

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 796**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04	(2006.01)	C07D 321/10	(2006.01)
C07C 233/87	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 215/12	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 215/227	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 265/36	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 307/87	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 311/04	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 311/58	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 311/94	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 319/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2019 PCT/US2019/058583**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020 WO20092383**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2019 E 19805082 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 3873897**

54 Título: **Derivados de N-benzoil-fenilalanina como inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

30.10.2018 US 201862752859 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2024

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 987 796 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-benzoil-fenilalanina como inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

5

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 62/752,859, presentada el 30 de octubre de 2018.

10

Campo

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

15

Antecedentes

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

20

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

25

30

[0005] La WO 99/36393 A divulga inhibidores de la adhesión mediada por $\alpha 4\beta 7$ y su uso terapéutico. Sircar et al., Bioorg. Med. Chem 10 (2002): 2051-2066, divulga la síntesis y la relación entre estructura y actividad (SAR) de nuevos compuestos derivados de la N-benzoil-L-bifenilalanina, que mostraron actividad antagonista de la integrina. La WO 01/21584 A divulga compuestos derivados de tirosina que se dice que son inhibidores de la unión mediada por integrina que contiene alfa4 a ligandos como VCAM-1 y MAdCAM.

35

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

40

Sumario

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

45

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

50

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

[0010] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria mediada por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

55

Descripción detallada

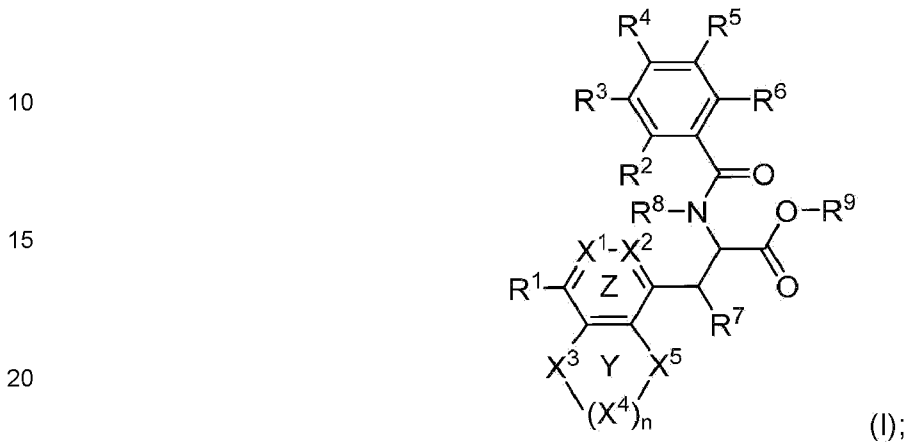
[0011] La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$. La divulgación también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que están mediadas, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. La divulgación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La divulgación proporciona además compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Además, en la

60

65

presente se describen métodos de uso (o administración) y elaboración de los compuestos, y usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

5 [0012] En la presente se proporciona un compuesto de fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente entre CR^{10} y N;

X^3 y X^5 se seleccionan cada uno independientemente entre NR^{11} , O, S, C(O) y $C(R^{10})_2$;

30 cada X^4 se selecciona independientemente entre NR^{11} , O, S, C(O) y $C(R^{10})_2$;

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

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

35 en donde * indica un punto de unión de L a A^1 , A^2 , A^3 , o A^4 ;

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

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

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

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

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

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

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

65 cada cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, $-O$ -(heterociclilo de 3-6 miembros), $-O$ -alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , $-O$ -fenilo, y $-O$ -cicloalquilo C_{3-8} de R^a está

ES 2 987 796 T3

independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ;

5 cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxilo C_{1-8} , $NR^{b1}R^{b2}$, $-R^{b3}S(O)_mR^{b4}$, $-S(O)_mR^{b4}$, $-NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$, $-COOR^{b1}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, $-NR^{b1}COOR^{b2}$, $-NR^{b1}COR^{b4}$, $-R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$, $-S(O)_vNR^{b1}R^{b2}$, cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros;

10 cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} , y haloalcoxilo C_{1-8} de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 está independientemente opcionalmente sustituido con uno o dos R^c ; en donde cada R^c se selecciona independientemente entre azido, oxo, ciano, halo, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclociclo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^c está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

15 cada arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^b ; y

20 cada cicloalquilo C_{3-12} y heterociclilo de 3-12 miembros de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a seis grupos seleccionados independientemente de $=CR^{b1}R^{b2}$, y R^b ;

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

30 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;

cada alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-6} de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5} ; y

35 cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;

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

45 R^{b4} se selecciona de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{b6} ;

cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;

50 en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} y fenilo; y

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

60 R^2 y R^3 , R^3 y R^4 , o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, alqueno C_{1-4} cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{1-4} - C_{6-10} arilo, y alqueno C_{1-4} -(heteroarilo de 5-6 miembros);

65

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

5 R⁹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-C(O)NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros, y -alquileo C₁₋₄- (heterociclilo de 4-6 miembros);

10 en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y -alquileo C₁₋₄- (heterociclilo de 4-6 miembros) de R⁹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o

15 R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros;

en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

20 en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

25 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, -C(O)R^{b1}, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

30 o dos R¹⁰ o unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes forman un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un heterociclilo de 3-10 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄;

35 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^{b1} y haloalquilo C₁₋₄; en donde cada C₁₋₄ alquilo, -C(O)R^{b1}, y haloalquilo C₁₋₄ de R¹¹ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆; o

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

n se selecciona entre 1, 2 y 3;

m se selecciona entre 0, 1 y 2; y

45 v se selecciona entre 1 y 2.

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

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

[0015] En los párrafos siguientes de esta descripción pueden describirse métodos de tratamiento. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención, en algunos aspectos o realizaciones, se refiere a los compuestos o composiciones farmacéuticas del primer o el segundo aspectos que pueden ser usados o para su uso en tales métodos. Es decir, en un aspecto la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria mediada por la integrina α4β7.

[0016] En la presente se describe un método para tratar una enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina α4β7 que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica

que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

5 [0017] En la presente se describe además un método para tratar una enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, y que comprende además un segundo agente terapéutico.

10 [0018] En la presente se describe además un método para tratar una enfermedad inflamatoria que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo.

15 **Definiciones y parámetros generales**

[0019] La siguiente descripción expone métodos, parámetros y similares ejemplares.

20 [0020] Como se usan en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan generalmente el significado que se indica a continuación, salvo en la medida que el contexto en el que se usen indique lo contrario.

25 [0021] Un guion ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ se une a través del átomo de carbono. Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en el que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad alguna.

30 [0022] Una línea garrapata sobre un grupo químico, como se muestra a continuación, por ejemplo,



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

[0023] El sufijo " $\text{C}_{n_1-n_2}$ " indica que el grupo anterior tiene de n_1 a n_2 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-8} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

40 [0024] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro per se. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

50 [0025] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificada o ramificada. Como se usa en la presente, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-20}), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-8}), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-4}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden englobarse todos los isómeros posicionales que tengan ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

60 [0026] "Alqueno" se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C_{2-6}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alqueno C_{2-4}). Algunos ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo y butadienilo (incluyendo el 1,2-butadienilo y el 1,3-butadienilo).

65

[0027] "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término "alquinilo" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0028] Por "alcoxi" se entiende el grupo "alquilo-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0029] "Alquilenilo" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se refiere a grupos "alquilo" divalentes ramificados y no ramificados. Como se usa en la presente, el alquilenilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C_{1-20}), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C_{1-8}), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C_{1-6}), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilenilo C_{1-4}). Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno o 1,2-dimetiletileno. Salvo que se indique lo contrario, las definiciones propileno y butileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión con el mismo número de carbonos. Así, por ejemplo, el propileno incluye también 1-metiletileno y el butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

[0030] "Acilo" se refiere a un grupo $-C(O)R^y$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de acilo incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

[0031] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo $-C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo $-NR^yC(O)R^z$, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0032] "Amino" se refiere al grupo $-NR^yR^z$ en el que R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0033] "Amidino" se refiere a $-C(NH)(NH_2)$.

[0034] "Carbamoilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo $-O-C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo $-NR^yC(O)OR^z$, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0035] "Carboxilo" se refiere a $-C(O)OH$.

[0036] "Éster carboxílico" se refiere tanto a $-OC(O)R$ como a $-C(O)OR$, en donde R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0037] "Guanidino" se refiere a $-NHC(NH)(NH_2)$.

[0038] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen cada uno independientemente por el mismo grupo heteroatómico o por uno diferente. El término "heteroalquilo" incluye cadenas saturadas ramificadas o no ramificadas que tienen carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden sustituirse independientemente por el mismo grupo heteroatómico o por uno diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, entre otros, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, y $-CH_2NRCH_3$, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en la presente, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

[0039] "Alquilsulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, donde R es alquilo.

[0040] "Alquilsulfinilo" se refiere al grupo $-S(O)R$, donde R es alquilo.

[0041] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con un único anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico), incluyendo sistemas fusionados. Como se usa en la presente, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-20}), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-12}), o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-10}). Los ejemplos de grupos arilo incluyen el fenilo,

el naftilo, el fluorenilo y el antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo.

5 [0042] "Azido" se refiere al grupo $-N_3$.

[0043] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo $-CN$.

10 [0044] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, con puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqueno (por ejemplo, el grupo cíclico que tiene por lo menos un enlace doble). Como se usa en la presente, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluyendo sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos.

20 [0045] "Con puente" se refiere a una fusión de anillos en donde los átomos no adyacentes de un anillo están unidos por un sustituyente divalente, como un grupo alquilenilo o heteroalquilenilo o un único heteroátomo. El quinuclidinilo y el adamantinilo son ejemplos de sistemas de anillos con puente.

25 [0046] El término "fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente.

[0047] "Espiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen el 1,1-dietilciclopentano, el dimetil-dioxolano y la 4-bencil-4-metilpiperidina, en donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro.

30 [0048] "Espiro" también se refiere a una porción bicíclica, en donde los dos anillos están conectados a través de un único átomo común. Los compuestos espiro pueden ser totalmente carbocíclicos o heterocíclicos. Los ejemplos de grupos espiro incluyen el 5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonano, el 7-oxa-4-azaspiro[2.5]octano y el $5\lambda^2$ -azaspiro[2.4]heptano.

35 [0049] "Halógeno" o "halo" incluye fluro, cloro, bromo y yodo.

[0050] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno, hasta el número total de átomos de hidrógeno posibles en un grupo, se sustituyen por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido por más de un halógeno, puede hacerse referencia al mismo usando un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, aunque no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo ($-CHF_2$) y trifluorometilo ($-CF_3$).

45 [0051] "Haloalcoxilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno, hasta el número total de átomos de hidrógeno posibles en un grupo, se sustituyen por un halógeno. Ejemplos de haloalcoxilo incluyen, pero no se limitan a, difluorometoxilo ($-OCHF_2$), y trifluorometoxilo ($-OCF_3$).

50 [0052] El término "heterociclilo" o "heterociclo" como se usa en la presente se refiere a un único anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o a un sistema de anillos múltiples no aromáticos que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo, es decir, por lo menos un heteroátomo anular seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el nitrógeno o el azufre pueden estar oxidados. Por tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos O, N, S, S(O), S(O)₂, y N-óxido anulares. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos C(O) anulares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares o por ejemplo de 5 a 6 átomos anulares. Por tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples (por ejemplo heterociclilo bicíclico) pueden estar conectados entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y con puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidro-2H-tiopyrano 1,1-dióxido, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares. Los heterociclos incluyen espirociclos como, por ejemplo, aza u oxo-espiroheptanos. Los grupos heterociclilo también incluyen sistemas de anillos parcialmente insaturados que contienen uno o más enlaces dobles, incluyendo sistemas de anillos fusionados con un anillo

aromático y un anillo no aromático, pero no sistemas de anillos totalmente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, por ejemplo 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-3'-ona, y similares. Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanilo y hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo, por ejemplo.

[0053] "Hidroxilo" e "hidroxil" se usan indistintamente y se refieren a -OH.

10 [0054] "Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O). Cuando existan formas tautoméricas del compuesto, los grupos hidroxilo y oxo pueden ser intercambiables.

15 [0055] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, incluyendo los grupos que tienen un tautómero aromático o una estructura de resonancia, que tienen un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con por lo menos un heteroátomo en el anillo, es decir, uno o más heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el nitrógeno o el azufre pueden estar oxidados. Por tanto, el término incluye anillos que tienen uno o más grupos anulares O, N, S, S(O), S(O)₂, y N-óxido. El término incluye anillos que tienen uno o más grupos C(O) anulares. Como se usa en la presente, heteroarilo incluye de 3 a 20 átomos del anillo (es decir, heteroarilo de 3-20 miembros), de 3 a 12 átomos del anillo (es decir, heteroarilo de 3-12 miembros), o de 5 a 10 átomos del anillo (es decir, heteroarilo de 5-10 miembros), y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y formas oxidadas de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridin-2(1H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, quinolin-2(1H)-ona, pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se ha definido anteriormente.

25 [0056] "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

30 [0057] Siempre que la representación gráfica de un grupo termine en un átomo de nitrógeno con enlace simple, dicho grupo representa un grupo -NH, a menos que se indique lo contrario. De manera similar, a menos que se exprese lo contrario, el átomo o átomos de hidrógeno están implícitos y se consideran presentes cuando sea necesario a la vista de los conocimientos de un experto en la técnica para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

35 [0058] Pueden usarse algunos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", grupo "arileno" o grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando en la presente se haga referencia a combinaciones de grupos como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el que se une la fracción al resto de la molécula.

40 [0059] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho suceso o circunstancia y casos en los que no. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado pueden sustituirse o no por una fracción distinta del hidrógeno.

45 [0060] El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado se sustituyen por uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxil, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. No se pretende que los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos indefinidamente (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) estén incluidos en la presente. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De manera similar, no se pretende que las definiciones anteriores incluyan patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo que tengan dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en la presente. A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo están ellos mismos sustituidos.

65 [0061] En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En realizaciones adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen

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

[0062] Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amidas pueden existir en equilibrio con los tautómeros del ácido imídico. Independientemente de que tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De igual manera, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0063] También se pretende que cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente, represente formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como, pero no limitados a 2H (deuterio, D), 3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Se incorporan varios compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como 3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imagenología, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0064] La divulgación también incluye compuestos en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se sustituyen por deuterio, en siendo n el número de hidrógenos de la molécula. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto proporcionado en la presente cuando se administra a un mamífero, en particular a un humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por deuterio.

[0065] Los compuestos terapéuticos de la divulgación marcados con deuterio o sustituidos pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, con respecto a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. En este contexto se entiende que el deuterio se considera un sustituyente en el compuesto.

[0066] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se entiende que cualquier átomo que no se designa específicamente como un isótopo particular representa cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente divulgación, se entiende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) representa al deuterio.

[0067] En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0068] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y

orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquilo sustituido) aminas, aminas tri(alquilo sustituido), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenilamino sustituido), aminas tri(alquenilamino sustituido), mono, di o tri cicloalquilaminas, mono, di o tri arilaminas o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[0069] Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares.

[0070] Como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios.

[0071] También se proporcionan compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o mezclas de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden sustituirse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos descritos en la presente o de sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o mezclas de los mismos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

[0072] También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos de los compuestos descritos en la presente. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos aquí descritos se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede obtenerse una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0073] Un "solvato" se forma por la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en la presente. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en la presente.

[0074] En algunas realizaciones, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos de los compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos. En tales situaciones, el enantiómero o diaestereómero individual, es decir, la forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución del racemato. La resolución de los racematos puede llevarse a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía usando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, también se proporcionan formas Z- y E- (o formas cis y trans) de los compuestos de hidroxiamidina descritos en la presente. Específicamente, las formas Z- y E- se incluyen incluso si sólo se nombra una designación para ambos enlaces dobles carbono-carbono así como para el enlace hidroxiamidina.

[0075] Cuando no se especifica la quiralidad pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o a una mezcla racémica o escalémica de dicho compuesto o compuestos.

[0076] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla "escalémica".

5 [0077] Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0078] Los "atropisómeros" son estereoisómeros que surgen debido a la rotación dificultada sobre un enlace individual, donde la barrera a la rotación sobre el enlace es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los estereoisómeros individuales.

10 [0079] Las composiciones proporcionadas en la presente que incluyen un compuesto descrito en la presente o sales farmacéuticamente aceptables, un isómero o una mezcla de los mismos pueden incluir mezclas racémicas, o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diaestereómeros individuales o mezclas diaestereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente como si se enumerasen específica e individualmente todas y cada una de las formas isoméricas.

[0080] En algunas realizaciones, también se proporcionan quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o mezclas de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación del complejo puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

20 [0081] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

25 [0082] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluyendo un humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0083] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluyendo un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

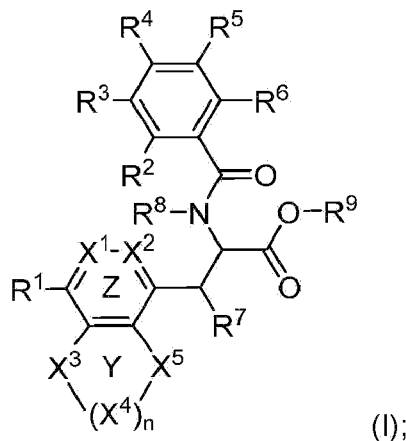
30 [0084] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en la presente o de sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o mezclas de los mismos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responda a la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y de la enfermedad o afección que se esté tratando, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección y de la forma de administración, que pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica.

35 [0085] El término "inhibición" indica una disminución de la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$ " o variantes de la misma se refiere a una disminución de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$ como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud con respecto a la actividad de integrina $\alpha 4\beta 7$ en ausencia del compuesto de la presente solicitud. "Inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$ " se refiere a una disminución de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$ como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en la presente con respecto a la actividad de integrina $\alpha 4\beta 7$ en ausencia del compuesto descrito en la presente. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

60
65

Compuestos

En la presente se proporcionan compuestos que funcionan como inhibidores de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente entre CR^{10} y N;

X^3 y X^5 se seleccionan cada uno independientemente entre NR^{11} , O, S, C(O) y $C(R^{10})_2$;

cada X^4 se selecciona independientemente entre NR^{11} , O, S, C(O) y $C(R^{10})_2$;

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

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

en donde * indica un punto de unión de L a A^1 , A^2 , A^3 , o A^4 ;

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

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

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

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

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

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

en donde cada cicloalquilo C_{3-8} , fenilo y heterociclilo de 3-6 miembros de R^{a3} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{a4} ; en donde cada R^{a4} se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo de 3-6 miembros; y cada cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, $-O$ -(heterociclilo de 3-6 miembros), $-O$ -alqueno C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} , $-O$ -fenilo, y $-O$ -cicloalquilo C_{3-8} de R^a está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ;

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

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

15 cada arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros de R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^b; y

20 cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros de R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a seis grupos seleccionados independientemente de =CR^{b1}R^{b2}, y R^b;

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

30 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;

35 cada alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₆ de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5}; y

40 cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;

45 R^{b3} es alqueno C₁₋₄;

50 R^{b4} se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{b6};

55 cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y fenilo; y

60 cada R^{b6} se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; o

65 R² y R³, R³ y R⁴, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, alqueno C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₁₋₄-C₆₋₁₀ arilo, y alqueno C₁₋₄ (heteroarilo de 5-6 miembros);

70 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

5 R⁹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-C(O)NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros, y -alquileo C₁₋₄-(heterociclilo de 4-6 miembros);

10 en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y -alquileo C₁₋₄-(heterociclilo de 4-6 miembros) de R⁹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o

R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros;

15 en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

20 en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

25 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, -C(O)R^{b1}, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

30 o dos R¹⁰ o unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes forman un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un heterociclilo de 3-10 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄;

35 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^{b1} y haloalquilo C₁₋₄; en donde cada C₁₋₄ alquilo, -C(O)R^{b1}, y haloalquilo C₁₋₄ de R¹¹ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆; o

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

40 n se selecciona entre 1, 2 y 3;

m se selecciona entre 0, 1 y 2; y

45 v se selecciona entre 1 y 2.

[0087] En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

50 X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente entre CR¹⁰ y N;

X³ y X⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre NR¹¹, O, S, C(O) y C(R¹⁰)₂;

cada X⁴ se selecciona independientemente entre NR¹¹, O, S, C(O) y C(R¹⁰)₂;

55 R¹ se selecciona entre A¹, A², y A³;

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

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

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

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

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

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

10 cada R^3 y R^5 es H;

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

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

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

25 en donde cada cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^b está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, $-NR^{a1}R^{a2}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ;

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

35 cada alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-6} de R^{b1} y R^{b2} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5} ; en donde cada R^{b5} se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros;

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

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

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

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

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

60 R^7 es H;

R^8 es H;

R^9 es H;

65 cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo

C₁₋₄;

o dos R¹⁰ unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes forman un cicloalquilo C₃₋₁₀; y

5 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)R^{b1}, alquilo C₁₋₄, y haloalquilo C₁₋₄, en donde cada alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

10

n se selecciona entre 1, 2 y 3; y

v se selecciona entre 1 y 2.

