,3
202	0,023	0,37	**382**	0,4	4,3
203	0,031	0,13	**383**	0,1	1,1
204	0,032	2,1	**384**	0,033	0,4
205	0,012	0,066	**385**	0,017	0,27
206	0,025	0,13	**386**	0,75	8
207	0,017	0,1	**387**	0,25	8
208	0,017	0,14	**388**	0,031	1
209	0,26	2,1	**389**	0,13	4
210	0,022	0,35	**390**	0,094	8
211	0,026	0,17	**391**	0,031	0,25
212	0,017	0,067	**392**	0,063	3
213	0,28	1,1	**393**	0,021	8,2
214	0,034	0,41	**394**	0,0083	0,2
215	0,017	0,13	**395**	0,013	0,27
216	0,0084	0,2	**396**	0,016	0,5
217	0,0082	0,099	**397**	0,023	0,38
218	0,012	0,097	**398**	0,025	0,27
219	0,012	0,13	**399**	0,0078	0,5
220	0,0062	0,099	**400**	0,047	0,25
221	0,024	1	**401**	0,016	0,25
222	0,033	0,53	**402**	0,031	0,38
223	0,016	0,26	**403**	0,016	0,5
224	0,017	0,13	**404**	0,094	0,38
225	0,016	0,19	**405**	0,063	0,38
226	0,0082	0,099	**406**	0,023	0,25
227	0,017	0,077	**407**	0,016	0,13
228	0,57	2,3	**408**	0,023	0,38
229	0,57	4,6	**409**	0,13	0,75
230	0,012	0,066	**410**	0,016	0,3
231	0,35	1,4	**411**	0,016	0,25
232	0,015	0,16	**412**	0,023	0,5
233	0,016	0,13	**413**	0,016	0,13
234	0,0082	0,066	**414**	0,016	0,25
235	0,016	0,26	**415**	0,063	1,5
236	0,016	0,13	**416**	0,094	3

(continuación)

Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
237	0,0083	0,27	**417**	0,0062	0,13
238	0,53	2,1	**418**	0,008	0,064
239	0,015	0,12	**419**	0,063	8
240	0,012	0,13	**420**	0,75	3
241	0,0081	0,097	**421**	0,031	0,19
242	0,016	0,39	**422**	0,031	0,38
243	0,008	0,13	**423**	0,13	2
244	0,012	0,13	**424**	0,023	0,19
245	0,0081	0,097	**425**	0,016	0,19
246	0,067	0,4	**426**	0,023	0,12
247	0,016	0,19	**427**	NE	0,094
248	0,016	0,13	**428**	NE	0,5
249	0,043	0,35	**429**	0,023	1
250	0,066	0,35	**430**	0,15	4,7
251	0,067	1,1	**431**	0,18	3,9
252	0,0081	0,097	**432**	0,045	1,4
253	0,012	0,14	**433**	0,016	0,096
254	0,061	0,24	**434**	0,023	0,21
255	0,0082	0,066	**435**	0,012	0,094
256	0,0078	0,1	**436**	NE	0,063
257	0,016	0,13	**437**	0,031	0,38
258	0,012	0,13	**438**	0,012	0,16
259	0,025	0,26	**439**	0,016	0,076
260	0,079	0,45	**440**	NE	1
261	0,014	0,1	**441**	NE	0,38
262	0,0081	0,097	**442**	0,042	0,91
263	0,016	0,53	**443**	0,27	4,2
264	0,52	1,6	**444**	0,064	4,1
265	0,068	0,41	**445**	0,13	4,1
266	0,033	0,2	**446**	0,032	4,1
267	0,39	1	**447**	0,033	4,2
268	0,016	0,12	**448**	0,13	4,1
269	0,016	0,094	**449**	0,016	0,5
270	0,012	0,064	**450**	0,016	2,1
271	0,032	0,26	**451**	0,047	0,76
272	0,012	0,065	**452**	0,13	1,3
273	0,0082	0,099	**453**	0,026	1,1
274	0,023	0,063	**454**	0,55	4,4
275	0,012	0,094	**455**	NE	NE
276	0,016	0,063	**456**	0,56	3,3
277	0,016	0,13	**457**	0,025	0,27
278	0,0078	0,094	**458**	0,033	1,1
279	0,023	0,13	**459**	0,083	0,71
280	0,031	0,13	**460**	0,13	4,1
281	0,016	0,065	**461**	0,051	1,1
282	0,016	0,094	**462**	0,027	5,4
283	0,012	0,094	**463**	NE	NE
284	0,016	0,13	**464**	0,063	4
285	0,047	0,19	**465**	0,047	4
286	0,016	0,13	**466**	0,047	1,5
287	0,065	1	**467**	0,19	8
288	0,023	1,5	**468**	0,063	1
289	0,016	0,75	**469**	0,13	6
290	0,19	0,75	**470**	0,047	4
291	0,094	0,25	**471**	0,04	5,1
292	0,13	0,75	**472**	0,0085	0,11
293	0,13	1,5	**473**	0,31	4,9
294	0,031	0,19	**474**	0,11	4,8
295	0,0078	0,063	**475**	0,6	4,8