15 [0088] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre H, -NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}S(O)_vR^{b4}, y heterociclilo de 4-10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O;

el heterociclilo de 4-10 miembros de R⁴ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres R^b; en donde cada R^b se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

20

cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈;

25 cada alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈ de R^{b1} y R^{b2} está independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos R^{b5}; en donde cada R^{b5} se selecciona independientemente de alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N y O; y en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; y

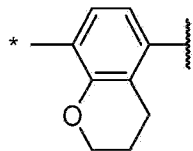
30

R^{b4} se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo de R^{b4} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{b6}; en donde cada R^{b6} se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y heteroarilo de 5-6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de S, N y O; y en donde cada heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

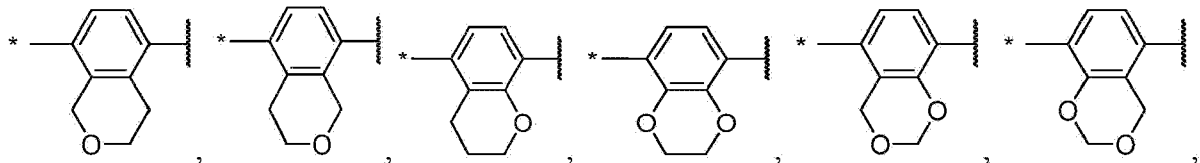
35

[0089] En algunas realizaciones, el anillo formado por Y y Z se selecciona entre:

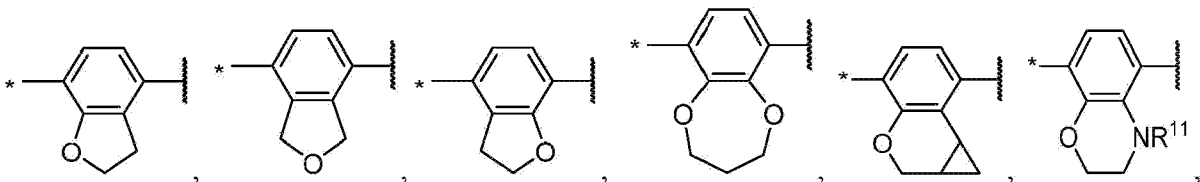
40



45

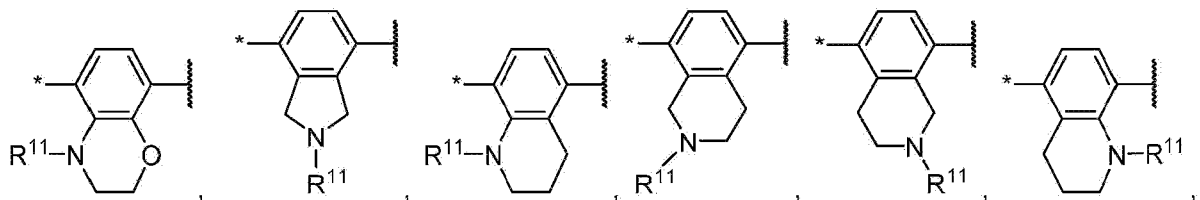


50

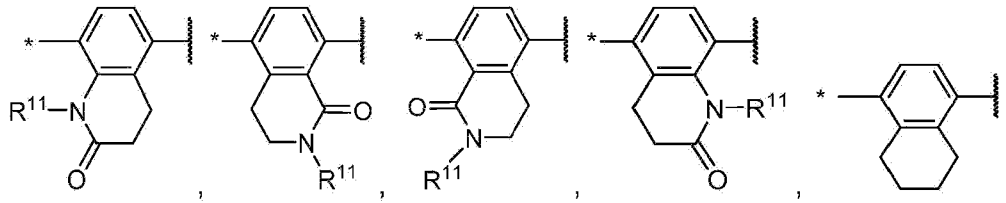


55

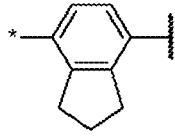
60



65

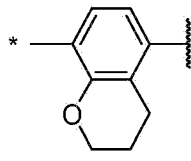


10 y

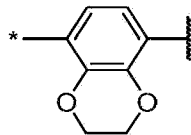


20 en donde * indica un punto de unión a R¹; y en donde cada grupo está opcionalmente sustituido con de 1 a 7 R¹⁰; en donde cada R¹⁰ se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, y -NR^{a1}R^{a2}; en donde cada alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-6 miembros de R¹⁰ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

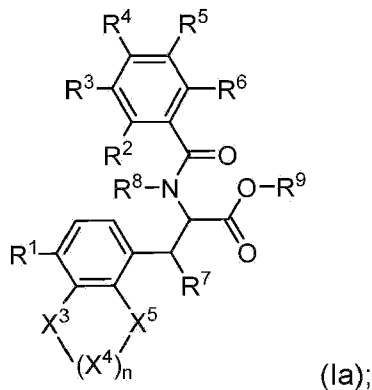
25 [0090] En algunas realizaciones, el anillo formado por Y y Z es



35 en donde * indica un punto de unión a R¹. En algunas realizaciones, el anillo formado por Y y Z es

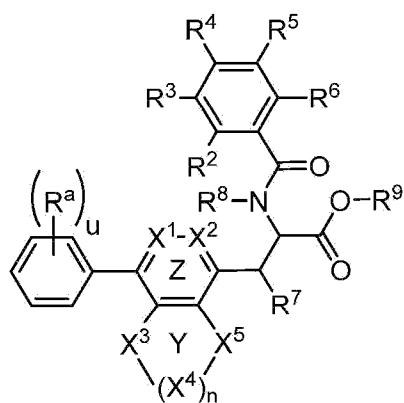


45 [0091] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ia):



60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. X³, X⁴, X⁵, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

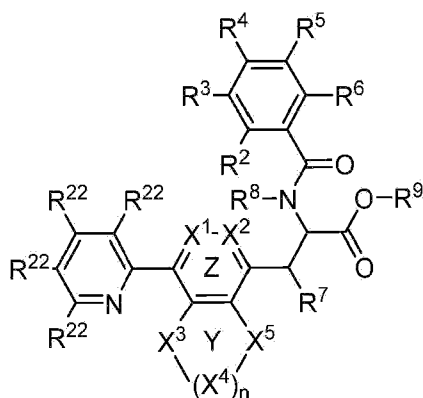
65 [0092] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ib):



(Ib);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde u se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

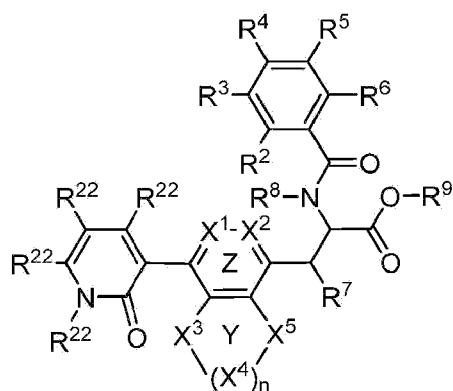
[0093] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ic):



(Ic);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H y R^a. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

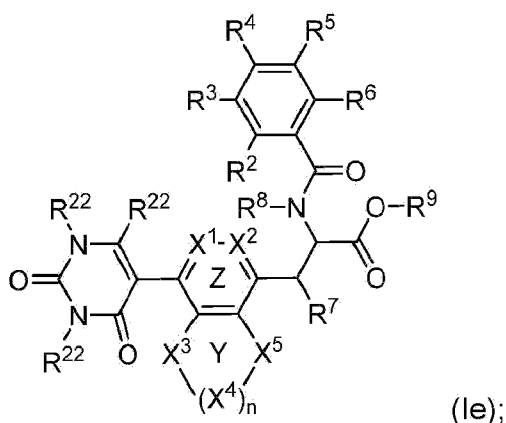
[0094] También se proporcionan compuestos de fórmula (Id):



(Id);

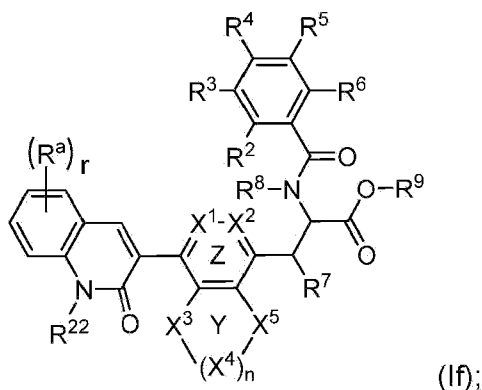
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H y R^a. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

[0095] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ie):



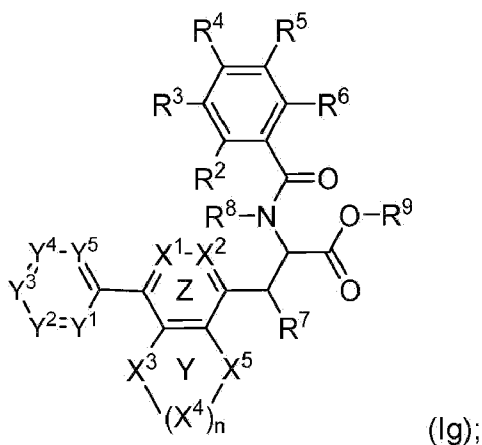
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H y R^a. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

20 [0096] También se proporcionan compuestos de Fórmula (If):



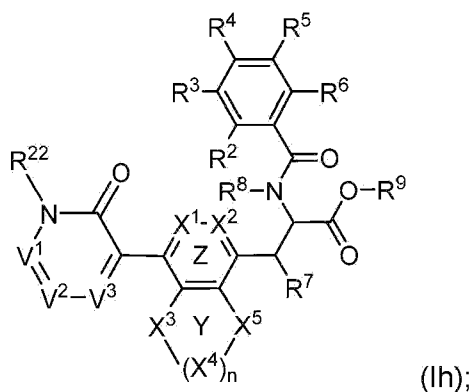
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H y R^a; y en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

40 [0097] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ig):



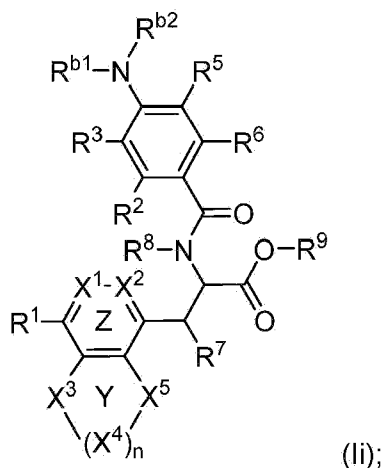
60 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada Y¹, Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ se selecciona independientemente entre CR²² y N, siempre que por lo menos uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ sea CR²²; y en donde R²² se selecciona de H y R^a. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

65 [0098] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ih):



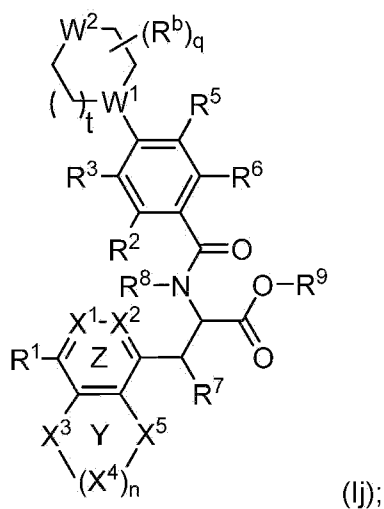
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde cada V^1 , V^2 , y V^3 se selecciona independientemente entre CR^{22} y N, siempre que por lo menos uno de V^1 , V^2 , y V^3 sea CR^{22} ; y en donde R^{22} se selecciona entre H y R^a . Y, Z, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , n, R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 se definen como antes.

20 [0099] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ii):



40 o una farmacéuticamente aceptable de los mismos. R^{b1} , R^{b2} , Y, Z, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , n, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 se definen como antes.

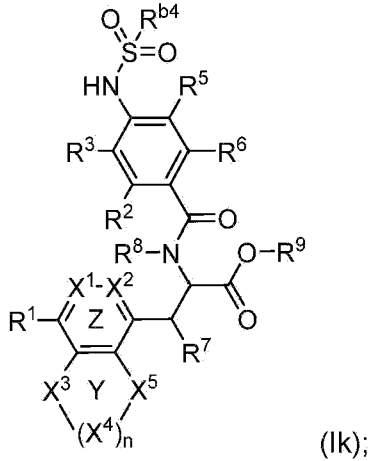
45 [0100] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ij):



65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde W^1 se selecciona entre CR^{31} y N; W^2 se selecciona entre $CR^{31}R^{31}$, NR^{32} , O y $S(O)_2$; cada R^{31} se selecciona independientemente entre H y R^b ; y R^{32} se selecciona entre

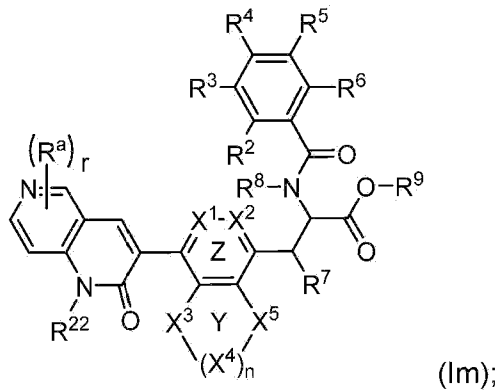
H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; q se selecciona entre 0, 1, 2 y 3; y t es 0 o 1. R^b, Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

[0101] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Ik):



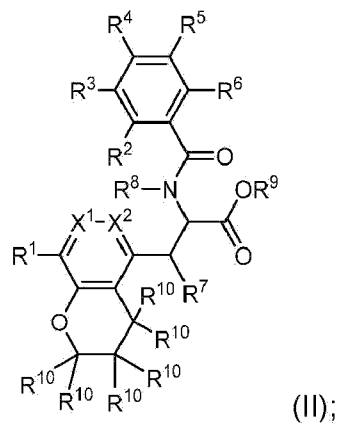
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. R^{b4}, Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se definen como antes.

[0102] También se proporcionan compuestos de Fórmula (Im):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Y, Z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, n, R^a, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R²², y r se definen como antes.

[0103] También se proporcionan compuestos de Fórmula (II):



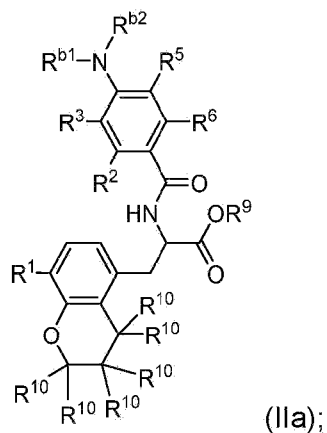
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0104] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIa):

5

10

15



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. R^{b1} , R^{b2} , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

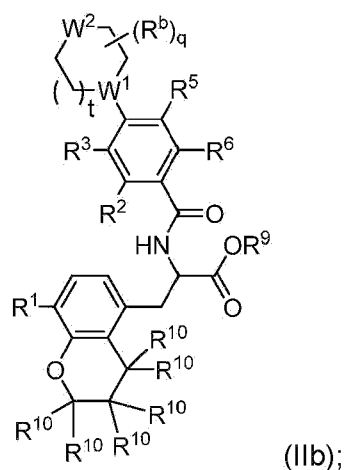
[0105] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIb):

25

30

35

40



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde W^1 se selecciona de CR^{31} , y N; W^2 se selecciona de $CR^{31}R^{31}$, NR^{32} , O, y $S(O)_2$; cada R^{31} se selecciona independientemente de H, y R^b ; R^{32} se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , y haloalquilo C_{1-4} ; q se selecciona de 0, 1, 2, y 3; y t es 0 o 1. R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

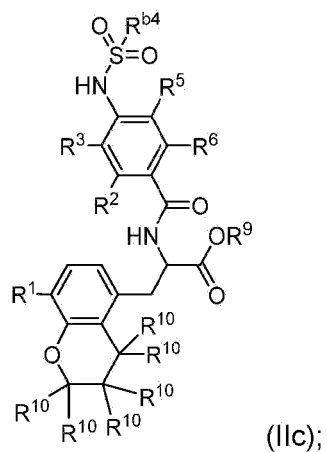
[0106] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIc):

50

55

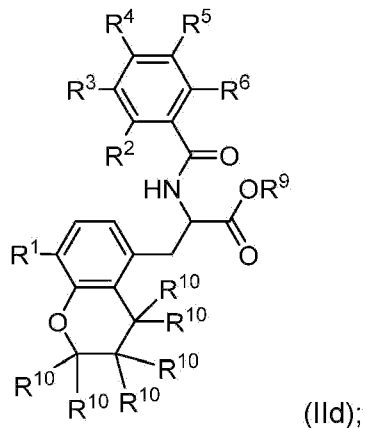
60

65



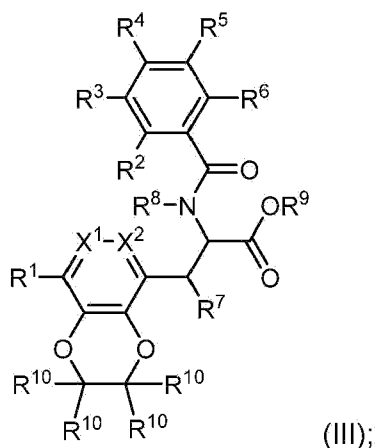
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. R^{b4}, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0107] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IId):



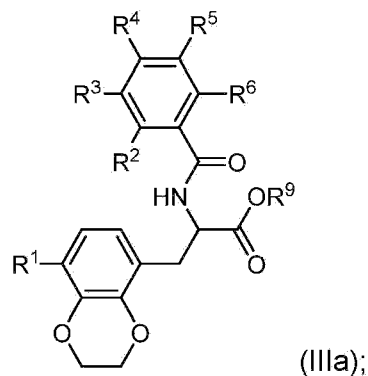
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0108] También se proporcionan compuestos de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0109] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IIIa):



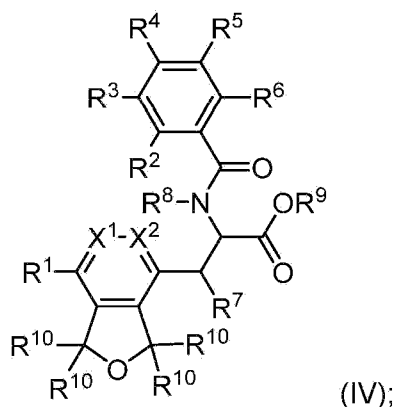
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁹ son como se han definido anteriormente.

[0110] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IV):

5

10

15



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

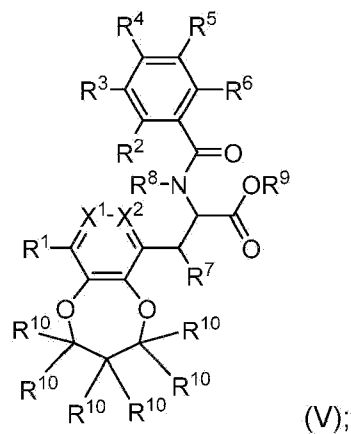
[0111] También se proporcionan compuestos de Fórmula (V):

25

30

35

40



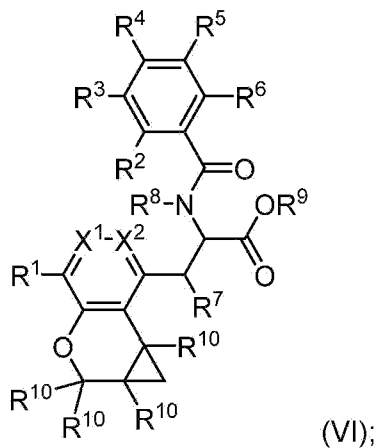
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0112] También se proporcionan compuestos de Fórmula (VI):

50

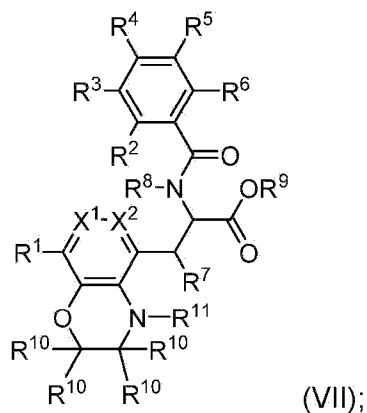
55

60



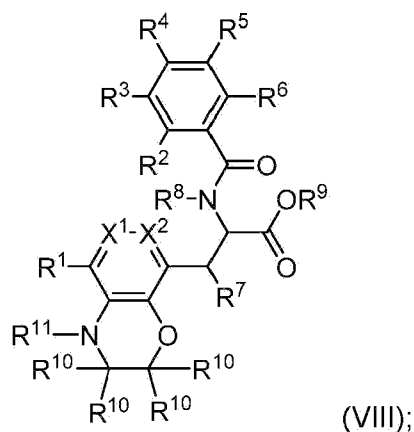
65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se han definido anteriormente.

[0113] También se proporcionan compuestos de Fórmula (VII):



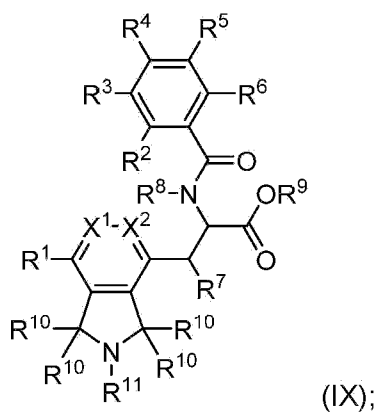
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

[0114] También se proporcionan compuestos de Fórmula (VIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

[0115] También se proporcionan compuestos de Fórmula (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son como se han definido anteriormente.

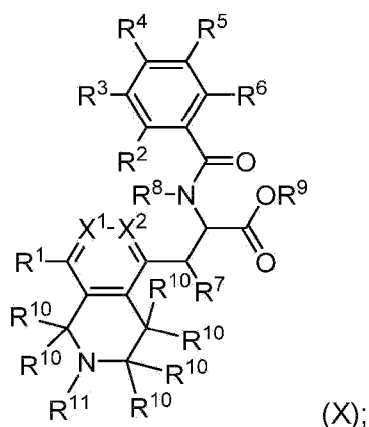
[0116] También se proporcionan compuestos de Fórmula (X):

65

5

10

15



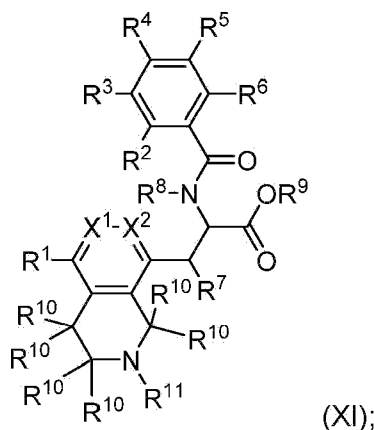
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son como se han definido anteriormente.

[0117] También se proporcionan compuestos de Fórmula (XI):

25

30

35



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son como se han definido anteriormente.