(continuación)

Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
296	0,016	0,38	**476**	0,025	1,1
297	0,016	0,75	**477**	0,26	3,2
298	0,016	0,13	**478**	0,071	1,1
299	0,047	0,38	**479**	0,027	0,77
300	0,031	0,25	**480**	0,061	1,6
301	0,016	0,094	**481**	0,037	2,3
302	NE	0,5	**482**	0,036	0,24
303	NE	0,13	**483**	0,036	0,29
304	NE	0,13	**484**	NE	NE
305	NE	0,13	**485**	0,023	0,5
306	0,84	14	**486**	0,023	0,38
307	0,033	0,2	**487**	0,016	0,38
308	0,012	0,096	**488**	NE	0,5
309	0,27	1,1	**489**	0,016	0,38
310	0,066	0,53	**490**	0,023	1
311	1	8,2	**491**	0,049	3,1
312	0,024	0,063	**492**	0,016	2
313	0,016	0,13	**493**	0,047	1
314	0,033	0,2	**494**	0,068	1,1
315	0,016	0,25	**495**	0,031	1
316	0,38	1,5	**496**	0,094	1
317	0,047	0,5	**497**	0,047	0,75
318	0,016	0,38	**498**	0,063	1
319	1	8	**499**	0,063	1,5
320	0,016	0,19	**500**	0,031	0,48
321	0,047	0,38	**501**	0,063	1
322	0,15	0,6	**502**	0,078	0,24
323	0,38	1	**503**	0,047	1
324	0,047	0,13	**504**	0,063	0,75
325	0,016	0,13	**505**	0,094	1,5
326	0,031	0,13	**506**	0,094	0,83
327	NE	0,13	**507**	0,063	0,38
328	0,0093	0,07	**508**	1	6
329	0,011	0,11	**509**	0,047	0,5
330	0,033	0,26	**510**	0,023	1,5
331	0,0081	0,13	**511**	NE	2
332	0,0078	0,063	**512**	NE	1
333	1	2	**513**	0,0061	0,097
334	0,5	4	**514**	0,031	0,19
335	0,032	0,19	**516**	0,19	2
336	0,016	0,15	**517**	0,19	0,75
337	0,012	0,11	**518**	0,028	0,16
338	0,012	0,13	**519**	NE	0,13
339	0,047	0,25	**520**	NE	1
340	0,023	0,063	**521**	0,047	0,2
341	0,016	0,13	**522**	NE	0,13
342	0,097	0,39	**523**	0,044	0,28
343	0,13	0,75	**524**	0,56	4,5
344	0,063	0,38	**525**	0,053	0,56
345	0,023	0,25	**526**	0,047	0,33
346	0,016	0,13	**527**	NE	0,38
347	0,047	0,25	**528**	NE	0,063
348	0,023	0,19	**529**	NE	4
349	0,023	0,094	**530**	0,063	0,35
350	0,016	0,094	**531**	0,047	0,25
351	NE	0,25	**532**	NE	0,063
352	0,023	0,094	**533**	NE	1,5
353	0,047	2	**534**	NE	0,5
354	0,016	1,5	**535**	0,029	0,23
355	0,094	4	**536**	0,016	0,13
356	NE	0,13	**537**	NE	0,25