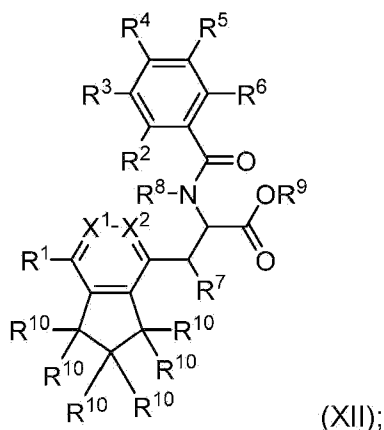
40

[0118] También se proporcionan compuestos de Fórmula (XII):

45

50

55



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

60

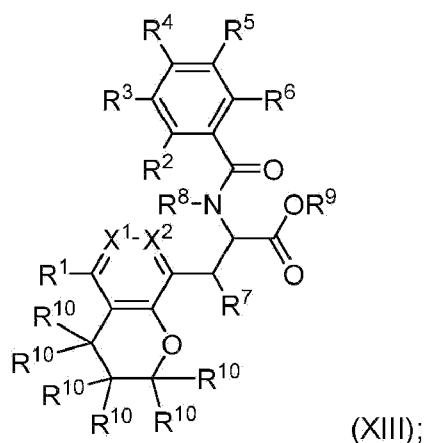
[0119] También se proporcionan compuestos de Fórmula (XIII):

65

5

10

15



20

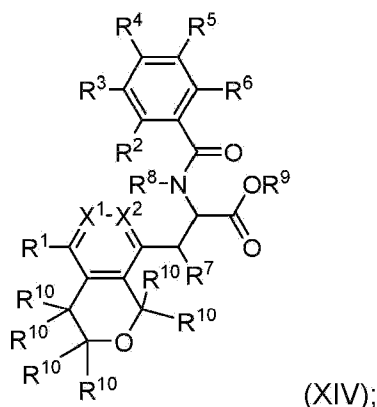
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

[0120] También se proporcionan compuestos de Fórmula (XIV):

25

30

35



40

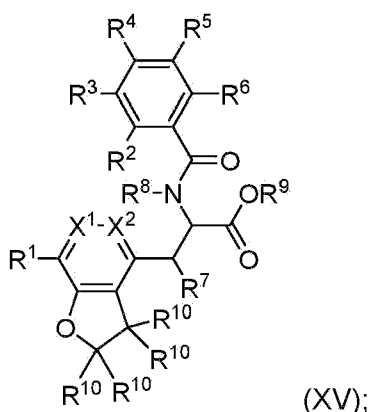
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

[0121] También se proporcionan compuestos de Fórmula (XV):

45

50

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son como se han definido anteriormente.

[0122] En algunas realizaciones, cada X^1 y X^2 es independientemente CR^{10} . En algunas realizaciones, X^1 es CR^{10} y X^2 es N. En algunas realizaciones, X^1 es N y X^2 es CR^{10} . En algunas realizaciones, cada X^1 y X^2 es independientemente CR^{10} y cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxilo C_{1-4} , en donde cada alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxilo C_{1-4} está independientemente

65

opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones, cada X¹ y X² es independientemente CR¹⁰ y cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, ciano, hidroxilo, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.

5 [0123] En algunas realizaciones, X³, X⁴, y X⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre O, NR¹¹, S, y C(R¹⁰)₂, siempre que por lo menos uno de X³, X⁴, y X⁵ sea C(R¹⁰)₂.

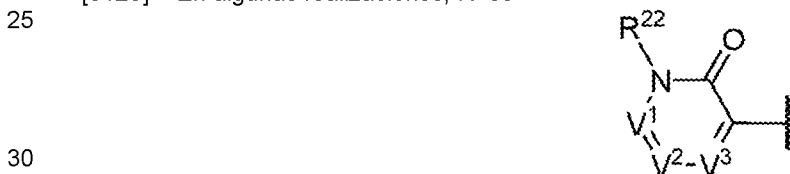
10 [0124] En algunas realizaciones, dos R¹⁰ forman un ciclopropilo fusionado con un anillo Y. En algunas realizaciones, dos R¹⁰ forman un cicloalquilo o heterociclilo de 7-8 miembros con puente.

[0125] En algunas realizaciones, cada X¹ y X² es CH.

15 [0126] En algunas realizaciones, L es un enlace y R¹ se selecciona entre -L-A¹, -L-A², y -L-A³. En algunas realizaciones, cuando R¹ es -L-A⁴, entonces L es un enlace.

20 [0127] En algunas realizaciones, A¹, A², o A³ se selecciona entre fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzotiazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, isoquinolinonilo, quinazolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, pirimidinedionilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, benzofuranoilo, tetrahidrociclopenta[b]piridinonilo, naftiridinonilo, cromanilo, isocromanilo y cromenonilo, y en donde cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R^a.

25 [0128] En algunas realizaciones, R¹ es



en donde cada V¹, V², y V³ se selecciona independientemente entre CR²² y N, siempre que por lo menos uno de V¹, V², y V³ sea CR²²; y en donde R²² se selecciona entre H, y R^a.

35 [0129] En algunas realizaciones, R¹ es



45 en donde R²² se selecciona entre H y R^a.

[0130] En algunas realizaciones, R¹ es



55 en donde cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ se selecciona independientemente de CR²², y N, siempre que por lo menos uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ sea CR²²; y en donde R²² se selecciona de H, y R^a.

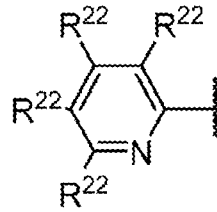
[0131] En algunas realizaciones, R¹ es



en donde u se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

[0132] En algunas realizaciones, R¹ es

5



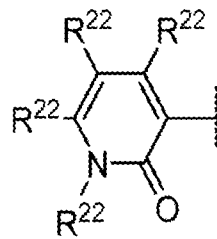
10

en donde R²² se selecciona entre H y R^a.

15

[0133] En algunas realizaciones, R¹ es

20



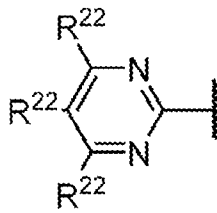
25

en donde R²² se selecciona entre H y R^a.

30

[0134] En algunas realizaciones, R¹ es

35

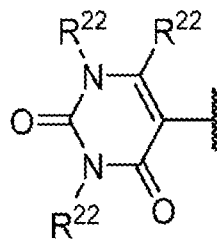


40

en donde R²² se selecciona entre H y R^a.

[0135] En algunas realizaciones, R¹ es

45



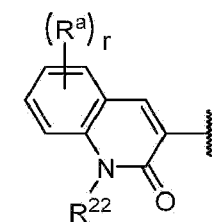
50

en donde R²² se selecciona entre H y R^a.

55

[0136] En algunas realizaciones, R¹ es

60

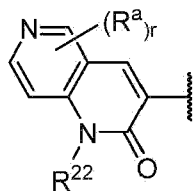


65

en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y R²² se selecciona entre H, y R^a.

[0137] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre

5

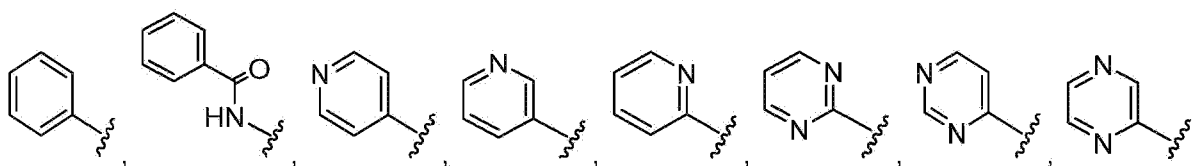


10

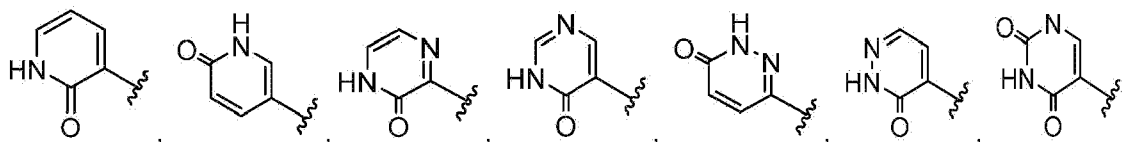
en donde r se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y R²² se selecciona entre H, y R^a.

15 [0138] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre:

20

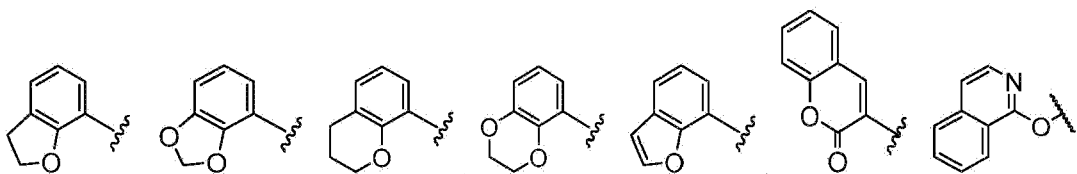


25

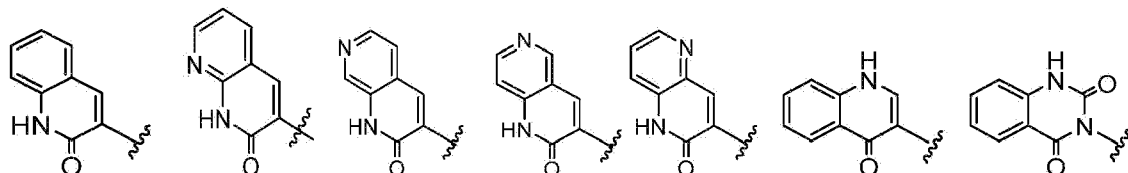


30

35

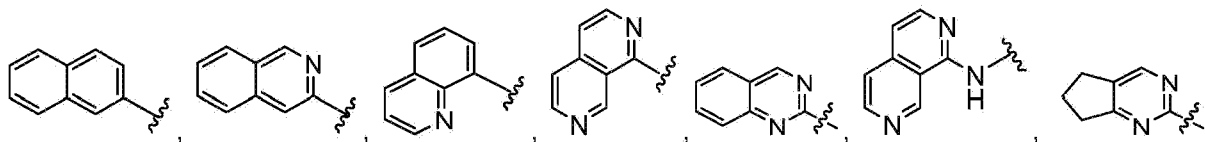


40

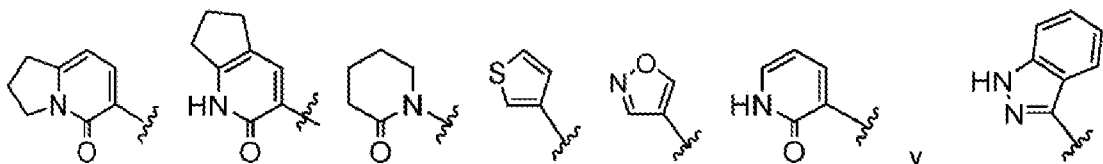


45

50



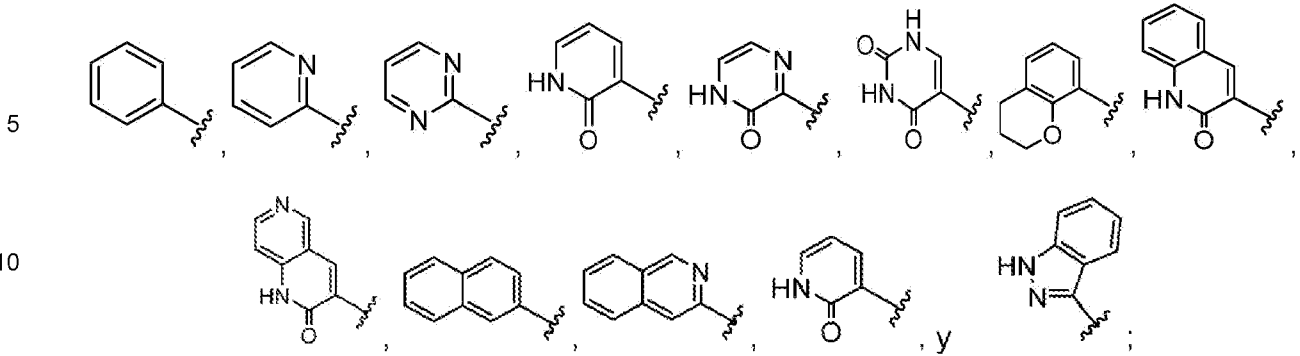
55



60 en donde cada R¹ está opcionalmente sustituido por uno a cuatro R^a.

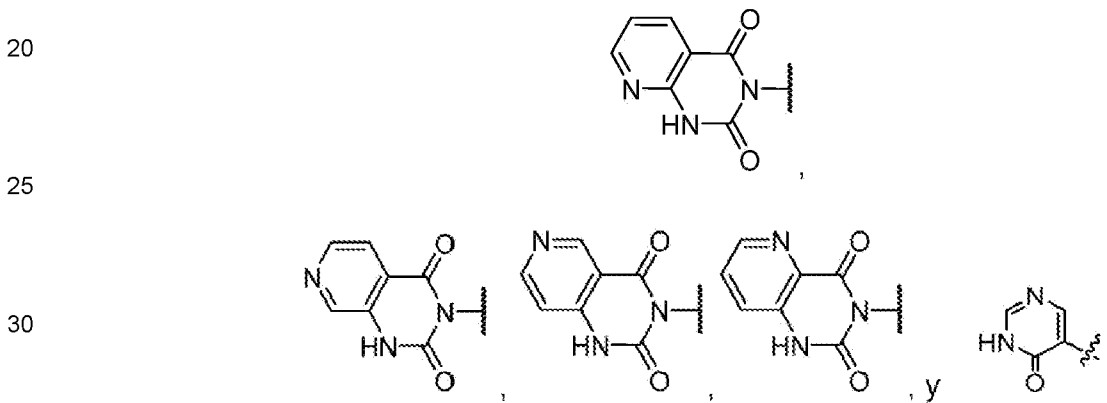
[0139] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre

65



15 en donde cada R¹ está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R^a.

[0140] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre



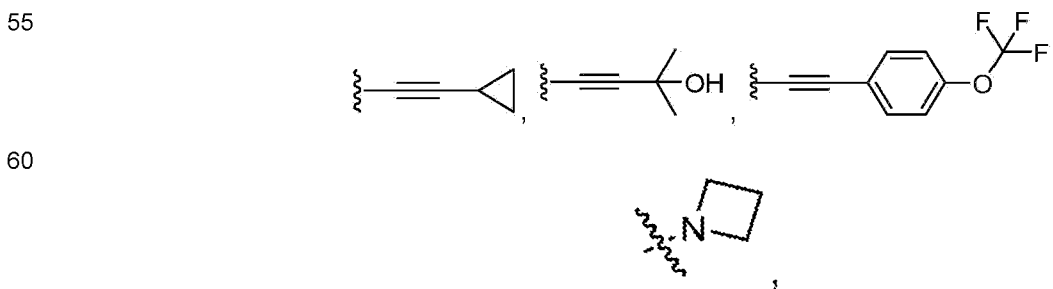
35 cada R¹ está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R^a. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente de halo, CN, -OH, NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente entre F, Cl, OH, CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente entre F, Cl, -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, y -CF₃.

40 [0141] En algunas realizaciones, R¹ está sustituido con de uno a cuatro R^a, y cada R^a se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 3-6 miembros, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -O-(heterociclilo de 3-6 miembros), y fenilo. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y -O-cicloalquilo C₃₋₆.

45

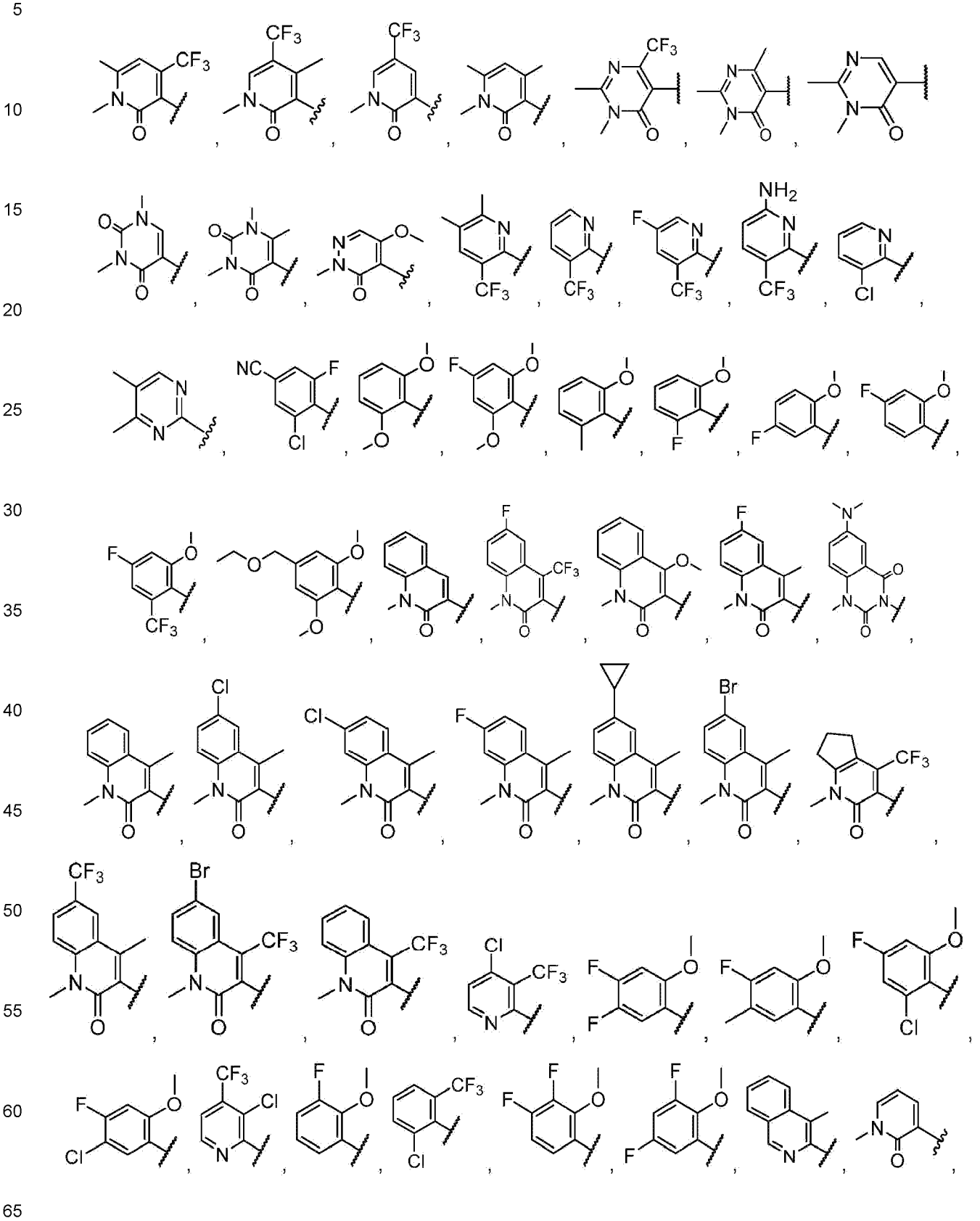
[0142]

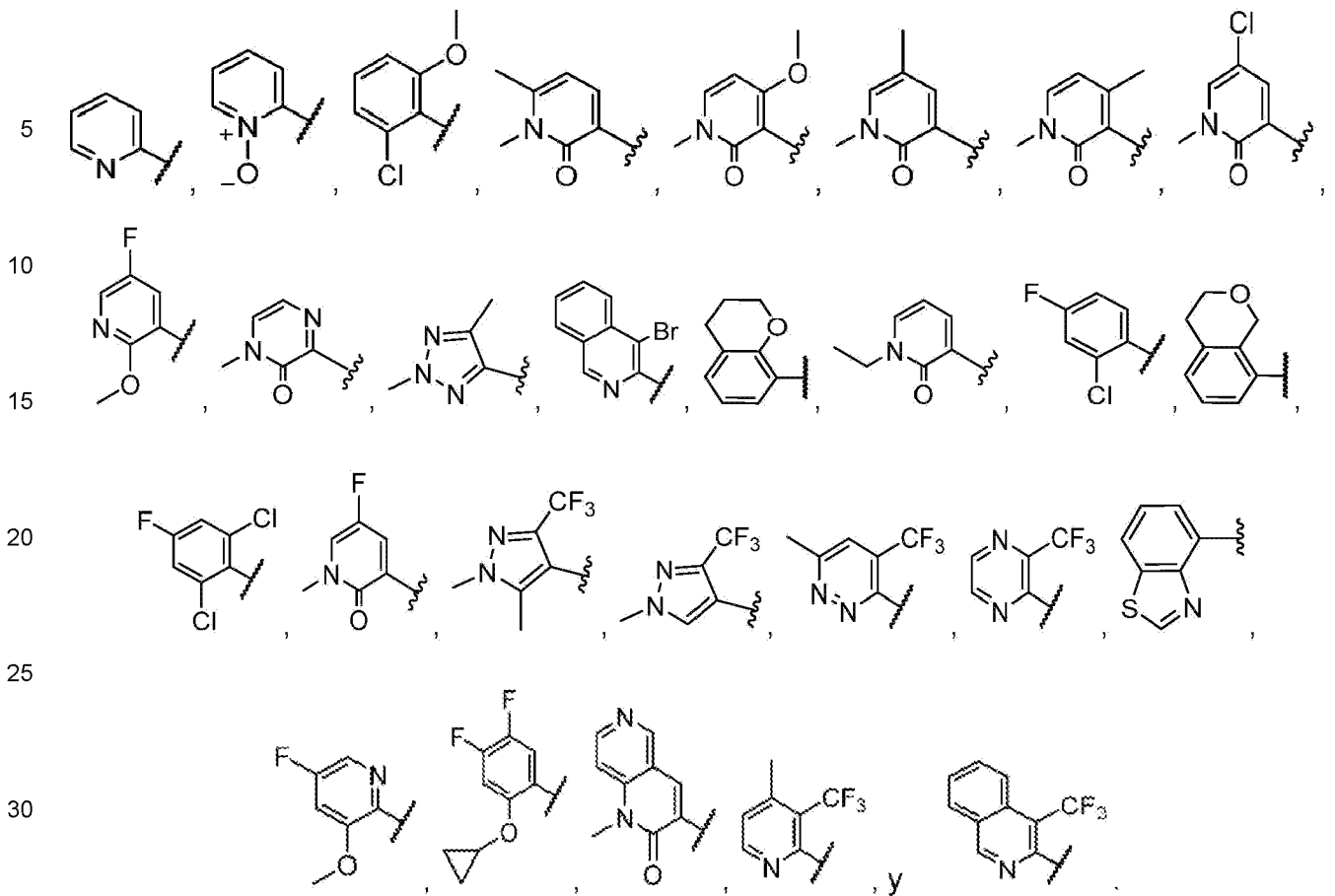
50 En algunas realizaciones, R¹ está sustituido con de uno a tres R^a, y cada R^a se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, ciano, hidroxilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃,



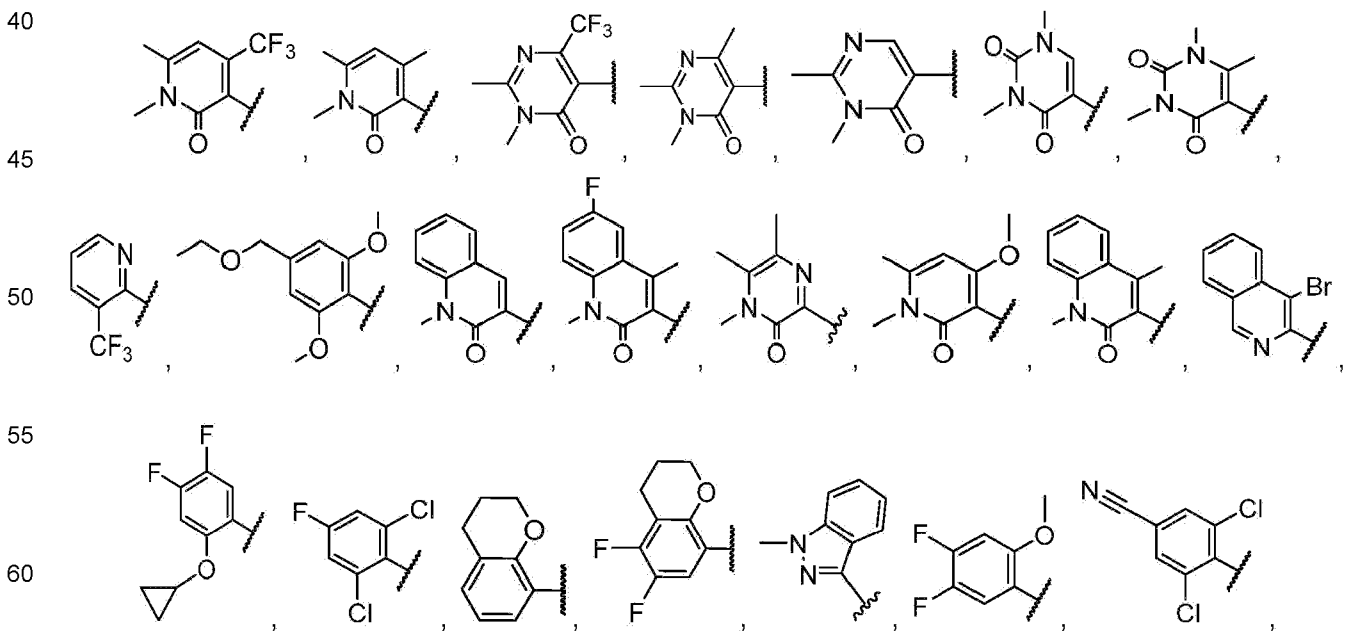
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, -O-ciclopropilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-CH₂ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-CH₂ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -O-CH₂ciclohexilo y -O-fenilo.

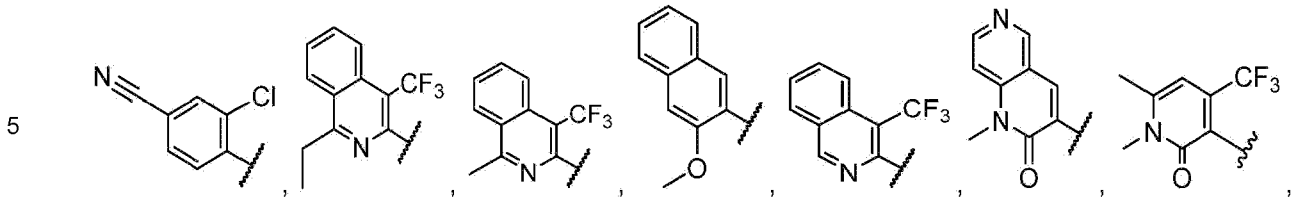
[0143] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre





[0144] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre

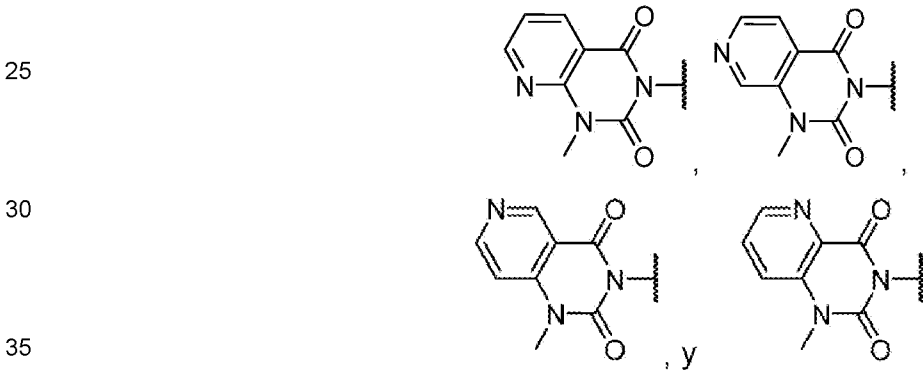




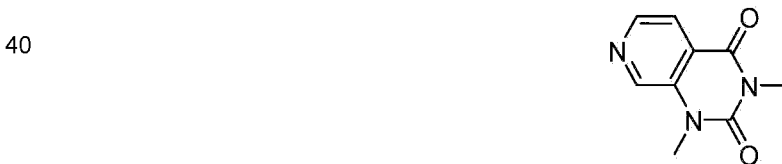
10 y



20 [0145] En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre:



En algunas realizaciones, R¹ es



[0146] En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, y -O-cicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona entre F, Cl, Br, ciano, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCD₃, -OCH₂CH₃, OCF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, ciclopropilo y -O-ciclopropilo.

[0147] En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, -NR^{b1}R^{b2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ se selecciona independientemente de F, Cl, ciano, hidroxilo, -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -NH₂, y -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ se selecciona independientemente entre -CH₃, -CD₃, F y Cl. En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ es independientemente F o Cl. En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ es F. En algunas realizaciones, cada R² y R⁶ es Cl.

[0148] En algunas realizaciones, cada R³ y R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R³ y R⁵ es H.

[0149] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre H, -NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}S(O)_vR^{b4}, y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene de uno a dos heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S y S(O)₂.

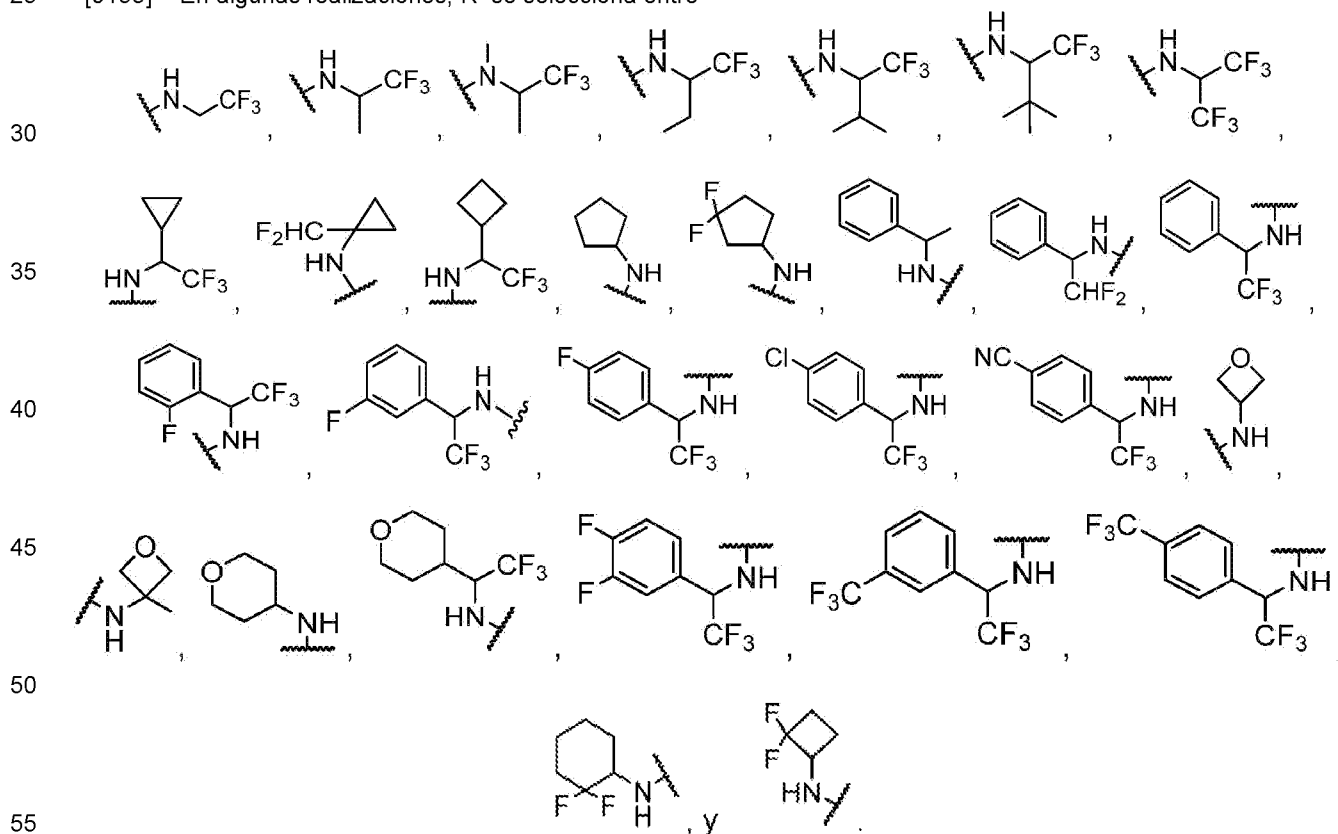
[0150] En algunas realizaciones, R⁴ es -NR^{b1}R^{b2}. En algunas realizaciones, R⁴ es -NHR^{b2}, en donde R^{b2} se selecciona

entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros.

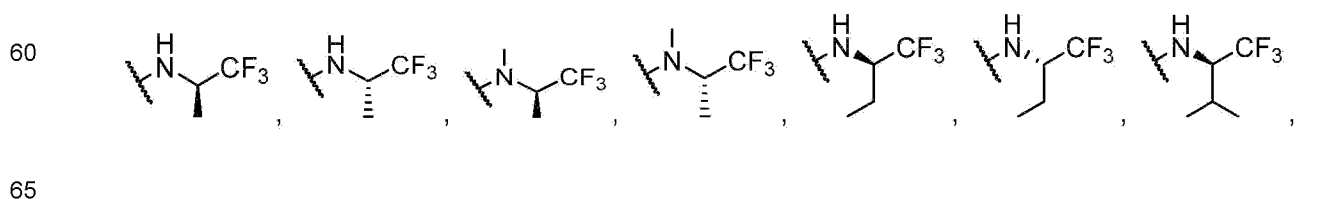
[0151] En algunas realizaciones, cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene uno o dos átomos seleccionados independientemente entre N y O. En algunas realizaciones, R^{b1} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{b1} se selecciona entre H y CH₃. En algunas realizaciones, R^{b2} se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas realizaciones, R^{b1} es H y R^{b2} se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, R^{b1} es H, y R^{b2} es haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^{b2} es -alquileno C₁₋₅-CF₃. En algunas realizaciones, R^{b2} se selecciona entre -metileno-CF₃, -etileno-CF₃, -propileno-CF₃, -butileno-CF₃, y -pentileno-CF₃. En algunas realizaciones, R^{b2} es -alquileno C₁₋₅-CF₃ sustituido con uno o dos R^{b5}. En algunas realizaciones, cada R^{b5} se selecciona independientemente entre hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas realizaciones, cada R^{b5} se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y fenilo. Cada cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y fenilo de R^{b5} está independientemente sustituido con uno o tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{b1}R^{b2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{b5} se selecciona entre fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiraniolo y tetrahidrofuranilo; y cada R^{b5} está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre F, Cl, CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, y -CF₃. En algunas realizaciones, R^{b5} es fenilo. En algunas realizaciones, R^{b5} es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, y -CF₃. En algunas realizaciones, R^{b5} es fenilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CN y -CF₃. En algunas realizaciones, R^{b5} es fenilo no sustituido.

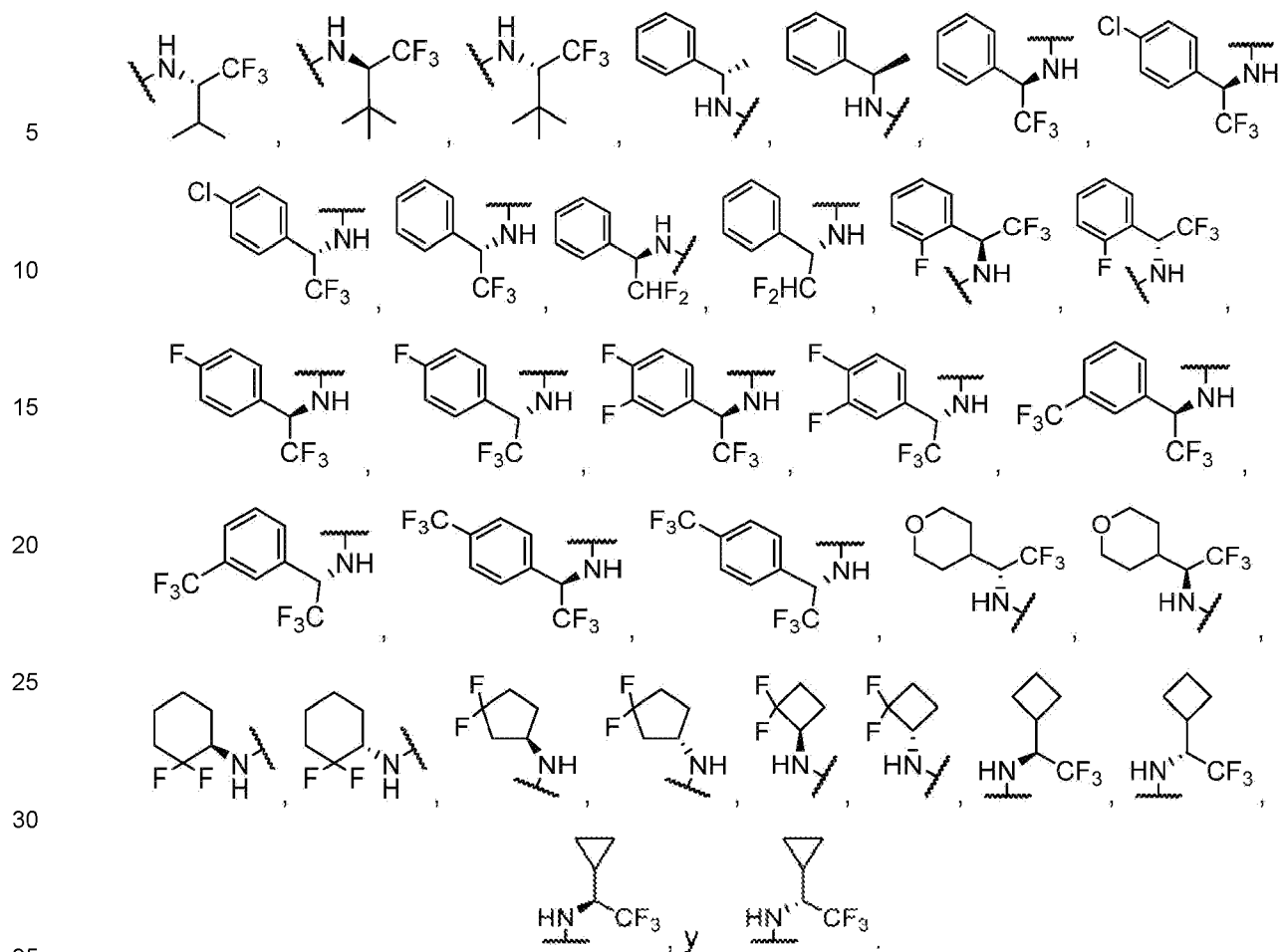
[0152] En algunas realizaciones, R⁴ es H.

[0153] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

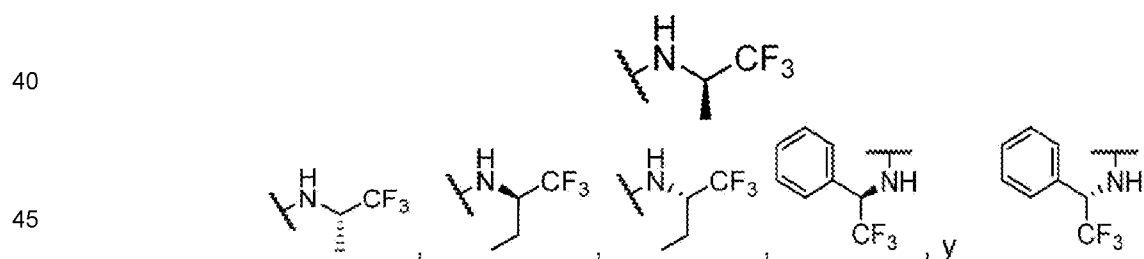


[0154] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre



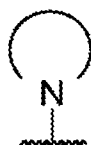


En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre



[0155] En algunas realizaciones, R⁴ es heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R^b; y cada R^b se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

[0156] En algunas realizaciones, R⁴ es un heterociclo de 4-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S y S(O)₂. En algunas realizaciones, R⁴ es un anillo saturado de 4-10 miembros.



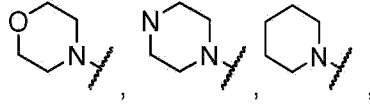
que contenga de cero a dos heteroátomos adicionales o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S y S(O)₂.

[0157] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y pirrolidinilo. En

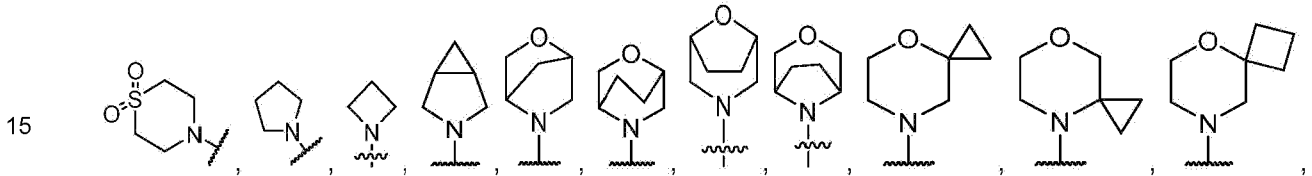
algunas realizaciones, R⁴ es un heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, y -CF₃.

[0158] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

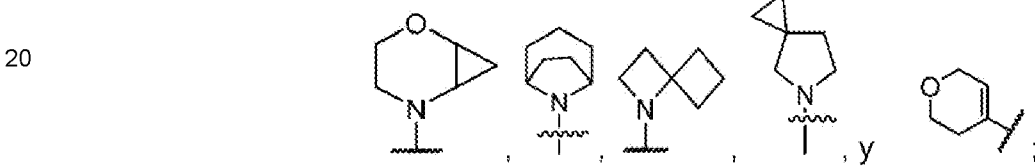
5



10



15

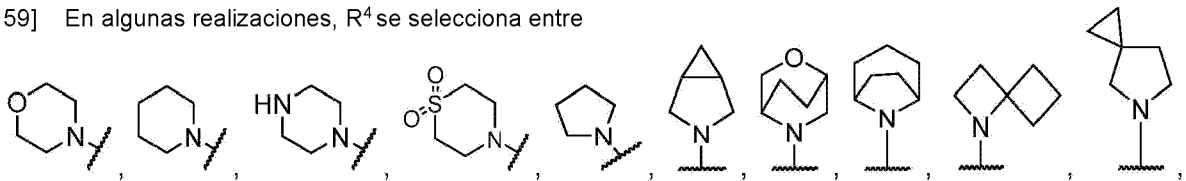


20

y cada R⁴ está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

[0159] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

30



35

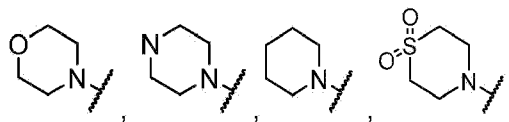


40

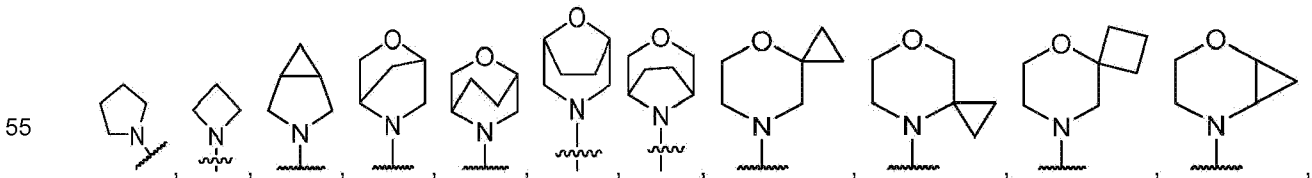
y cada R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o dos R^b seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