(continuación)

Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
357	NE	0,19	**538**	NE	0,063
358	0,033	0,2	**539**	0,023	0,15
359	0,008	0,064	**540**	NE	1,5
360	0,066	0,26	**541**	NE	0,75
361	0,016	0,13	**542**	0,55	4,4
362	0,063	0,25	**543**	0,063	0,35
363	0,016	0,19	**544**	NE	0,13
364	0,016	0,25	**545**	NE	1
365	0,063	0,31	**546**	NE	0,38
366	0,016	0,13	**547**	NE	0,094
367	NE	0,5	**548**	0,047	0,46
368	0,047	0,5	**549**	0,035	0,21
369	0,047	0,75	**550**	NE	2
370	0,031	0,19	**551**	NE	1
371	0,031	0,19	**552**	0,25	1,4
372	0,023	0,38	**553**	0,055	0,21
373	NE	0,13	**554**	NE	0,094
374	0,016	0,25	**555**	NE	0,19
375	0,031	0,5	**556**	NE	0,19
376	0,016	0,25	**557**	NE	0,25
377	0,031	0,5	**558**	0,046	0,73
378	0,031	0,38			
379	0,26	1			
380	0,045	0,48			

Tabla 7

Cp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Cp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
559	NE	0,38	**597**	NE	0,26
560	NE	0,25	**598**	NE	0,094
561	NE	0,75	**599**	NE	0,58
562	NE	0,094	**600**	NE	0,38
563	NE	0,25	**601**	NE	0,50
564	NE	0,063	**602**	NE	0,063
565	NE	0,13	**603**	NE	0,44
566	NE	0,094	**604**	NE	0,75
567	NE	0,094	**605**	NE	0,75
568	NE	0,063	**606**	NE	0,50
569	NE	0,50	**607**	NE	0,50
570	NE	0,063	**608**	NE	0,38
571	NE	0,094	**609**	NE	0,50
572	NE	0,28	**610**	NE	0,19
573	NE	0,50	**611**	NE	0,19
574	NE	0,50	**612**	NE	0,25
575	NE	0,31	**613**	NE	0,75
576	NE	0,50	**614**	NE	0,19
577	NE	0,21	**615**	NE	1,0
578	NE	0,19	**616**	NE	0,50
579	NE	0,75	**617**	NE	0,19
580	NE	0,58	**618**	NE	0,19
581	NE	0,25	**619**	NE	0,13
582	NE	0,75	**620**	NE	0,50
583	NE	0,17	**621**	NE	0,25
584	NE	0,50	**622**	NE	0,50
585	NE	0,38	**623**	NE	0,50
586	NE	0,19	**624**	NE	0,38
587	NE	0,094	**625**	NE	0,38
588	NE	0,094	**626**	NE	0,25
589	NE	1,0	**627**	NE	0,50
590	NE	0,38	**628**	NE	0,44

(continuación)

Cp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM	Cp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
591	NE	0,25	**630**	NE	0,25
592	NE	0,19	**631**	NE	0,19
593	NE	1,5	**632**	NE	0,50
594	NE	0,13	**633**	NE	0,047
595	NE	0,33	**634**	NE	0,25
596	NE	0,50			

Tabla 8

Comp. N.º	CMI de *S. aureus* µM	CMI de *E. coli* µM
638	0,19	0,22
639	0,75	0,38
640	NE	0,25
641	0,047	0,094
642	0,21	0,23
643	1,1	2,3
644	1,2	0,58
645	0,52	0,4
646	1,1	0,37
647	0,19	0,25
648	0,28	0,1
NE = no ensayado		

Ejemplo B2: Ensayo de cribado bioquímico de SpsB en células enteras

Se usa un ensayo cinético fluorogénico de actividad enzimática para evaluar la inhibición de la actividad de SpsB (peptidasa señal de *Staphylococcus aureus*) y se determinan las CI_{50}. Este ensayo usa una suspensión de células de *Staphylococcus aureus* como fuente de SpsB en lugar de proteína SpsB recombinante.