[0160] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

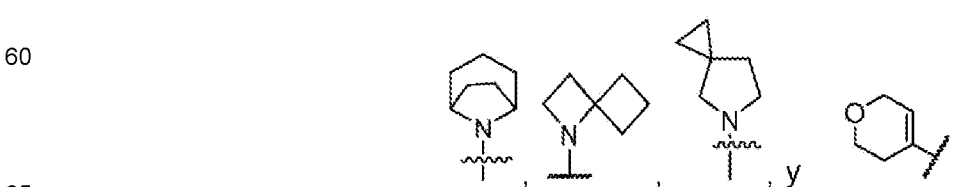
45



50



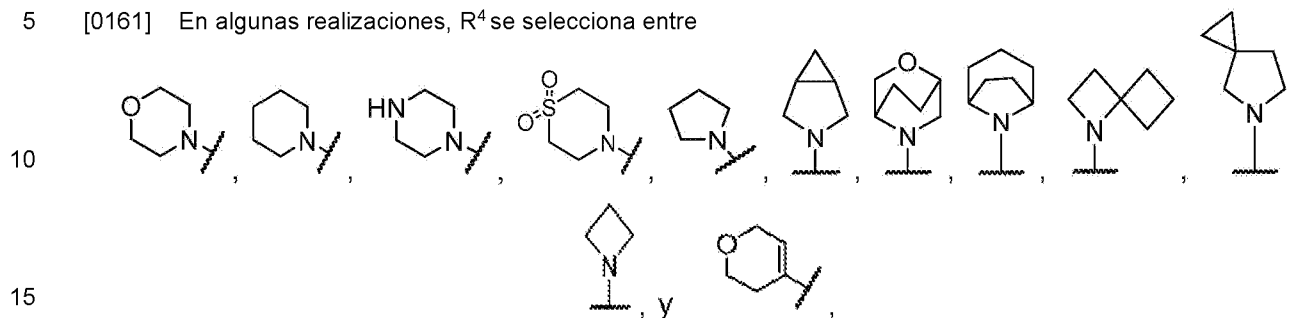
55



65

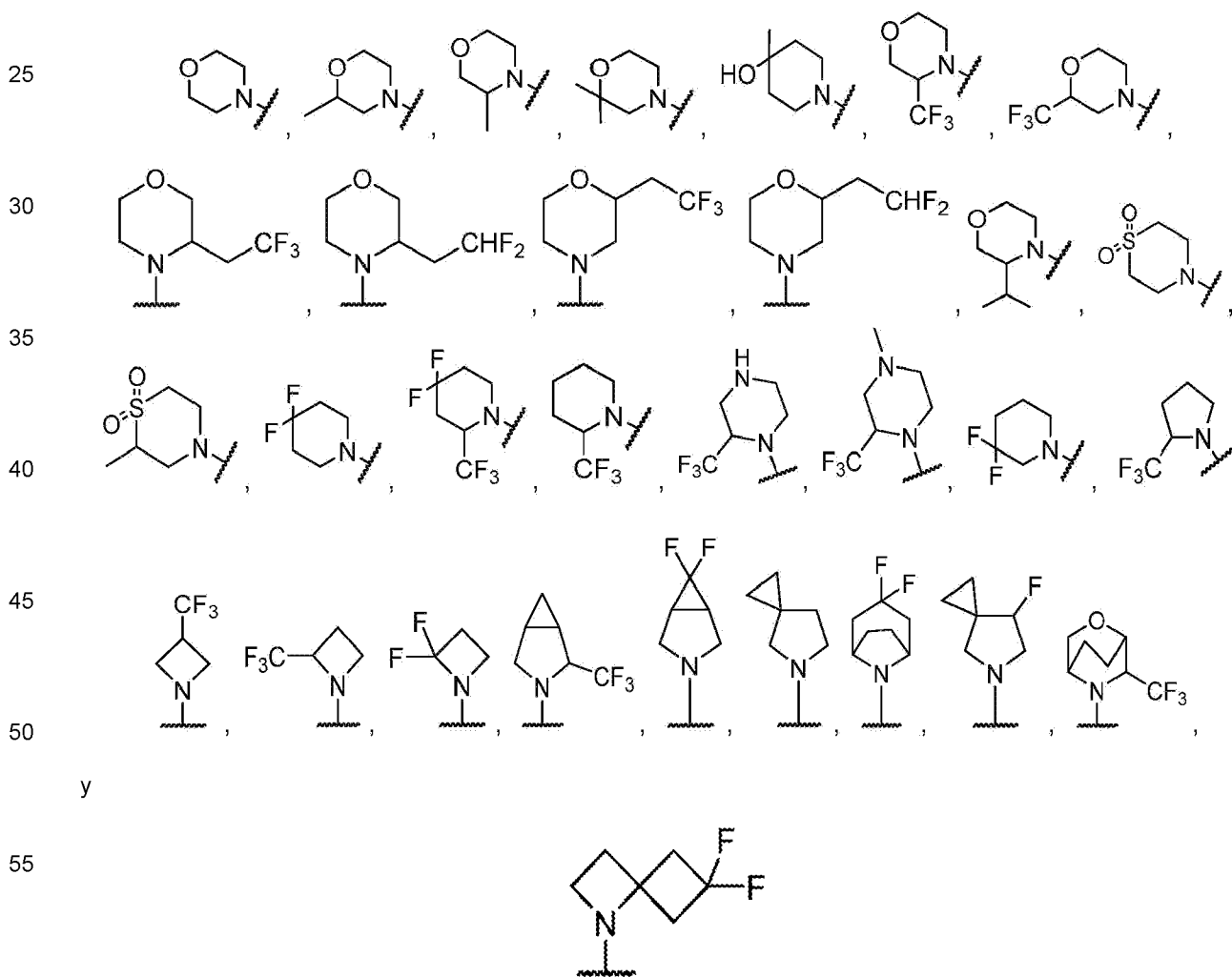
y cada R⁴ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, CN, NH₂, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, y -CH₂cicloalquilo C₃₋₆.

5 [0161] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

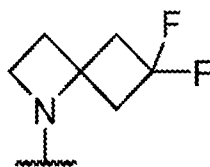


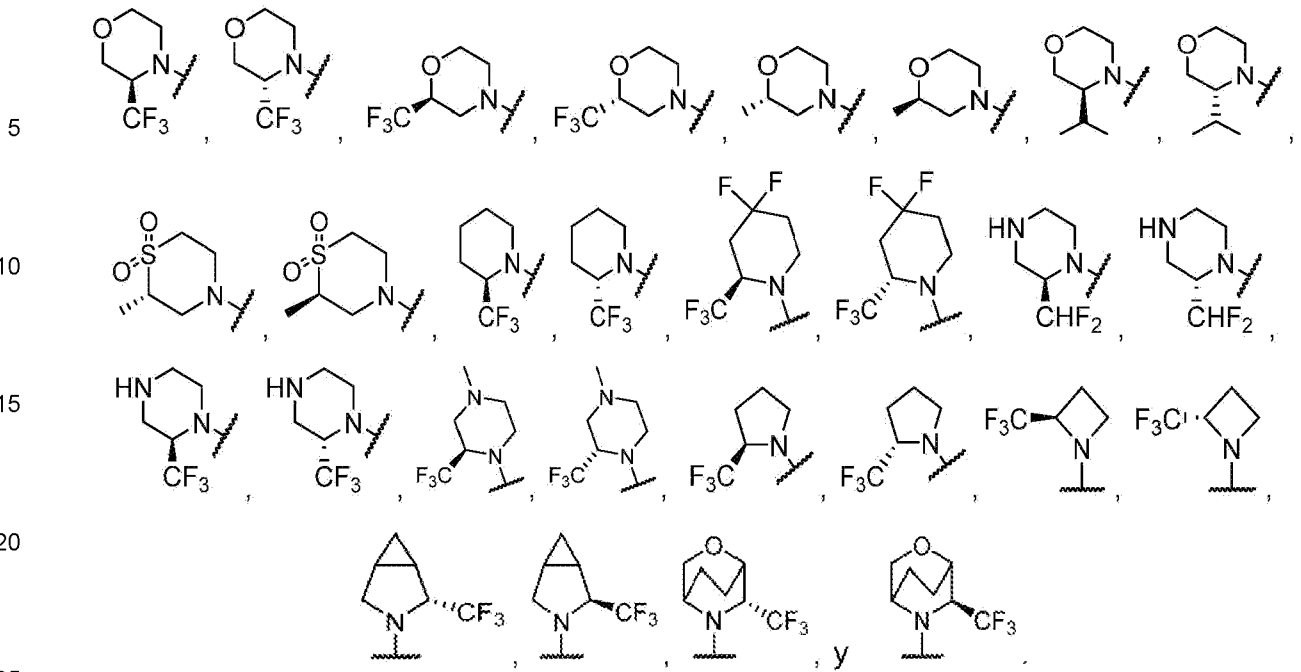
en donde cada R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, hidroxilo, ciano, -CH₃, -CH(CH₃)₂, CH₂CF₃, y -CF₃.

20 [0162] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

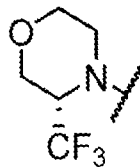
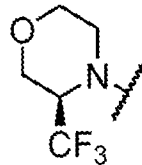


[0163] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre



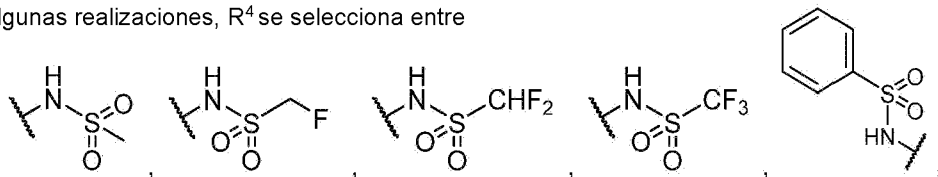


En algunas realizaciones, R⁴ es

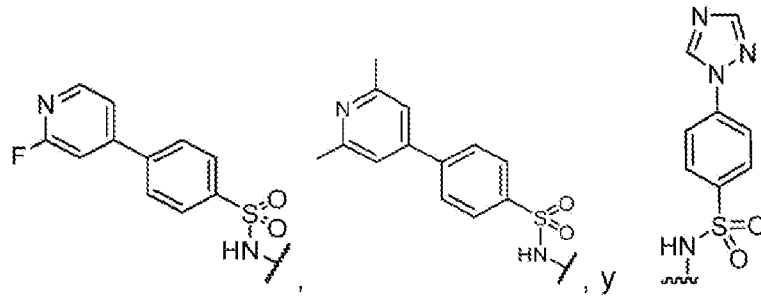


[0164] En algunas realizaciones, R⁴ es -NR^{b1}S(O)_vR^{b4}. En algunas realizaciones, R⁴ es -NHS(O)₂R^{b4}, y R^{b4} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo. En algunas realizaciones, R^{b4} se selecciona entre -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, y fenilo. El fenilo está opcionalmente sustituido con piridinilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F y -CH₃. En algunas realizaciones, R⁴ es -NHS(O)₂R^{b4}, R^{b4} se selecciona entre -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, y fenilo; y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con piridinilo o triazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, y alquilo C₁₋₄.

[0165] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre



5



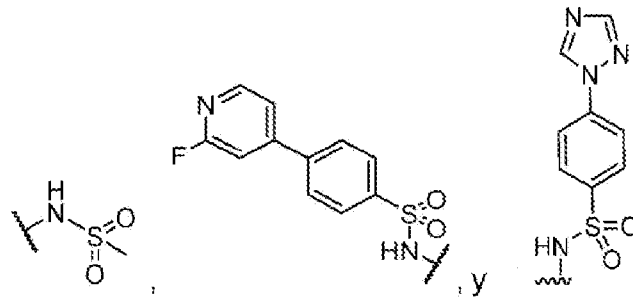
10

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

15

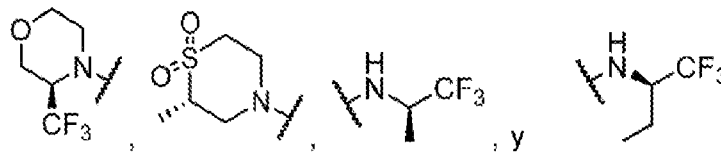
20

25



[0166] En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre

30



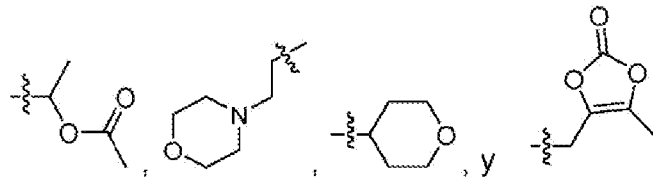
[0167] En algunas realizaciones, cada R⁷ y R⁸ es H. En algunas realizaciones, cada R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es H.

35

[0168] En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-O-C(O)CH₃, -(CH₂)₂-O-C(O)CH₃, -CH₂-O-C(O)C(CH₃)₃, -(CH₂)₂-O-C(O)C(CH₃)₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH₃, -CH(CH₃)-O-C(O)-O-CH₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH₂CH₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-C(O)-O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂C(O)CH₃,

40

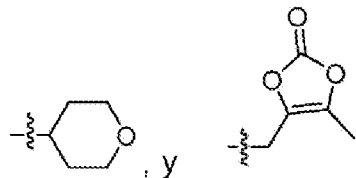
45



En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona entre H, -CH₂-O-C(O)C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-O-C(O)-O-CH₃,

50

55



En algunas realizaciones, R⁹ es H.

60

[0169] En algunas realizaciones, R⁹ es metilo. En algunas realizaciones, R⁹ es etilo. En algunas realizaciones, R⁹ es propilo.

65

[0170] En algunas realizaciones, R⁹ es H. En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, y heterociclilo de 4-6 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆ de R⁹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, -NR^{a1}R^{a2}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -O-C(O)-alquilenilo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, y heterociclilo de 4-6 miembros que

contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N y O, y en donde el cicloalquilo C₃₋₈, y heterociclilo de 4-6 miembros de R⁹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, y haloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cuando se administra a un paciente, un éster de R⁹ genera un compuesto en donde R⁹ es H, como resultado de reacción o reacciones químicas, reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, y/o reacción o reacciones químicas metabólicas.

[0171] En algunas realizaciones, R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 miembros está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 miembros está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre CH₃, CH₂ CH₃, -OCH₃, -OCH₂ CH₃, y fenilo. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 miembros está sustituido con fenilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

[0172] En algunas realizaciones, cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, cada R¹⁰ es H.

[0173] En algunas realizaciones, cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, -C(O)CH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, y -CF₃. En algunas realizaciones, cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, -CH₃, y -C(O)CH₃.

[0174] En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2.

[0175] En algunas realizaciones, r se selecciona entre 1, 2 y 3. En algunas realizaciones, r es 3.

[0176] En algunas realizaciones, t es 0. En algunas realizaciones, t es 1.

[0177] En algunas realizaciones, u se selecciona entre 1, 2 y 3. En algunas realizaciones, u es 3.

[0178] En algunas realizaciones, v es 2.

[0179] En algunas realizaciones, cada V¹, V² y V³ es independientemente CR²² o N, en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada V¹, V² y V³ es independientemente CR²² o N, en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²². En algunas realizaciones, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²², en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, V¹ es N, y cada V² y V³ es independientemente CR²², en donde cada R²² se selecciona independientemente entre H, F, Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃.

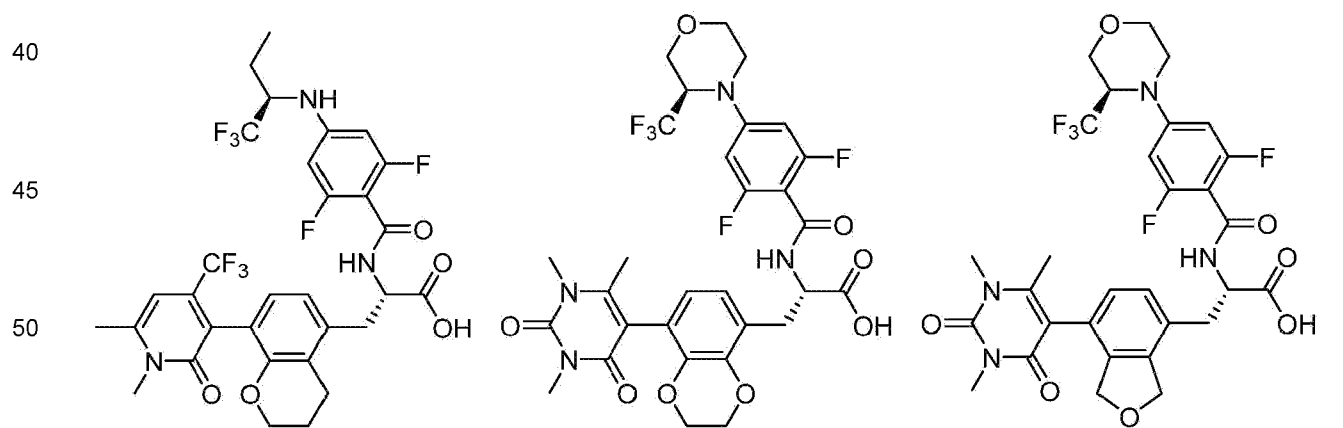
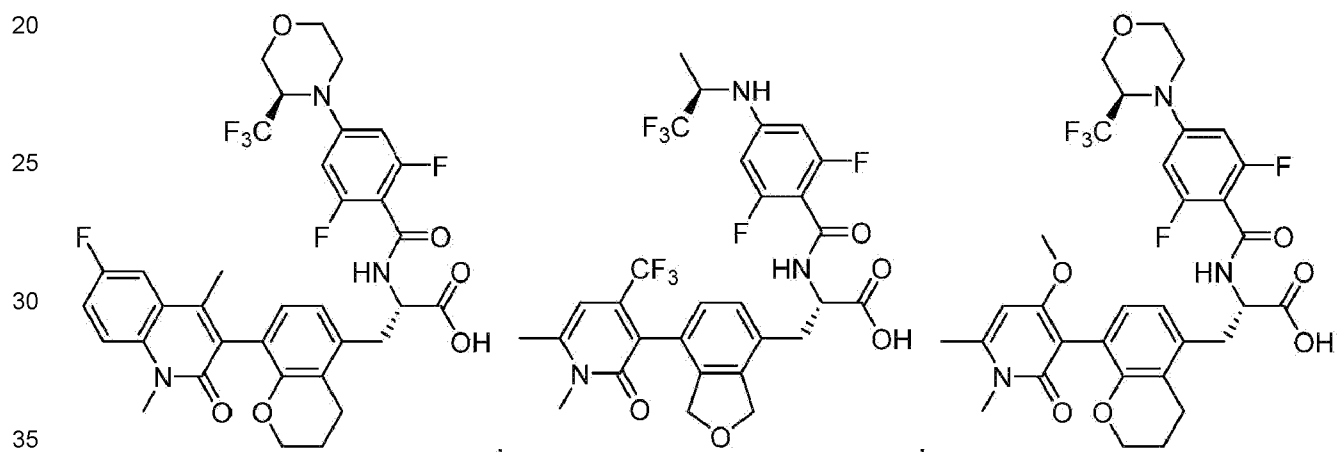
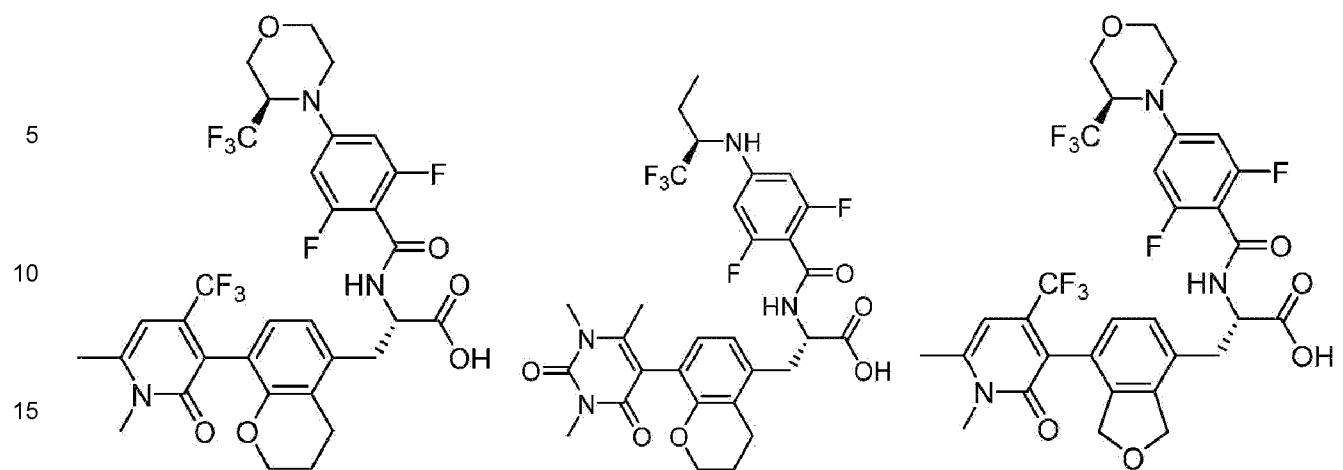
[0180] En algunas realizaciones, W¹ es N, y W² es O. En algunas realizaciones, W¹ es N, y W² es CH₂. En algunas realizaciones, W¹ es N, y W² es S(O)₂. En algunas realizaciones, cada R^b se selecciona independientemente entre F, OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, y -CF₃.

[0181] En algunas realizaciones, por lo menos uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ es N. En algunas realizaciones, Y¹ es N; y cada Y², Y³, Y⁴, e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas realizaciones, Y² es N; y cada Y¹, Y³, Y⁴, e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas realizaciones, Y³ es N; y cada Y¹, Y², Y⁴, e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas realizaciones, Y⁴ es N; y cada Y¹, Y², Y³, e Y⁵ es independientemente CR²². En algunas realizaciones, Y¹ e Y⁵ son N; y cada Y², Y³, e Y⁴ es independientemente CR²².

[0182] En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación se selecciona entre los ejemplos 1-113.

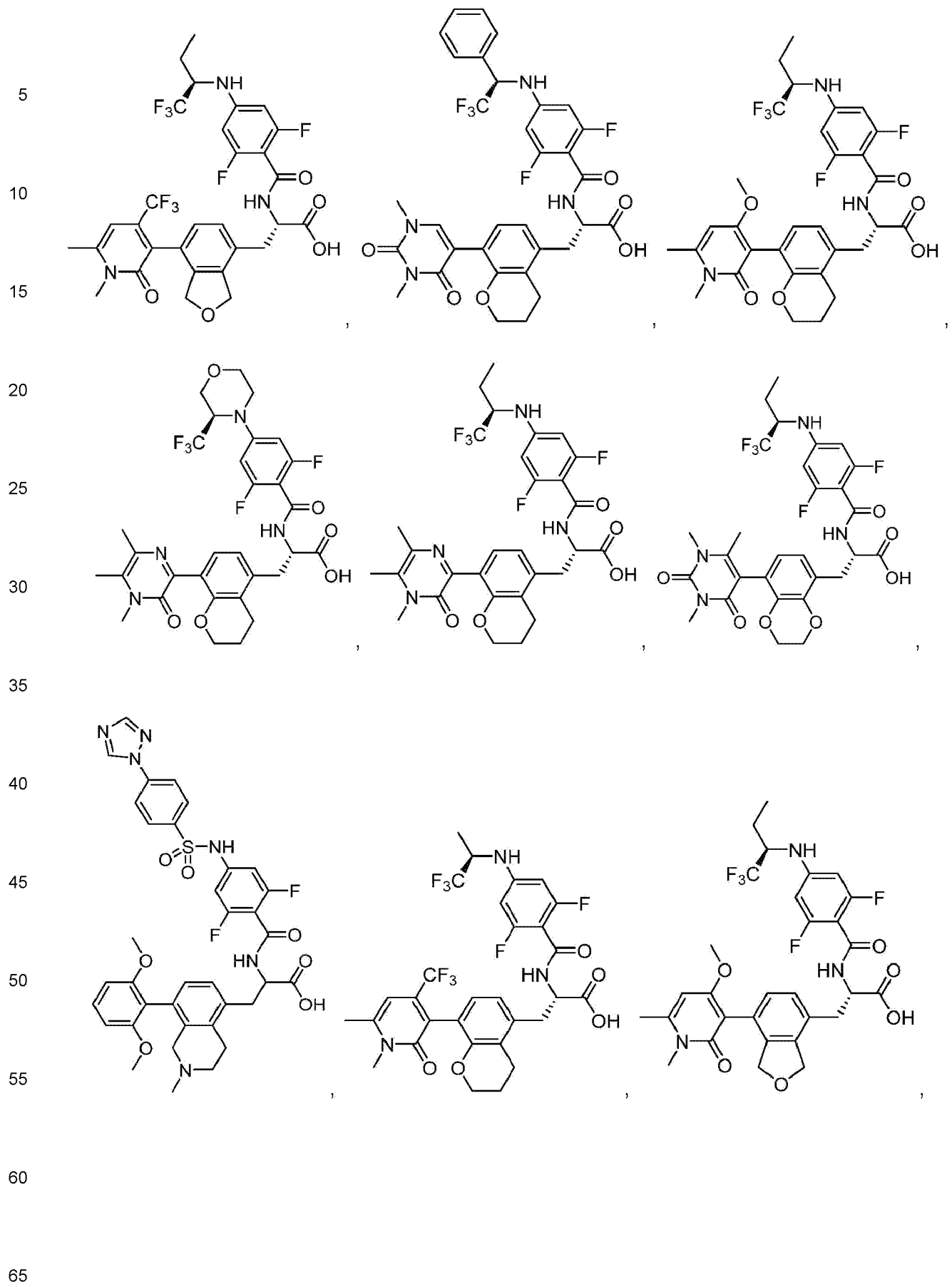
[0183] En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación se selecciona entre los ejemplos 114-205.