Preparación de las células: Se inocula caldo Luria (LB) con *S. aureus* (fondo USA300, que sobreexpresa SpsB) y se agita a 37 °C hasta alcanzar una $DO_{600\ nm}$ de 1,5-2,0 (~4 h). Después, el cultivo se diluye con LB hasta una $DO_{600\ nm}$ de 1,0, se tomaron alícuotas del mismo y se centrifugó a 10.000x g durante 2 min. El sobrenadante se elimina y se resuspende el sedimento en tampón de fosfato (1x PBS, $MgCl_2$ 12,5 mg/l, $CaCl_2$ 25 mg/l, Tween-80 al 0,1 %) hasta una $DO_{600\ nm}$ de 0,5, después se centrifuga de nuevo a 10.000x g durante 2 min. El sobrenadante se elimina y los sedimentos se congelan a -20 °C.

Los compuestos de ensayo se preparan en DMSO a una concentración de 10 mg/ml. Estas soluciones madre de compuestos se diluyen en DMSO a una concentración de 25 µg/ml y se realizan diluciones triples en serie en DMSO, para un total de 11 concentraciones de compuestos. En una placa de color blanco de 384 pocillos (polipropileno de 50 µl/pocillo, Nunc) se preaplican puntualmente 20 nl de cada solución de compuesto usando transferencia acústica de fluido (Eco).

Los sedimentos de *S. aureus* congelados se resuspenden en tampón de ensayo (1x PBS, MgCl2 12,5 mg/ml, CaCl2 25 mg/l, Tween-80 al 0,1 %) a una DO600 nm de 0,05, después se mezclan 1:1 (v/v) con sustrato 20 µM ((Dabcyl)βAla-KPAKAAE(Edans)) en tampón de ensayo y esta solución se añade (20 µl/pocillo) a la placa de 384 pocillos a la que se le ha preaplicado puntualmente el compuesto. Después, la intensidad de la fluorescencia se lee inmediatamente de forma cinética durante 30 minutos con intervalos de lectura de 2 minutos para controlar la escisión del sustrato peptídico inactivado internamente (longitud de onda de excitación = 340 nm, longitud de onda de emisión = 490 nm, Molecular Devices Spectramax M5). La velocidad de reacción (pendiente) se representa gráficamente frente a la concentración del inhibidor para derivar la CI_{50}.

Ejemplo B3: Actividad en un modelo de infección neutropénica del muslo

La capacidad de un compuesto para inhibir la infección de un patógeno bacteriano puede medirse usando un modelo murino de infección neutropénica del muslo. La reducción de la carga bacteriana es una medida de la actividad antibacteriana *in vivo*.

Se someten ratones CD-1 canulados por vena yugular a neutropenia inducida (<100 células/mm^3) mediante inyección de ciclofosfamida 150 mg/kg y 100 mg/kg en el día -5 y el día -2, respectivamente. El día -1, se infunde solución salina a 20 µl/hora durante 12 horas usando bombas de infusión Harvard Apparatus PHD 2000. El día 0, los ratones se infectan en el músculo del muslo con 1×10^5 UFC/50 µl de cepa ATCC 25922 de *Escherichia coli*. Hay cuatro grupos de ensayo y un grupo de vehículo que empiezan a recibir la dosificación a 1 hora de la infección:

Grupo 1 - control de vehículo (HP-beta-ciclodextrina al 3 % en PBS)

Grupo 2 - Grupo del compuesto divulgado en el presente documento dosificado a una concentración de 0,62 mg/ml de solución,
infundido a 80 µl/hora durante 23 horas, con una concentración objetivo en estado estacionario (Css) de 13 µg/ml.
Grupo 3 - Grupo del compuesto divulgado en el presente documento dosificado a una concentración de 0,21 mg/ml de solución, infundido a 80 µl/hora durante 23 horas para conseguir una concentración en estado estacionario (Css) de 3,4 µg/ml.
Grupo 4 - Grupo del compuesto divulgado en el presente documento dosificado en solución 0,07 mg/ml (Css 1,2 ug/ml) infundido a 80 µl/hora durante 23 horas.
Grupo 5 - Grupo del compuesto divulgado en el presente documento dosificado en solución 0,02 mg/ml (Css 0,31 ug/ml) infundido a 80 µl/hora durante 23 horas.