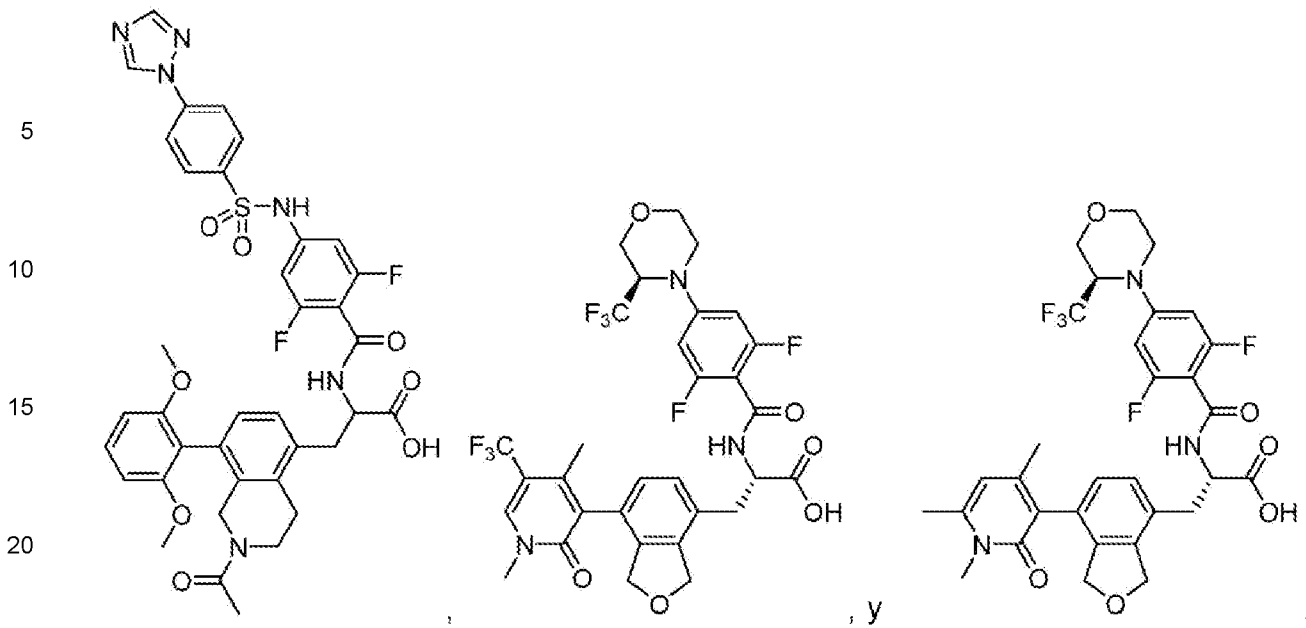
[0184] En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación se selecciona entre:



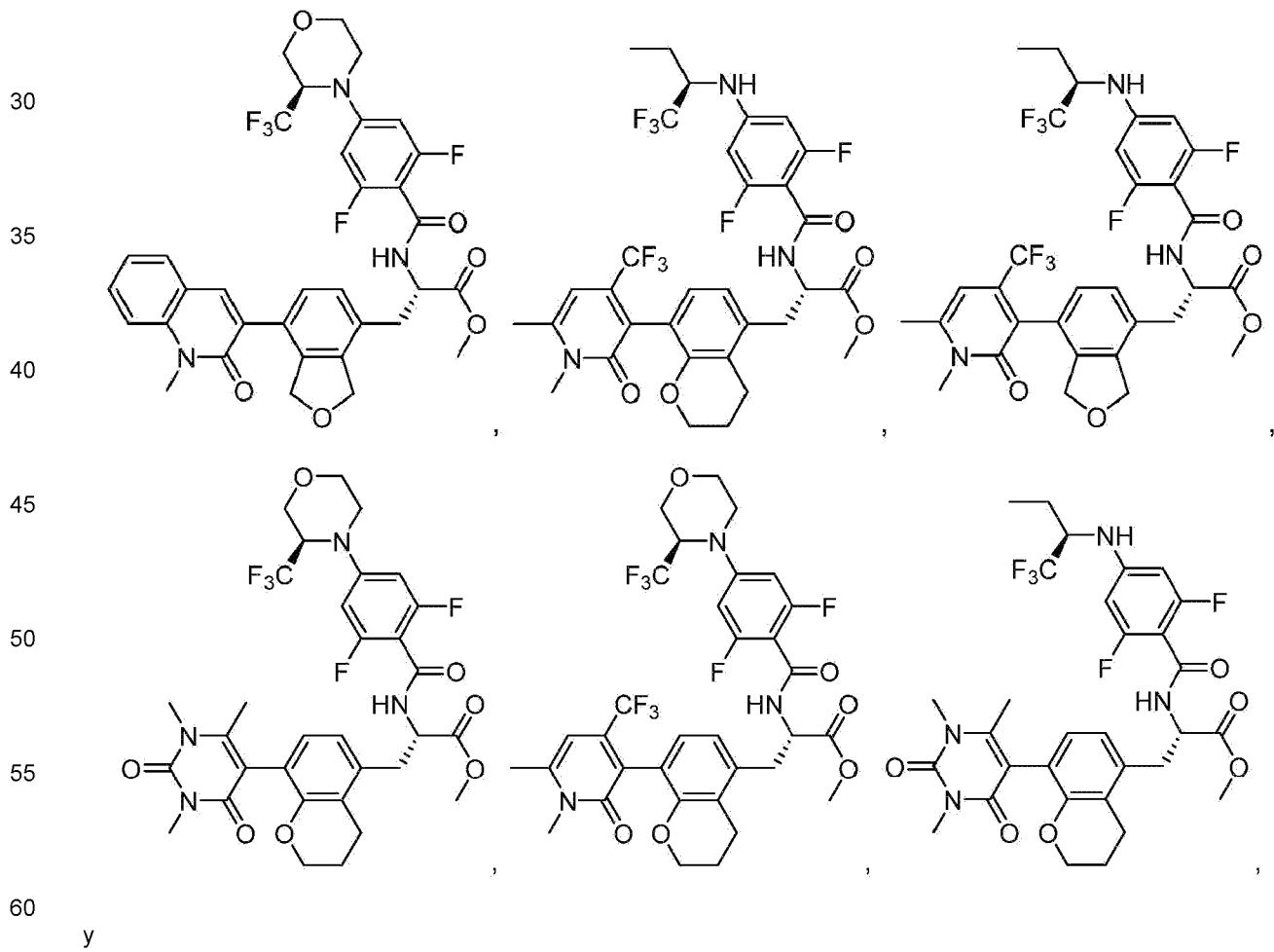
60

65





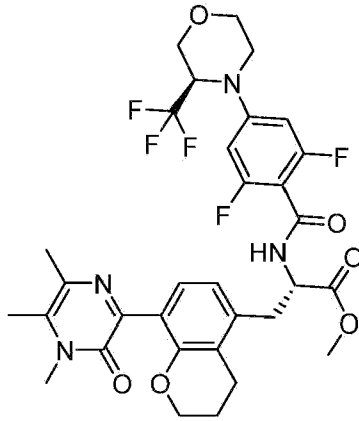
25 [0185] En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación se selecciona de:



5

10

15

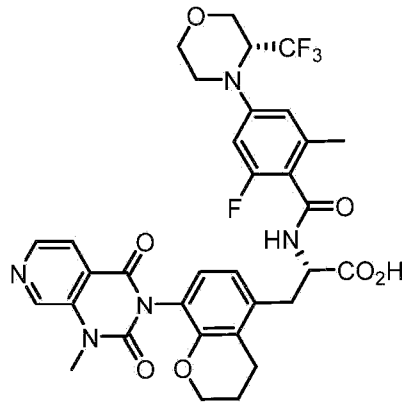


[0186] En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación es

20

25

30



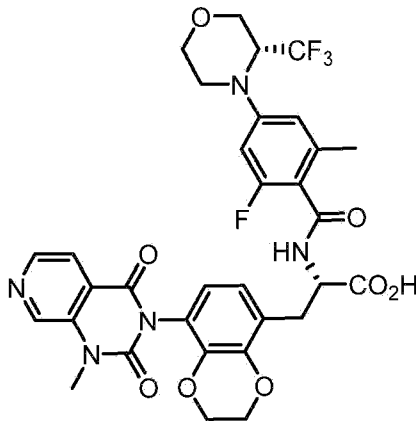
En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación es

35

40

45

50



[0187] Un experto en la técnica es consciente de que todas y cada una de las realizaciones de un grupo (por ejemplo, R¹) divulgado en la presente pueden combinarse con cualquier otra realización de cada uno de los grupos restantes (por ejemplo, R⁴, R⁹, X³, etc.) para generar un compuesto completo de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o tautómero del mismo, cada uno de los cuales se considera dentro del ámbito de la presente divulgación.

Lista de abreviaturas y acrónimos

60 [0188]

Abreviatura

%

°C

65 Ac

Significado

Porcentaje

Grado Celsius

Acetilo

ES 2 987 796 T3

	AcOH	Ácido acético
	ACN/CH ₃ CN/MeCN	Acetonitrilo
	ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
	AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
5	Ac.	Acuoso
	ASK	Quinasa reguladora de la señal de apoptosis
	Bicar	Bicarbonato
	Bn	Bencilo
	BOC/Boc	Terc-butiloxicarbonilo
10	Bpin	Pinacolborano
	br	Amplio
	CAS	Servicio de resúmenes químicos
	cataCXio A	Di(1-adamantil)-n-butilfosfina
	CNS	Sistema nervioso central
15	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	CREST	Calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia
	CVP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona
	d	Doblete
20	D/d	Deuterio
	DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
	DABCO®	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
	DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
	DCE	Dicloroetano
25	DCM	Diclorometano/cloruro de metileno
	dd	Doblete de dobletes
	DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMA	N,N-Dimetilacetamida
30	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	Dimetoxietano
	DMF	Dimetilformamida
	DMPK	Metabolismo y farmacocinética de los fármacos
	DMSO	Dimetilsulfóxido
35	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	EC ₅₀	La concentración media efectiva máxima
	equiv/eq	Equivalentes
	EA	Acetato de etilo
40	Et	Etilo
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOAc/AcOEt	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	F	Fahrenheit
45	FBS	Suero fetal bovino
	g	Gramos
	Gp	Glicoproteína
	h/hora	Horas
50	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-
	triazolo[4,5-	b] piridinio)
	hex	Hexanos
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertz
	IL	Interleucina
55	IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
	J	Constante de acoplamiento (MHz)
	JAK	Quinasa Janus
	Kg/kg	Kilogramo
	KOAc	Acetato de potasio
60	L	Litro
	LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LHMDS	Hexametil disilazida de litio
	LiMg-TMP	Complejo de cloruro de 2,2,6,6-Tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio
	M	Molar
65	m	multiplete

ES 2 987 796 T3

	M+	Pico de masa
	M+H	Pico de masa más hidrógeno
	m-CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
	Me	Metilo
5	Me ₂ N	Dimetilamina
	Mel	Yoduro de metilo
	MeOH	Metanol
	MeOTs	Tosilato de metilo
	mg	Miligramo
10	MHz	Megahercios
	min/m	Minuto
	ml/mL	Mililitro
	mM	Milimolar
	mmol	Milimoles
15	mol	Moles
	MS	Espectroscopia de masas
	MS	Esclerosis múltiple
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	MTBE	Metil terc-butil éter
20	M/Z	Masa/Carga
	N	Normal
	NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido en forma reducida
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NBS	N-Bromosuccinimida
25	ng	Nanogramos
	NIS	N-Yodosuccinimida
	nM	Nanomolar
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	ON	Durante la noche
30	PEG	Polietilenglicol
	PET	Tomografía por emisión de positrones
	Ph	Fenilo
	PhMe	Tolueno
	PhNO ₂	Nitrobenceno
35	PhNTf ₂	N-fenil triflamida
	pH	Expresar la acidez o alcalinidad de una solución
	prep	Preparativo
	RA	Artritis reumatoide
	Rf	Factor de retención
40	RPM	Revoluciones por minuto
	TA/ta	Temperatura ambiente
	RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	s	Segundo
	s	Singlete
45	sat.	Saturado
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	SLE	Lupus eritematoso sistémico
	SPECT	Tomografía computarizada por emisión monofotónica
50	SPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II)
	SYK	Tirosina quinasa del bazo
	t	Triplete
	TBACl	Cloruro de tetrabutilamonio
	TBS/TBDMS	Terc-butildimetilsilil
55	tBuOH	Terc-Butanol
	tBuBrettPhos Pd G3	Metanosulfonato de [(2-Di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	TCA	Ácido tricloroacético
	TEA/NEt ₃	Trietilamina
60	temp.	Temperatura
	TES	Trietilsilano
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
65	TLC	Cromatografía en capa fina

	TMP	Tetrametil piperidina
	TMS	Trimetilsililo
	Tol	Tolueno
	TPL2	Quinasa de Locus 2de Progresión tumoral
5	Trityl	Trifenilmetilo
	Vac	Vacío
	p/v	Peso/volumen
	w/w	En peso
10	XPhos Pd G3 amino- σ	Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	μg	Desplazamiento químico (ppm)
	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microgramo
	μM	Microlitro
15	μm	Micromolar
	μmol	Micrómetro
		Micromol

Usos terapéuticos de los compuestos

[0189] Los métodos descritos en la presente pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. "In vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o un humano. En este contexto, los métodos descritos en la presente pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "Ex vivo" significa fuera de un individuo vivo. Ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen los cultivos celulares in vitro y las muestras biológicas, incluyendo las muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ejemplares incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos pueden usarse para una variedad de fines, incluyendo fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse ex vivo para determinar el programa y/o dosificación óptimos de administración de un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ para una indicación, tipo celular, individuo y otros parámetros dados. La información obtenida de tal uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos de tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los que pueden ser adecuados los compuestos se describen a continuación o resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosificación de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Tales propiedades pueden examinarse usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

[0190] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (Ie), fórmula (If), fórmula (Ig), fórmula (Ih), fórmula (Ii), fórmula (Ij), fórmula (Ik), fórmula (Im), fórmula (In), fórmula (Io), fórmula (Ip), fórmula (Iq), fórmula (Ir), fórmula (Is), fórmula (It), fórmula (Iu), fórmula (Iv), fórmula (Iw), fórmula (Ix), fórmula (Iy), fórmula (Iz), fórmula (II), fórmula (IIa), fórmula (IIb), fórmula (IIc), fórmula (IId), fórmula (IIe), fórmula (IIIf), fórmula (IIg), fórmula (IIh), fórmula (IIi), fórmula (IIj), fórmula (IIk), fórmula (IIl), fórmula (IIm), fórmula (IIn), fórmula (IIo), fórmula (IIp), fórmula (IIq), fórmula (IIr), fórmula (IIs), fórmula (IIt), fórmula (IIu), fórmula (IIv), fórmula (IIw), fórmula (IIx), fórmula (IIy), fórmula (IIz), fórmula (III), fórmula (IIIa), fórmula (IIIb), fórmula (IIIc), fórmula (IIId), fórmula (IIIe), fórmula (IIIf), fórmula (IIIg), fórmula (IIIh), fórmula (IIIi), fórmula (IIIj), fórmula (IIIk), fórmula (IIIl), fórmula (IIIm), fórmula (IIIn), fórmula (IIIo), fórmula (IIIp), fórmula (IIIq), fórmula (IIIr), fórmula (IIIs), fórmula (IIIt), fórmula (IIIu), fórmula (IIIv), fórmula (IIIw), fórmula (IIIx), fórmula (IIIy), fórmula (IIIz), fórmula (IV), fórmula (IVa), fórmula (IVb), fórmula (IVc), fórmula (IVd), fórmula (IVe), fórmula (IVf), fórmula (IVg), fórmula (IVh), fórmula (IVi), fórmula (IVj), fórmula (IVk), fórmula (IVl), fórmula (IVm), fórmula (IVn), fórmula (IVo), fórmula (IVp), fórmula (IVq), fórmula (IVr), fórmula (IVs), fórmula (IVt), fórmula (IVu), fórmula (IVv), fórmula (IVw), fórmula (IVx), fórmula (IVy), fórmula (IVz), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (Vb), fórmula (Vc), fórmula (Vd), fórmula (Ve), fórmula (Vf), fórmula (Vg), fórmula (Vh), fórmula (Vi), fórmula (Vj), fórmula (Vk), fórmula (Vl), fórmula (Vm), fórmula (Vn), fórmula (Vo), fórmula (Vp), fórmula (Vq), fórmula (Vr), fórmula (Vs), fórmula (Vt), fórmula (Vu), fórmula (Vv), fórmula (Vw), fórmula (Vx), fórmula (Vy), fórmula (Vz), fórmula (VI), fórmula (VIa), fórmula (VIb), fórmula (VIc), fórmula (VId), fórmula (VIe), fórmula (VIg), fórmula (VIh), fórmula (VIi), fórmula (VIj), fórmula (VIk), fórmula (VIl), fórmula (VIm), fórmula (VIN), fórmula (VIo), fórmula (VIp), fórmula (VIq), fórmula (VIs), fórmula (VIu), fórmula (VIv), fórmula (VIw), fórmula (VIx), fórmula (VIy), fórmula (VIz), fórmula (VII), fórmula (VIIa), fórmula (VIIb), fórmula (VIIc), fórmula (VIId), fórmula (VIIe), fórmula (VIIg), fórmula (VIIh), fórmula (VIIi), fórmula (VIIj), fórmula (VIIk), fórmula (VIIl), fórmula (VIIm), fórmula (VIIn), fórmula (VIIo), fórmula (VIIp), fórmula (VIIq), fórmula (VIIs), fórmula (VIIu), fórmula (VIIv), fórmula (VIIw), fórmula (VIIx), fórmula (VIIy), fórmula (VIIz), fórmula (VIII), fórmula (VIIIa), fórmula (VIIIb), fórmula (VIIIc), fórmula (VIId), fórmula (VIIe), fórmula (VIIg), fórmula (VIIh), fórmula (VIIi), fórmula (VIIj), fórmula (VIIk), fórmula (VIIl), fórmula (VIIm), fórmula (VIIn), fórmula (VIIo), fórmula (VIIp), fórmula (VIIq), fórmula (VIIs), fórmula (VIIu), fórmula (VIIv), fórmula (VIIw), fórmula (VIIx), fórmula (VIIy), fórmula (VIIz), fórmula (IX), fórmula (IXa), fórmula (IXb), fórmula (IXc), fórmula (IXd), fórmula (IXe), fórmula (IXf), fórmula (IXg), fórmula (IXh), fórmula (IXi), fórmula (IXj), fórmula (IXk), fórmula (IXl), fórmula (IXm), fórmula (IXn), fórmula (IXo), fórmula (IXp), fórmula (IXq), fórmula (IXr), fórmula (IXs), fórmula (IXt), fórmula (IXu), fórmula (IXv), fórmula (IXw), fórmula (IXx), fórmula (IXy), fórmula (IXz), fórmula (X), fórmula (Xa), fórmula (Xb), fórmula (Xc), fórmula (Xd), fórmula (Xe), fórmula (Xf), fórmula (Xg), fórmula (Xh), fórmula (Xi), fórmula (Xj), fórmula (Xk), fórmula (Xl), fórmula (Xm), fórmula (Xn), fórmula (Xo), fórmula (Xp), fórmula (Xq), fórmula (Xr), fórmula (Xs), fórmula (Xt), fórmula (Xu), fórmula (Xv), fórmula (Xw), fórmula (Xx), fórmula (Xy), fórmula (Xz), fórmula (XI), fórmula (XIa), fórmula (XIb), fórmula (XIc), fórmula (XIId), fórmula (XIIe), fórmula (XIIf), fórmula (XIg), fórmula (XIh), fórmula (XIi), fórmula (XIj), fórmula (XIk), fórmula (XIl), fórmula (XIm), fórmula (XIn), fórmula (XIo), fórmula (XIp), fórmula (XIq), fórmula (XIs), fórmula (XIu), fórmula (XIV) o fórmula (XV), o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado de los mismos, puede usarse para tratar sujetos que tienen o se sospecha que tienen estados de enfermedad, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente "indicaciones") que responden o se cree que responden a la inhibición de la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para inhibir la actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para inhibir reacciones inmunitarias excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de una célula, como una célula cancerosa, o inhibir la inmunosupresión.

Métodos

[0191] Los compuestos descritos en la presente son útiles como inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$. En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria mediada por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

[0192] En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0193] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y por lo menos un agente terapéutico adicional y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0194] Los compuestos descritos en la presente pueden usarse en terapia.

[0195] En la presente se describe además un compuesto descrito en la presente para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección proporcionada en la presente.

[0196] Los compuestos descritos en la presente son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que es susceptible de tratamiento mediante la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$. Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos descritos en la presente incluyen un tumor sólido, diabetes, una enfermedad inflamatoria, enfermedad de injerto contra huésped, colangitis esclerosante primaria, VIH, una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), hepatitis alcohólica, lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica.

[0197] Por ejemplo, un compuesto descrito en la presente es útil para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente que está mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria mediada por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

[0198] "Administrar" o "administración" se refiere al suministro de uno o más agentes terapéuticos a un paciente. En algunas realizaciones, la administración es una monoterapia en donde un compuesto descrito en la presente es el único ingrediente activo administrado al paciente que necesita terapia. En otra realización, la administración es una coadministración en la que dos o más agentes terapéuticos se administran juntos durante el curso del tratamiento. En algunas realizaciones, pueden coformularse dos o más agentes terapéuticos en una única forma de dosificación o "unidad de dosificación combinada", o formularse por separado y combinarse posteriormente en una unidad de dosificación combinada, como es típicamente el caso para la administración intravenosa o la administración oral en forma de comprimido o cápsula monocapa o bicapa.

[0199] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente se administra a un paciente humano que lo necesita en una cantidad eficaz, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de dicho compuesto. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por dosis. En otras realizaciones, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 100 mg por dosis.

[0200] En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente y por lo menos un agente terapéutico adicional se administra a un paciente humano que lo necesite en una cantidad eficaz de cada agente, independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis de un compuesto o formulación por dosis por compuesto. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en la presente y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg por compuesto por dosis. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en la presente y un compuesto adicional es independientemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por compuesto por dosis. En otras realizaciones, la cantidad eficaz del tratamiento combinado de un compuesto descrito en la presente y un compuesto adicional es, para cada componente, de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 500 mg cada uno por dosis.

[0201] En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto descrito en la presente y/o una combinación de la dosis del compuesto descrito en la presente y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otra realización más, la dosis de un compuesto descrito en la presente y/o la dosis de un agente terapéutico adicional se administra como una dosis de carga de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg por compuesto en el primer día y cada día o en días alternos o semanalmente durante un máximo de un mes seguido de un régimen regular de un compuesto descrito en la presente y/o uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. La dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o semanalmente, para cada componente de un régimen de fármacos de múltiples componentes. Un cuidador cualificado o un médico tratante sabe qué régimen de dosis es mejor para un paciente particular o para unas condiciones de presentación particulares y tomará las decisiones de régimen de tratamiento apropiadas para ese paciente. Por tanto, en otra realización, el cuidador cualificado es capaz de adaptar un régimen de dosis del compuesto descrito en la presente y/o un agente o agentes terapéuticos adicionales como se divulga en la presente para ajustarse a las necesidades particulares del paciente. Por tanto, se entenderá que la cantidad de la dosis de un compuesto descrito en la presente y la cantidad de la dosis de un agente terapéutico adicional realmente administrada serán determinadas habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección o afecciones a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real (por ejemplo, sal o base libre) administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[0202] La coadministración también puede incluir la administración de una dosis de fármacos componentes, por ejemplo, una dosis de uno o más compuestos descritos en la presente y una dosis de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto). Dicha combinación de una dosis de uno o más compuestos descritos en la presente y una dosis de uno o más agentes terapéuticos adicionales puede administrarse simultáneamente o en secuencia (uno tras otro) dentro de un periodo de tiempo razonable de cada administración (por ejemplo, de aproximadamente 1 minuto a 24 horas) dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de cada agente o de la combinación. La coadministración también puede implicar el tratamiento con una combinación fija en la que los agentes del régimen de tratamiento son combinables en una dosificación fija o un medio de dosificación combinado, por ejemplo, sólido, líquido o aerosol. En algunas realizaciones, puede usarse un kit para preparar y/o administrar el fármaco o los componentes del fármaco.

[0203] Por tanto, en la presente también se describe un método para tratar una enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de formulaciones de uno o más compuestos descritos en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyendo, por ejemplo, a través de un kit a un paciente que lo necesite. Se entenderá que un cuidador cualificado administrará o dirigirá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o combinaciones de compuestos de la presente divulgación.

[0204] "Administración intravenosa" es la administración de sustancias directamente en una vena, o "por vía intravenosa". En comparación con otras vías de administración, la vía intravenosa (IV) es una manera más rápida de administrar fluidos y medicamentos por todo el organismo. Una bomba de infusión permite permitir el control preciso del caudal y la cantidad total de medicación administrada. Sin embargo, en los casos en los que un cambio en el caudal no tendría consecuencias graves, o si no se dispone de bombas, a menudo se deja que el goteo fluya simplemente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y usando la pinza para regular la velocidad. Alternativamente, puede usarse un infusor rápido si el paciente requiere un caudal elevado y el dispositivo de acceso IV tiene un diámetro lo suficientemente grande como para acomodarlo. Se trata de un manguito inflable colocado alrededor de la bolsa de fluido para forzar el fluido en el paciente o un dispositivo eléctrico similar que también puede calentar el fluido que se está infundiendo. Cuando un paciente requiere medicación sólo en determinados momentos, se usa la infusión intermitente, que no requiere fluido adicional. Puede usar las mismas técnicas que el goteo intravenoso (bomba o goteo por gravedad), pero después de que se haya administrado la dosis completa de medicación, el tubo se desconecta del dispositivo de acceso IV. Algunos medicamentos también se administran por empuje o bolo IV, lo que significa que se conecta una jeringuilla al dispositivo de acceso IV y se inyecta el medicamento directamente (lentamente, si puede irritar la vena o causar un efecto demasiado rápido). Una vez que el medicamento se ha inyectado en la corriente de fluido del tubo IV, debe haber algún medio de garantizar que llegue del tubo al paciente. Habitualmente, esto se consigue permitiendo que la corriente de fluido fluya normalmente y transporte de este modo el medicamento al torrente sanguíneo; sin embargo, a veces se usa una segunda inyección de fluido, como un "lavado", después de la inyección para empujar el medicamento al torrente sanguíneo más rápidamente. Por tanto, en algunas realizaciones, el compuesto o compuestos o combinaciones de compuestos descritos en la presente pueden administrarse por administración IV solos o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vías orales o parenterales.

[0205] "Administración oral" es una vía de administración en la que una sustancia se toma a través de la boca, e incluye la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y la que se realiza a través del tracto respiratorio, a menos que se haga, por ejemplo, a través de tubos, de modo que el medicamento no esté en contacto directo con ninguna parte de la mucosa oral. La forma típica para la administración oral de agentes terapéuticos incluye el uso de comprimidos o cápsulas. Así, en algunas realizaciones, el compuesto o compuestos o la combinación de compuestos descritos en la presente pueden administrarse por vía oral solos o en combinación con la administración de ciertos componentes del régimen de tratamiento por vía IV o parenteral.

[0206] Los compuestos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. Ejemplos no limitativos de enfermedades o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por integrina $\alpha 4\beta 7$ incluyen, sin limitación, acné, lesión pulmonar inducida por ácido, enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), degeneración macular relacionada con la edad, envejecimiento, hepatitis alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, asma inducida por alérgenos, broncopulmonar alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, alergias, encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de aloinjertos, alopecia, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica, angina de pecho, angioedema, angiofibroma, enfermedad de displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de la membrana basal antiglomerular, enfermedades mediadas por complejo antígeno-anticuerpo, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, estomatitis aftosa, apendicitis, artritis, ascitis, aspergilosis, asma, aterosclerosis, placas ateroscleróticas, dermatitis atópica, tiroiditis atrófica, enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica autoinmune (pancitopenia inmune, hemoglobinuria paroxística nocturna), polendocrinopatías autoinmunes, trombocitopenia autoinmune (púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunomediada), hepatitis autoinmune, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, dolor de espalda, infección por *Bacillus anthracis*, enfermedad de Bechet, inflamación inducida por picadura de abeja, síndrome de Behçet, parálisis de Bell, beriliosis,

síndrome de Blau, dolor óseo, bronquiolitis, asma penfigoide bulloso (BP), quemaduras, bursitis, hipertrofia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, enfermedad de Castleman, trastornos catabólicos, cataratas, enfermedad celíaca, aneurisma cerebral, inflamación inducida por irritantes químicos, coriorretinitis, dermatosis neutrofilica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (síndrome CANDLE), insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica de la premadurez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pancreatitis crónica, prostatitis crónica, osteomielitis multifocal recurrente crónica, alopecia cicatricial, colitis, síndrome de dolor regional complejo, complicaciones de trasplante de órganos, conjuntivitis, enfermedad del tejido conjuntivo, dermatitis de contacto, neovascularización de injerto corneal, úlcera corneal, enfermedad Crohn, síndromes periódicos asociados a criopirina, lupus eritematoso cutáneo (CLE), criptococosis, fibrosis quística, deficiencia del antagonista del receptor de interleucina 1 (DIRA), dermatitis, dermatitis endotoxemia, dermatomiositis, edema macular diabético, diverticulitis, eczema, encefalitis, endometriosis, endotoxemia, neumonías eosinofílicas, epicondilitis, epidermólisis bullosa, eritema multiforme, eritroblastopenia, esofagitis, polineuropatía amiloidótica familiar, urticaria catarral familiar, fiebre mediterránea familiar, retraso del crecimiento fetal, fibromialgia, enfermedad de Crohn fistulizante, alergias alimentarias, arteritis de células gigantes, glaucoma, glioblastoma, enfermedad glomerular, nefritis glomerular, glomerulonefritis, enteropatía sensible al gluten, gota, artritis gotosa, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), hepatitis granulomatosa, enfermedad de Graves, lesiones del cartílago de crecimiento, síndrome de Guillain-Barré. enfermedades intestinales, pérdida del cabello, tiroiditis de Hashimoto, traumatismo craneal, cefalea, pérdida de audición, cardiopatía, hemangioma, anemia hemolítica, articulaciones hemofílicas, púrpura de Henoch-Scholein, hepatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, trastornos hereditarios del tejido conjuntivo, herpes zóster y simple, hidradenitis supurativa (HS), prótesis de cadera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Huntington, enfermedad de la membrana hialina, respuesta inflamatoria hiperactiva, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, síndrome hipereosinofílico (HES), hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), neumonitis por hipersensibilidad, formación ósea hipertrófica, anemias hipoplásicas y otras anemias, anemia hipoplásica, ictiosis, polineuropatía desmielinizante idiopática, miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías por inmunoglobulinas, nefritis por complejos inmunitarios, púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), incontinencia pigmenti (IP, síndrome de Bloch-Siemens), mononucleosis infecciosa, enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades víricas como el SIDA (infección por VIH), hepatitis A, B, C, D y E, herpes; inflamación, inflamación del SNC, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio inferior, incluyendo la bronquitis o las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio superior, incluyendo la nariz y los senos paranasales, como la rinitis o la sinusitis, enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, evento isquémico inflamatorio, como ictus o parada cardíaca, enfermedad pulmonar inflamatoria, miopatía inflamatoria, como la miocarditis, enfermedad hepática inflamatoria, neuropatía inflamatoria, dolor inflamatorio, inflamación inducida por picaduras de insectos, cistitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, iritis, inflamación inducida por irritantes, isquemia/reperfusión, sustitución de articulaciones, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, queratitis, lesión renal provocada por infecciones parasitarias, rechazo de trasplante renal, leptospirosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, liquen escleroso (LS), síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Loeffler, lupus, nefritis lúpica, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan (MFS), síndrome de activación de mastocitos, mastocitosis, meningitis, meningioma, mesotelioma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Muckle-Wells (urticaria sordera amiloidosis), mucositis, síndrome de lesión multiorgánica, esclerosis múltiple, atrofia muscular, distrofia muscular, miastenia gravis (MG), síndrome mielodisplásico, miocarditis, miositis, sinusitis nasal, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), glaucoma neovascular, síndrome nefrótico, neuritis, enfermedades neuropatológicas, asma no inducida por alérgenos, obesidad, alergia ocular, neuritis óptica, rechazo de trasplante de órganos, síndrome de Osier-Weber, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteonecrosis, osteoporosis, osteoartritis, otitis, paquioniquia congénita, enfermedad de Paget, enfermedad ósea de Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, reumatología pediátrica, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo, pénfigo vulgar (PV), penfigoide bulloso (BP), pericarditis, fiebre periódica, periodontitis, endometriosis peritoneal, anemia perniciosa (enfermedad de Addison), tosferina, PFAPA (fiebre periódica faringitis aftosa y adenopatía cervical), faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), inflamación inducida por irritantes vegetales, infección por pneumocystis, neumonía, neumonitis, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite de urushiol, poliartritis nodosa, policondritis, poliquistosis renal, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, polimiositis, pouchitis, lesión por reperfusión y rechazo de trasplantes, cirrosis biliar primaria, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria (PSC), proctitis, psoriasis, psoriasis vulgar, artritis psoriásica, epidermis psoriásica, enfermedades por estrés psicosocial, enfermedad pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, pioderma gangrenoso, granuloma piógeno fibroplasias retrolentales, artritis estéril piógena, síndrome de Raynaud, enfermedad de Reiter, artritis reactiva, enfermedad renal, rechazo del injerto renal, lesión por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad retiniana, fibroplasia retrolental, síndrome de Reynaud, carditis reumática, enfermedades reumáticas, fiebre reumática, artritis reumatoide, rinitis, rinitis psoriásica, rosácea, sarcoidosis, síndrome de Schnitzler, escleritis, esclerosis, esclerodermia, escoliosis, seborrea, sepsis, shock séptico, dolor intenso, síndrome de Sézary, anemia de células falciformes, enfermedad inducida por sílice (Silicosis), síndrome de Sjogren, enfermedades cutáneas, irritación cutánea, erupción cutánea, sensibilización cutánea (dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto), apnea del sueño, lesión medular, estenosis espinal, espondiloartropatías, lesiones deportivas, esguinces y distensiones, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), ataque cerebral, hemorragia subaracnoidea, quemadura solar, inflamación sinovial, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lupus eritematoso sistémico, mastocitosis sistémica (SMCD), vasculitis sistémica, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, arteritis temporal, tendinitis, tenosinovitis,

trombocitopenia, tiroiditis, tiroiditis, trasplante de tejidos, toxoplasmosis, tracoma, rechazo de trasplantes, traumatismo craneoencefálico, tuberculosis, nefritis tubulointersticial, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2, colitis ulcerosa, urticaria, fibromas uterinos, uveítis, uveorretinitis, reestenosis vascular, vasculitis, vasculitis (NHLBI), vitíligo, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Whipple.

[0207] Los métodos descritos en la presente pueden ser para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, por lo menos en parte, por integrina $\alpha 4\beta 7$. Los métodos pueden incluir identificar un mamífero que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, por lo menos en parte, por integrina $\alpha 4\beta 7$, y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en la presente eficaz para mejorar (es decir, disminuir la gravedad de) el síntoma.

[0208] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es una enfermedad inflamatoria o un choque endotoxínico inducido por LPS. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En realizaciones particulares, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia gravis, artritis reumatoide (RA), encefalomiелitis aguda diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (MS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), espondilitis anquilosante, gota aguda y espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil o artritis psoriásica. En otras realizaciones, la enfermedad es una inflamación. En otras realizaciones más, la enfermedad consiste en reacciones inmunitarias excesivas o destructivas, como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lupus.

[0209] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El término "enfermedad inflamatoria intestinal" o "IBD", como se usa en la presente, es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, las formas más comunes de la cual son la colitis ulcerosa y la enfermedad Crohn. Otras formas de IBD que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos actualmente divulgados incluyen colitis por desviación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluyendo colitis colagenosa y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behçet, CD gastroduodenal, yeyunoileítis, ileítis, ileocolitis, colitis por Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras de estómago, diverticulitis, pouchitis, proctitis y diarrea crónica.

[0210] El tratamiento o la prevención de la IBD también incluye el alivio o la reducción de uno o más síntomas de la IBD. Como se usa en la presente, el término "síntomas de IBD" se refiere a síntomas detectados como dolor abdominal, diarrea, hemorragia rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito y otras complicaciones más graves, como deshidratación, anemia y desnutrición. Una serie de tales síntomas son objeto de análisis cuantitativos (por ejemplo, pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente mediante un análisis de sangre (por ejemplo, anemia) o una prueba que detecta la presencia de sangre (por ejemplo, hemorragia rectal). El término "en donde se reducen dichos síntomas" se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, incluyendo pero no limitado a un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (por ejemplo, la tasa de aumento de peso). El diagnóstico se determina típicamente mediante la observación endoscópica de la mucosa y el examen patológico de los especímenes de biopsia endoscópica.

[0211] La evolución de la IBD es variable y a menudo se asocia a periodos intermitentes de remisión y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito varios métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la IBD, así como la respuesta al tratamiento en sujetos con IBD. El tratamiento de acuerdo con los presentes métodos es generalmente aplicable a un sujeto con IBD de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

[0212] En algunos ejemplos, la enfermedad o afección que se va a tratar mediante la administración de un compuesto de la composición descrita en la presente incluye gota aguda y espondilitis anquilosante, trastornos alérgicos, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, aterosclerosis, infecciones bacterianas, dolor por cáncer de huesos y dolor por endometriosis, melanoma resistente a BRAF, glioma de tronco cerebral o adenomas hipofisarios, quemaduras, bursitis, cáncer de la región anal, cáncer del sistema endocrino, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales y carcinoma de pelvis renal), cáncer de pene, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cánceres de la sangre como la leucemia mieloide aguda, cáncer de lengua, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de pelvis renal, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva, leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, dolor crónico, síndrome de Bartter clásico, conjuntivitis catarral común, cardiopatía coronaria, melanoma cutáneo o intraocular, dermatitis, dismenorrea, eczema, endometriosis, poliposis adenomatosa familiar, fibromialgia, infecciones fúngicas, gota, tumores ginecológicos, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, cefalea, artropatía hemofílica, enfermedad de Parkinson, SIDA, herpes zóster, enfermedad de Hodgkin, Huntington, síndrome de hiperprostaglandina E, gripe, iritis, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis

reumatoide juvenil, lumbalgia y dolor de cuello, linfomas linfocíticos, trastornos miofasciales, miositis, neuralgia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos neuroinflamatorios, dolor neuropático, carcinoma de vulva, enfermedad de Parkinson, enfermedad maligna pediátrica, fibrosis pulmonar cáncer rectal, rinitis, sarcoidosis, sarcomas de tejidos blandos, escleritis, cáncer de piel, tumores sólidos de la infancia, tumores del eje

5 espinal, esguinces y distensiones, cáncer de estómago, atauqe cerebral, síndromes de dolor musculoesquelético subagudo y crónico como la bursitis, intervenciones quirúrgicas u odontológicas, síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas, sinovitis, dolor de muelas, úlceras, cáncer uterino, sarcomas uterinos, uveítis, vasculitis, infecciones víricas, infecciones víricas (por ejemplo, gripe) y curación de heridas.

10 [0213] Criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa pueden encontrarse en, por ejemplo, Truelove et al. (1955) Br Med J 2:1041-1048). Usando estos criterios, la actividad de la enfermedad puede caracterizarse en un sujeto que tiene IBD como actividad leve de la enfermedad o actividad grave de la enfermedad. Los sujetos que no cumplen todos los criterios de actividad grave de la enfermedad y que superan los criterios de actividad leve de la enfermedad se clasifican como sujetos con actividad moderada de la enfermedad.

15 [0214] Los métodos de tratamiento descritos en la presente también pueden aplicarse en cualquier momento del curso de la enfermedad. Por ejemplo, los métodos se aplican a un sujeto que tiene IBD durante un periodo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). En tales realizaciones, los presentes métodos proporcionan beneficios al prolongar el periodo de tiempo de remisión (por ejemplo, prolongando el periodo de enfermedad inactiva) o al prevenir, reducir o retrasar la aparición de la enfermedad activa. Alternativamente, los métodos pueden aplicarse a un sujeto que tiene IBD durante un periodo de enfermedad activa. Tales métodos proporcionan beneficios al reducir la duración del periodo de enfermedad activa, reducir o mejorar uno o más síntomas de la IBD o tratar la IBD.

20

25 [0215] En la práctica clínica se han descrito medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la IBD, entre las que se incluyen, por ejemplo, las siguientes: control de los síntomas; cierre de la fistula; extensión de la terapia con corticosteroides requerida; y, mejora de la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) puede evaluarse usando el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), que se usa ampliamente en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida de un sujeto con IBD. (Véase Guyatt et al. (1989) Gastroenterology 96:804-810). En algunos ejemplos, la enfermedad o afección es una lesión, enfermedad o afección hepática inmunomediada.

30

[0216] Por ejemplo, la enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede ser la hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia e insuficiencia hepática que se desarrolla en sujetos con abuso crónico y activo de alcohol. (Véase Akriviadis E. et. al, Ann Gastroenterol. abril-junio de 2016; 29(2): 236-237). La hepatitis alcohólica puede provocar cirrosis y fibrosis de las células hepáticas. Para tratar la hepatitis alcohólica pueden usarse glucocorticoides, (por ejemplo, prednisolona) e inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, pentoxifilina). Los compuestos de la presente pueden usarse como tratamientos independientes o en combinación con los tratamientos actuales de la hepatitis alcohólica.

35

40 [0217] En la presente se describen además métodos para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente.

45 [0218] En algunos ejemplos, la enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ es el lupus eritematoso sistémico (SLE), la nefritis lúpica, los trastornos relacionados con el lupus u otros trastornos autoinmunes o un síntoma del SLE. Los síntomas del lupus eritematoso sistémico incluyen dolor articular, hinchazón de las articulaciones, artritis, fatiga, caída del cabello, llagas en la boca, inflamación de los ganglios linfáticos, sensibilidad a la luz solar, erupciones cutáneas, dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones,

50 problemas de visión, cambios de personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmos cardíacos anormales, tos con sangre y dificultad para respirar, coloración irregular de la piel y fenómeno de Raynaud.

Terapia combinada

55 [0219] En la presente también se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos o terapia adicionales.

[0220] Por tanto, un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$ y/o enfermedades o síntomas que copresentan o son exacerbados o desencadenados por las enfermedades o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$, por ejemplo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, puede comprender administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente opcionalmente en combinación con un agente adicional (por ejemplo, un segundo, tercero, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar enfermedades o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por $\alpha 4\beta 7$, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda incidente o que esté copresente con enfermedades

60

65

o afecciones mediadas, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$. El tratamiento con el segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto descrito en la presente. Un compuesto descrito en la presente puede combinarse con otro agente activo en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen, entre otros, los agentes terapéuticos proporcionados en la presente, o una combinación que comprenda por lo menos un agente terapéutico proporcionado en la presente.