24 horas después de la infección, se determina carga bacteriana en el músculo del muslo sembrando el homogeneizado tisular en diluciones en serie en placas de agar sangre.

Ejemplo B4: Ensayo clínico de la seguridad y eficacia de los compuestos de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en pacientes con diarrea asociada a *C. Difficile*

Propósito: Este estudio pretende determinar la seguridad y eficacia de los compuestos presentados en el presente documento para el tratamiento de los síntomas de la diarrea asociada a *C. difficile* y la disminución del riesgo de episodios repetidos de diarrea. Los compuestos se evalúan en comparación con el tratamiento antibiótico convencional actual, por lo que todos los pacientes recibirán medicación activa. Se proporcionan todos los cuidados relacionados con el estudio, incluidas las visitas al médico, los exámenes físicos, los ensayos de laboratorio y la medicación de estudio. La duración total de la participación es de aproximadamente 10 semanas.

Pacientes: Los sujetos elegibles serán hombres y mujeres mayores de 18 años.

Criterios:

Criterios de inclusión:

Tener al menos 18 años;
Tener diarrea activa asociada a *C. difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés) de leve a moderada;
Ser capaz de tolerar la medicación oral;
No estar embarazada ni en período de lactancia; y
Firmar y fechar un formulario de consentimiento informado.

Diseño del estudio: Este es un estudio aleatorizado, con doble ocultación, de control activo de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en pacientes con diarrea asociada a *C. difficile*.

Ejemplo B5: Ensayo clínico que compara un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) con vancomicina para el tratamiento de la osteomileitis por MRSA

Propósito: Este estudio tiene por objeto determinar la eficacia de los compuestos presentados en el presente documento en comparación con la vancomicina para el tratamiento de la osteomielitis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA).

Pacientes: Los sujetos elegibles serán hombres y mujeres mayores de 18 años.

Criterios:

Criterios de inclusión:

MRSA de cultivo comprobado, obtenido en quirófano o procedimiento de biopsia estéril de sitio óseo. El sitio infección y de muestreo se encuentra dentro del hueso o en un lugar profundo de los tejidos blandos contiguo al hueso;
O anomalía radiográfica coherente con osteomielitis junto con un hemocultivo positivo para MRSA;
Desbridamiento quirúrgico del sitio infeccioso, según sea necesario;
Sujeto es capaz de proporcionar un consentimiento informado por escrito; y
Sujeto capaz de recibir terapia parenteral ambulatoria durante 12 semanas.

Criterios de exclusión:

Hipersensibilidad a un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) o a la vancomicina;
S. aureus resistente a un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o

(Va)-(Vc) o a la vancomicina;
Osteomielitis que se desarrolla directamente a partir de una herida abierta, crónica;
Cultivo polimicrobiano (la única excepción es hay presente estafilococo coagulasa negativo en el cultivo y la evaluación clínica es que se trata de un contaminante);
El sujeto tiene una prueba de embarazo positiva en el momento de la inscripción en el estudio;
Insuficiencia renal o hepática basal que impida la administración de los fármacos del estudio;
Uso activo de drogas inyectables sin condiciones de seguridad para administrar antibióticos intravenosos durante 3 meses; y Uso previsto de antibióticos durante más de 14 días para una infección distinta de la osteomielitis.

Diseño del estudio: Este es un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, de control activo, de eficacia, que compara la vancomicina con un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) para el tratamiento de Osteomielitis por MRSA.

Ejemplo B5: Ensayo clínico que evalúa un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en infecciones graves seleccionadas provocadas por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE)

Propósito: Este estudio tiene por objeto determinar la seguridad y eficacia de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en el tratamiento de infecciones graves seleccionadas provocadas por VRE.

Pacientes: Los sujetos elegibles serán hombres y mujeres mayores de 18 años.

Criterios:

Criterios de inclusión:

Aislamiento de una de las siguientes bacterias resistentes a múltiples antibióticos: *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina solo o como parte de una infección polimicrobiana; y
Tener un diagnóstico confirmado de una infección grave (por ejemplo, bacteriemia [a menos que se deba a una infección excluida], infección intraabdominal complicada, infección complicada de la piel y estructuras cutáneas, o neumonía) que requiera la administración de terapia antibiótica intravenosa (IV).

Criterios de exclusión:

Sujetos con alguna enfermedad simultánea o que tomen alguna medicación simultánea que, en opinión del investigador, pueda impedir la evaluación de una respuesta o hacer improbable que se complete el tratamiento o la evaluación de seguimiento previstos, o que aumente sustancialmente el riesgo asociado a la participación del sujeto en este estudio.

Duración prevista del tratamiento antibiótico inferior a 7 días.

Diseño del estudio: Este es un estudio aleatorizado, con doble ocultación, de seguridad y eficacia de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en el tratamiento de infecciones graves seleccionadas provocadas por VRE.

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo C1: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración por inyección, se disuelven 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) en DMSO y después se mezclan con 10 ml de solución salina estéril al 0,9 %. La mezcla se incorpora en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración por inyección.

En otra realización, los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable:

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc)	1,2 g
solución tampón de acetato de sodio (0,4 M)	2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 M)	c.s.p. pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s.p. 20 ml

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se agitan y si es necesario, con un ligero calentamiento si es necesario. Después se añade una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo C2: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora a una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

En otra realización, los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc)	200
Almidón de maíz	50
croscarmelosa de sodio	25
Lactosa	120
estearato de magnesio	5

En otra realización más, los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc)	200
lactosa, secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

En otra realización más, los siguientes ingredientes se mezclan para formar una solución/suspensión para la administración oral:

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) Carbonato de sodio anhidro	1 g 0,1 g
Etanol (100 % (200 proof)), USP	10 ml
Agua purificada, USP	90 ml
Aspartamo	0,003 g

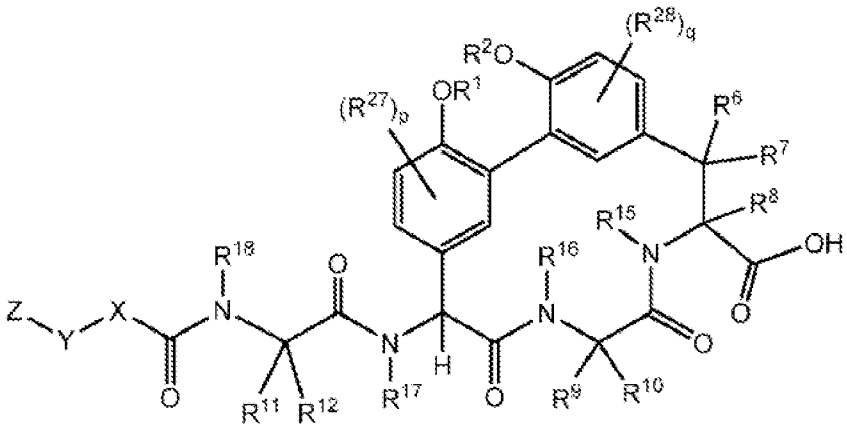
Ejemplo C3: Composición de gel tópico

Para preparar una composición farmacéutica de gel tópico, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), (Ia)-(If), (II), (IIa)-(IIe), (III), (IIIa)-(IIIc), (IV), (IVa)-(IVc), (V) o (Va)-(Vc) con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol USP purificado. Después, la mezcla de gel resultante se incorpora a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento realizaciones preferidas de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán ahora a los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Ha de entenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones descritas en el presente documento. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones queden cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (V):



Fórmula (V);

en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, -(heterocicloalquil) CH_2CH-CH_2NH_2, -$CH_2C(O)NH_2$, -$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquil (C_1-C_6)$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{23})C(O)$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$C(O)N(R^{23})$alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo, -alquilo (C_1-C_6)-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$, -alquil ($C_1$-$C_6$)-alquil $[(C_1$-$C_6)$-$NR^{21}R^{22}]_2$, -heteroalquilo (C_1-C_6) o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
o R^1 y R^2 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R^6, R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, fluoro, hidroxilo, amino, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo o -alquilo (C_1-C_6);
R^9 es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
R^{10} es H, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6) o -cicloalquilo (C_3-C_6);
o R^9 y R^{10} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo o de cicloalquilo
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, -NH_2, -alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-SR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-CN, -alquil (C_1-C_6)-$NR^{23}C(O)R^{23}$, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -heteroalquil (C_1-C_6)-CO_2H, -alquil (C_1-C_6)-S(O)alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)CH=NH, -alquil (C_1-C_6)-$C(NH_2)$=NH, -alquil (C_1-C_6)-N(H)C(=NH)NH_2, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-$N(H)S(O)_2$-alquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)[alquil (C_2-C_6) opcionalmente sustituido]-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)N(H)C(O)alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)C(O)N(H)heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-C(O)-alquil (C_1-C_6)-$NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-N(H)-alquil (C_1-C_6)$C(O)NR^{25}R^{26}$, -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, -alquil (C_1-C_6)-N(H)heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o -alquil (C_1-C_6)-heteroarilo;
o R^{11} y R^{18} se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^{12} es H;
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_6)-$C(O)OR^{23}$ o -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$;
X es heteroarilo opcionalmente sustituido;
Y es un enlace, -O-, -S-, -alquil (C_1-C_6)- opcionalmente sustituido, -alquenil (C_2-C_6)-, -alquil-alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_6)-$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_6)-, -O-alquil (C_1-C_6)-, -O-aril (C_6-C_{10})-, -$N(R^{24})$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})SO_2$alquil (C_1-C_6)-, -$N(R^{24})C(O)$alquil (C_1-C_6)-, -C(O)alquil (C_1-C_6)-, -S-alquil (C_1-C_6)-, -SO_2alquil (C_1-C_6)-, -C(O)NH-alquil (C_1-C_6)-, -cicloalquil (C_3-C_7)- opcionalmente sustituido, -$C(O)N(R^{24})$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})C(O)$aril- opcionalmente sustituido, -$N(R^{24})SO_2$aril- opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
Z es H, halógeno, -NH_2, -CN, -CF_3, -CO_2H, -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -CH=(cicloalquilo (C_3-C_7)), -alquinilo (C_2-C_{12}), -$C(O)NR^{25}R^{26}$, -O-alquilo (C_1-C_{12}), -S-alquilo (C_1-C_{12}), -O-(C_3-C_{10})[cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido], -O-alquil (C_1-C_6)-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-OR^{23}, -alquil (C_1-C_{12})-CN, -S-alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})$alquilo (C_1-C_{12}), -$N(R^{24})C(O)$alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_7), -alquil (C_1-C_6)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
cada R^{21} y R^{22} es independientemente H, -alquilo (C_1-C_6), -heteroalquilo (C_1-C_6), -alquil (C_1-C_6)-CO_2H, -C(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-alquilo (C_1-C_6), -C(O)O-haloalquilo (C_1-C_6), -C(=NH)alquilo (C_1-C_6), -$C(=NH)N(R^{31})_2$, -$C(O)N(R^{31})_2$ o -$SO_2N(R^{31})_2$; o R^{21} y R^{22} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;

cada R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6); o dos R^{31} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{23} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{24} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6);
cada R^{25} y R^{26} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido;
o R^{25} y R^{26} y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo;
cada R^{27} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^1 y R^{27} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
cada R^{28} es independientemente halógeno, -$NR^{23}R^{24}$, -$NHC(O)R^{23}$, -$NHC(O)NR^{23}R^{24}$, nitro, hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -heteroalquilamino (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -alcoxi (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6) o -$S(O)_2$alquilo (C_1-C_6);
o R^2 y R^{28} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^6, R^7 y R^8 son H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{15} y R^{16} son H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{17} es -CH_3.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{18} es H.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{10} es H y R^9 es -alquilo (C_1-C_6).

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{10} es H y R^9 es -CH_3.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-OR^{23}.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{12} es H y R^{11} es -CH_2CH_2OH.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquilo (C_1-C_6).

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-$NR^{21}R^{22}$.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde R^{12} es H y R^{11} es -alquil (C_1-C_6)-NH_2.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde X es heteroarilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ y -NO_2.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde X es piridinilo o pirimidinilo monosustituido o disustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, -CN, -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, OR^{23}, -$NR^{25}R^{26}$ o -NO_2.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde Y es arilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde Y es heteroarilo opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde Y es cicloalquilo (C_3-C_7) opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.