[0221] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un agente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que pueden usarse en combinación con los compuestos descritos en la presente, incluyen moduladores de alfa-fetoproteína; antagonista del receptor de adenosina A3; ligandos de adrenomedulina; inhibidores del gen AKT1; antibióticos; antifúngicos; inhibidores de ASK1; inhibidores de ATPasa; antagonistas del adrenoceptor beta; inhibidores de BTK; inhibidores de calcineurina; moduladores del metabolismo de carbohidratos; inhibidores de catepsina S; antagonistas de la quimiocina CCR9; moduladores de CD233; moduladores de CD29; antagonistas de CD3; inhibidores del ligando CD40; antagonistas del receptor del ligando CD40; inhibidores del ligando de quimiocinas CXC; inhibidores del gen CHST15; moduladores del colágeno; antagonistas de CSF-1; moduladores de la quimiocina CX3CR1; ecobióticos; inhibidores del ligando de la eotaxina; agonistas del receptor prostanoide EP4; moduladores de la ATP sintasa F1F0; agonistas o moduladores del receptor X farnesoide (FXR y NR1H4); trasplante de microbiota fecal (FMT); inhibidores del ligando fractalquina; antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres; inhibidores del factor de transcripción GATA 3; agonistas del péptido 2 similar al glucagón; agonistas de glucocorticoides; moduladores del receptor de glucocorticoides; agonistas del receptor de guanilato ciclasa; inhibidores de la tirosina quinasa JAK; inhibidores de la prolil hidroxilasa HIF; inhibidores de la histona desacetilasa; moduladores del antígeno HLA de clase II; estimulador del factor 1 inducible por hipoxia; inhibidores del gen ICAM1; moduladores del ligando beta de la IL-1; antagonistas de IL-12; antagonistas de IL-13; antagonistas de IL-18; agonistas de IL-22; antagonistas de IL-23; inhibidores de IL-23A; antagonistas de IL-6; antagonistas del receptor de IL-7; antagonistas del receptor de IL-8; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1; antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7; antagonistas de la integrina; inhibidores del ligando de la interleucina; antagonistas del receptor 17A de la interleucina; ligandos de la interleucina-1 beta; inhibidores del receptor 2 similar a la interleucina 1; moduladores del receptor de IL-6; inhibidores de la tirosina quinasa JAK; inhibidores de la tirosina quinasa Jak1; inhibidores de la tirosina quinasa Jak3; estimuladores de la lactoferrina; moduladores de la proteína 2 similar a LanC; inhibidores de la elastasa leucocitaria; inhibidores de la proteinasa-3 leucocitaria; inhibidores de MAdCAM; antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH-1); agonistas de la melanocortina; inhibidores de la metaloproteasa-9; agentes terapéuticos dirigidos al microbioma; agonistas del receptor C del péptido natriurético; ligandos de la neuregulina 4; inhibidores del NLPR3; antagonistas del receptor NK activador del NKG2 D; inhibidores del factor nuclear kappa B; antagonistas del receptor opioide; inhibidores del ligando OX40; inhibidores de la oxidorreductasa; moduladores del purinoceptor P2X7; Inhibidores de PDE 4; Inhibidores del homólogo 1 de Pellino; Agonistas de PPAR alfa/delta; Agonistas de PPAR gamma; Inhibidores de la proteína fimH; Inhibidores del ligando-1 de la glicoproteína P-selectina; Inhibidores del receptor de Ret tirosina quinasa; inhibidores de la quinasa RIP-1; inhibidores de la quinasa RIP-2; inhibidores de la ARN polimerasa; estimuladores de la esfingosina 1 fosfatasa 1; agonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato; agonistas del receptor-5 de la esfingosina-1-fosfato; antagonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato; moduladores del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato; inhibidores del antígeno-1 de las células madre; moduladores de la superóxido dismutasa; inhibidores de SYK; inhibidor de la transglutaminasa tisular; antagonistas de TLR-3; antagonistas de TLR-4; inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8); agonistas de TLR-9; inhibidores del ligando del TNF alfa; inhibidores del ligando de TNF; moduladores del ligando del TNF alfa; antagonistas del TNF; inhibidores del TPL-2; moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14; inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral 15; inhibidores de la tirosina quinasa Tyk2; antagonistas del receptor IL-1 de tipo I; agonistas vanilloides VR1; e inhibidores de la zonulina, y combinaciones de los mismos.

[0222] Los antagonistas del receptor A3 de la adenosina incluyen el PBF-677.

[0223] Los ligandos de la adrenomedulina incluyen la adrenomedulina.

[0224] Los antibióticos incluyen ciprofloxacina, claritromicina, metronidazol, vancomicina, rifamicina, rifaximina y tosufloxacina.

[0225] Los inhibidores de ASK1 incluyen GS-4997.

[0226] Los moduladores de la alfafetoproteína incluyen el ACT-101.

[0227] Los inhibidores anti-CD28 incluyen JNJ-3133 y abatacept.

[0228] Los antagonistas de los adrenoceptores beta incluyen el NM-001.

[0229] Los inhibidores de BTK incluyen GS-4059.

ES 2 987 796 T3

- [0230] Los inhibidores de la calcineurina incluyen el tacrolimus y la ciclosporina.
- [0231] Los moduladores del metabolismo de los carbohidratos incluyen el ASD-003.
- 5 [0232] Los inhibidores de la catepsina S incluyen el VBY-129.
- [0233] Los antagonistas de la quimiocina CCR9 incluyen el CCX-507.
- [0234] Los moduladores de CD233 incluyen GSK-2831781.
- 10 [0235] Los moduladores de CD29 incluyen PF-06687234.
- [0236] Los antagonistas de CD3 incluyen NI-0401.
- 15 [0237] Los antagonistas de CD4 incluyen IT-1208.
- [0238] Los inhibidores del ligando CD40 incluyen el SAR-441344 y el letolizumab.
- [0239] Los inhibidores del gen CD40 incluyen el NJA-730.
- 20 [0240] Los antagonistas del receptor del ligando CD40 incluyen FFP-104, BI-655064.
- [0241] La proteína inmunoglobulina de unión a chaperonina incluye IRL-201805.
- 25 [0242] Los inhibidores del ligando de las quimiocinas CXC incluyen el LY-3041658.
- [0243] Los inhibidores del gen CHST15 incluyen el STNM-01.
- [0244] Los moduladores del colágeno incluyen el ECCS-50 (DCCT-10).
- 30 [0245] Los inhibidores de la proteína quinasa COT incluyen GS-4875.
- [0246] Los antagonistas de CSF-1 incluyen JNJ-40346527 (PRV-6527) y SNDX-6352.
- 35 [0247] Los moduladores de la quimiocina CX3CR1 incluyen E-6130.
- [0248] Los ecobióticos incluyen SER-287.
- [0249] Los inhibidores del ligando de la eotaxina incluyen el bertilimumab.
- 40 [0250] Los agonistas de los receptores prostanoideos de EP4 incluyen el KAG-308.
- [0251] Los moduladores de la ATP sintasa F1F0 incluyen LYC-30937 EC.
- 45 [0252] Los inhibidores del ligando de la fractalquina incluyen el quetmolimab (E-6011).
- [0253] Los antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres incluyen GLPG-0974.
- [0254] Los inhibidores del factor de transcripción GATA 3 incluyen el SB-012.
- 50 [0255] Los agonistas del péptido 2 similar al glucagón incluyen la teduglutida y la apraglutida.
- [0256] Los agonistas de los receptores de glucocorticoides incluyen la budesonida, el dipropionato de beclometasona y el fosfato sódico de dexametasona.
- 55 [0257] Los moduladores de los receptores de glucocorticoides/inhibidores del ligando del TNF incluyen ABBV-3373.
- [0258] Los agonistas del receptor de la guanilato ciclasa incluyen la dolcanatida.
- 60 [0259] Los inhibidores de la prolil hidroxilasa HIF incluyen DS-1093 y AKB-4924.
- [0260] Los inhibidores de la prolil hidroxilasa-2 del HIF/estimuladores del factor-1 inducible por hipoxia incluyen el GB-004.
- 65 [0261] Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen el givinostat.

ES 2 987 796 T3

- [0262] Los inhibidores de la histona deacetilasa-6 incluyen el CKD-506.
- 5 [0263] Los moduladores de antígenos HLA de clase II incluyen moduladores de proteínas HLA de clase II.
- [0264] Los inhibidores del gen ICAM1 incluyen el alicaforsen.
- [0265] Los antagonistas de la IL-12 incluyen el ustekinumab (IL12/IL23).
- 10 [0266] Los antagonistas de IL-13 incluyen el tralokinumab.
- [0267] Los antagonistas de IL-18 incluyen el GSK-1070806
- [0268] Los agonistas de la IL-22 incluyen el RG-7880.
- 15 [0269] Los antagonistas de IL-23 incluyen tildrakizumab, risankizumab (BI-655066), mirikizumab (LY-3074828), brazikumab (AMG-139) y PTG-200.
- [0270] Los inhibidores de IL-23A incluyen el guselkumab.
- 20 [0271] Los antagonistas de IL-6 incluyen el olokizumab.
- [0272] Los antagonistas de los receptores de IL-7 incluyen el OSE-127.
- 25 [0273] Los antagonistas de los receptores de IL-8 incluyen el clotrimazol.
- [0274] Los antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1 incluyen el natalizumab.
- [0275] Los antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen etrolizumab (a4b7/aEb7), vedolizumab, carotegast metilo, TRK-170 (a4b7/a4b1), PN-10943 y PTG-100.
- 30 [0276] Los antagonistas de la integrina incluyen el E-6007.
- [0277] Los inhibidores del ligando de interleucina incluyen el bimekizumab (IL-17A/IL-17F).
- 35 [0278] Los antagonistas del receptor 17A de la interleucina incluyen el brodalumab.
- [0279] Los ligandos de la interleucina-1 beta incluyen la K(D)PT.
- 40 [0280] Los inhibidores del receptor 2 similar a la interleucina 1 incluyen el BI-655130.
- [0281] Los moduladores del receptor de IL-6 incluyen el olamkicept.
- [0282] Los inhibidores de la tirosina quinasa JAK incluyen tofacitinib (1/3), peficitinib (1/3), TD-3504 y TD-1473. Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak1 incluyen un compuesto divulgado en la WO2008/109943. Los ejemplos de otros inhibidores de JAK incluyen, entre otros, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110, lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), NS-018, pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (antes tasocitinib), XL019, upadacitinib (ABT-494), filgotinib, GLPG-0555, SHR-0302 y brepocitinib (PF-06700841) (JAK1/Tyk2).
- 50 [0283] Los inhibidores de la tirosina quinasa Jak3 incluyen PF-06651600.
- [0284] Los estimuladores de la lactoferrina incluyen la lactoferrina humana recombinante (VEN-100).
- 55 [0285] Los moduladores de la proteína 2 similar a LanC incluyen BT-11.
- [0286] Los inhibidores de la elastasa leucocitaria/inhibidores de la proteinasa 3 leucocitaria incluyen el tiprelestat.
- [0287] Los inhibidores de la MAdCAM incluyen el SHP-647 (PF-547659).
- 60 [0288] Los antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH-1) incluyen el CSTI-100.
- [0289] Los agonistas del receptor MC1 de la melanocortina incluyen el ASP-3291 y el PL-8177.
- 65 [0290] Los inhibidores de la metaloproteasa-9 incluyen el GS-5745.

- [0291] El modulador del microbioma incluye ABI-M201.
- 5 [0292] Los agonistas del receptor C del péptido natriurético incluyen la plecanatida.
- [0293] Los ligandos de la Neuregulina-4 incluyen NRG-4.
- [0294] Los antagonistas de los receptores NK activadores de NKG2 D incluyen JNJ-4500.
- 10 [0295] Los inhibidores de NLPR3 incluyen dapansutrile, BMS-986299, SB-414, MCC-950, IFM-514, JT-194, PELA-167 y NBC-6.
- [0296] Los agonistas o moduladores del receptor X farnesoide (FXR y NR1H4) incluyen AGN-242266, cilofexor trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obetichólico, TERN-101 y tropifexor.
- 15 [0297] Los inhibidores del factor nuclear kappa B incluyen Thetanix.
- [0298] Los antagonistas de los receptores opioides incluyen la naltrexona y el IRT-103.
- 20 [0299] Los inhibidores del ligando OX40 incluyen el KHK-4083.
- [0300] Los inhibidores de la oxidorreductasa incluyen la olsalazina.
- 25 [0301] Los inhibidores del homólogo 1 de Pellino incluyen el BBT-401.
- [0302] Los moduladores de los purinoceptores de P2X7 incluyen el SGM-1019.
- [0303] Los inhibidores de PDE 4 incluyen el apremilast.
- 30 [0304] Los agonistas de PPAR alfa/delta incluyen el elafibranor (GFT-1007).
- [0305] Los agonistas de PPAR gamma incluyen GED-0507-34-Levo.
- 35 [0306] Los inhibidores de la proteína fimH incluyen el sibofimloc (EB-8018).
- [0307] Los inhibidores del ligando-1 de la glicoproteína P-selectina incluyen SEL-K2, AbGn-168H y neihulizumab.
- [0308] Los inhibidores de los receptores de tirosina quinasa Ret incluyen GSK-3179106.
- 40 [0309] Los inhibidores de la quinasa RIP-1 incluyen el GSK-2982772.
- [0310] Los inhibidores de la quinasa RIP-2 incluyen el GSK-2983559.
- 45 [0311] Los estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1 incluyen el etrasimod.
- [0312] Los agonistas del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato incluyen el ozanimod, el mocravimod (KRP-203) y el BMS-986166.
- 50 [0313] Los agonistas del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato y del receptor 5 de la esfingosina-1-fosfato incluyen el ozanimod.
- [0314] Los antagonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato incluyen el amiselimod (MT-1303).
- 55 [0315] Los moduladores del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato incluyen el OPL-002.
- [0316] Los inhibidores del antígeno-1 de células madre incluyen Ampion (DMI-9523).
- [0317] Los moduladores de la superóxido dismutasa incluyen la midismasa.
- 60 [0318] Los inhibidores de Syk incluyen el GS-9876.
- [0319] El inhibidor de la transglutaminasa tisular incluye el zampilimab.
- 65 [0320] Los antagonistas de TLR-3 incluyen el PRV-300.

- [0321] Los antagonistas de TLR-4 incluyen JKB-122.
- [0322] Los inhibidores del receptor tipo Toll 8 (TLR8) incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, VTX-1463 y VTX-763.
- [0323] Los agonistas de TLR-9 incluyen cobitolimod, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601 y PUL-042.
- [0324] Los inhibidores del ligando de TNF alfa incluyen adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, golimumab, DLX-105, Debio-0512, HMPL-004, CYT-020-TNFQb, Hemay-007 y V-565.
- [0325] Los antagonistas del TNF incluyen AVX-470, tulinercept y etanercept.
- [0326] Los inhibidores de TPL-2 incluyen GS-4875.
- [0327] Los moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14 incluyen AEVI-002.
- [0328] Los inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral 15 incluyen PF-06480605.
- [0329] Los inhibidores de la tirosina quinasa Tyk2 incluyen PF-06826647, y BMS-986165.
- [0330] El antagonista del receptor TrkA incluye el SNA-125.
- [0331] Los antagonistas del receptor de IL-1 de tipo I incluyen la anakinra.
- [0332] Los inhibidores de la zonulina incluyen el acetato de larazotida.
- [0333] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.
- [0334] Los ejemplos de AINE incluyen, entre otros, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINE también incluyen los inhibidores específicos de la COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una IC₅₀ que es por lo menos 50 veces inferior a la IC₅₀ para la COX-1), como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.
- [0335] En una realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, el ácido acetilsalicílico o aspirina, el salicilato sódico y los salicilatos de colina y magnesio.
- [0336] El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.
- [0337] En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro, como el tiomalato sódico de oro o la auranofina.
- [0338] En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como el metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, como la leflunomida.
- [0339] En algunas realizaciones, el compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.
- [0340] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un inmunosupresor. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetilo.
- [0341] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con una clase de agente para el tratamiento de la IBD. Ejemplos de clases de agentes para el tratamiento de la IBD que pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen inhibidores de ASK1, antagonistas de adrenoceptores beta, inhibidores de BTK, inhibidores de betaglucuronidasa, moduladores de receptores de bradiquinina, inhibidores de calcineurina, inhibidores de los canales de calcio,

5 inhibidores de catepsina S, antagonistas de quimioquinas CCR3, antagonistas del receptor del ligando CD40, inhibidores del ligando de las quimiocinas CXC, inhibidores del gen CHST15, moduladores del colágeno, antagonistas del CSF-1, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores del citocromo P450 3A4, inhibidores del ligando de la eotaxina, agonistas del receptor prostanoide EP4, agonistas del receptor de la eritropoyetina, inhibidores del ligando de la fractalquina, antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres, inhibidores del factor de transcripción GATA 3, agonistas del péptido 2 similar al glucagón, agonistas de los glucocorticoides, agonistas del receptor de la guanilato ciclasa, inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores de antígenos HLA de clase II, antagonistas de IL-12, antagonistas de IL-13, antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-6, moduladores del receptor de IL-6, moduladores del receptor de la interleucina-7, antagonistas de IL-7, antagonistas de IL-8, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-1, antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7, antagonistas de la integrina alfa-E, antagonistas de la integrina, antagonistas de la integrina beta-7, inhibidores del ligando de la interleucina, ligando de la interleucina-2, antagonistas del receptor 17A de la interleucina, ligandos de la interleucina-1 beta, moduladores del ligando de la interleucina-1 beta, inhibidores de la IRAK4, inhibidores de la tirosina quinasa JAK, inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, moduladores de la proteína 2 similar a la LanC, moduladores de la lipoxigenasa, inhibidores de la MAdCAM, inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, agonistas de la melanocortina, inhibidores de la metaloproteasa-9, agonistas del receptor C de péptidos natriuréticos, ligandos de la neuregulina-4, antagonistas del receptor NK activador de NKG2D, antagonistas del receptor opioide, antagonistas del receptor opioide delta, inhibidores de la oxidorreductasa, agonistas del purinoceptor P2X7, inhibidores de PDE 4, moduladores del péptido estimulante de la fagocitosis, inhibidores de los canales de potasio, agonistas del PPAR alfa, agonistas del PPAR delta, agonistas del PPAR gamma, inhibidores de la proteína fimH, inhibidores del ligando-1 de la glicoproteína P-selectina, inhibidores de la ARN polimerasa, estimuladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1, moduladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa, agonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, antagonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, moduladores del receptor-5 de la esfingosina-1-fosfato, inhibidores del gen STAT3, inhibidores del antígeno-1 de células madre, moduladores de la superóxido dismutasa, estimuladores de la superóxido dismutasa, inhibidores de la SYK, inhibidores del ligando del TGF beta 1, agonistas de la timulina, antagonistas del TLR, agonistas del TLR, inhibidores del ligando del TNF alfa, antagonistas del TNF, moduladores del ligando del factor de necrosis tumoral 14, moduladores del receptor del TNF de tipo II, inhibidores del Tpl 2 e inhibidores de la zonulina.

30 [0342] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la IBD. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la IBD que pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o análogo deuterado del mismo, incluyen los proporcionados en la presente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y ABX-464, adalimumab; alicaforsen, ALLO-ASC-CD, AMG-966, anakinra, apremilast; Alequel; AMG-139; amiselimod, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, balsalazida; dipropionato de beclometasona; BI-655130, BMS-986184; budesonida; CEQ-508; certolizumab; ChAdOx2-HAV, fosfato sódico de dexametasona, DNVX-078, etanercept; cibinetida; Clostridium butyricum; ETX-201, golimumab; GS-4997, GS-9876, GS-4875, GS-4059, infliximab; mesalazina, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, JNJ-4447, naltrexona; natalizumab; neihulizumab, olsalazina; PH-46-A, propionil-L-carnitina; PTG-100; remestemcel-L; tacrolimus; teduglutida; tofacitinib; ASP-1002; ustekinumab; vedolizumab; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; Thetanix; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-annexina V-128; bertilimumab; DLX-105; dolcanatida; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; iberogast; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; acetato de larazotida; LY-3074828, midismase; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; prednisolona; QBECO; RBX-2660, RG-7835; JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; zucapsaicina; ABT-494; Ampion; BI-655066; carotegast metilo; cobitolimod; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02, ozanimod; peficitinib; quetmolumab (E-6011); RHB-104; rifaximina; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; vidofludimus; y AZD-058.

50 [0343] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Ejemplos de agentes para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped que pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen los proporcionados en la presente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y [18F]F-AraG, AM-01, estimulador de alfa 1 antitripsina: AAT-IV y CSL-964; Alloctra, efavaleukina alfa (AMG-592), trióxido de arsénico, ATIR-101, belatacept, belimumab, modulador de beta lactamasa: ribaxamasa, bortezomib, brentuximab vedotin, brimonidina, tartrato de brimonidina, cannabidiol, ciclosporina, CYP-001, um, dilanubicel, dornasa alfa, DSM-9843, ecilizumab, EDP-1066, everolimus, Furestem, GL-101, ibrutinib, IMSUT-CORD, IRX-4204, itolizumab, KD-025, MaaT-013, milatuzumab, mizoribina, micofenolato mofetilo, MSCTC-0010, nalotimagene carmaleucel, MET-2, nilotinib, narsoplimab (OMS-721), pacritinib, PF-05285401, ProTmune, QPI-1002, remestemcel-L, RGI-2001, saratín, SCM-CGH, sirolimus, T-allo10, telmisartán, TOP-1288, TZ-101, voclosporina; antagonista de la quimiocina CCR5: leronlimab (PRO-140); antagonista del receptor del ligando CD40: iscalimab; inhibidor del subcomponente C1s del complemento: CE-1145, sutimlimab, Cinryze, BIVV-009; Inhibidor del antígeno de linfocitos B CD20: obinutuzumab, rituximab; estimulador del gen CASP9: rivogenlecleucel; antagonista CD3 o inhibidor CD7: T-Guard; inhibidor del factor C5a del complemento: olendalizumab; inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV: begelomab; inhibidor de la tirosina quinasa JAK1/2: ruxolitinib; inhibidor de la tirosina quinasa Jak1:

itacitinib; ligando de la interleucina 2: aldesleucina; ligando de la interleucina 22: F-652; inhibidor de la subunidad alfa del receptor de IL-2: basiliximab e inolimomab; agonista del receptor de IL-6: PLX-1; antagonista del receptor de IL-6: clazakizumab; inhibidor del ligando OX40: KY-1005; Un ejemplo de tal inhibidor de OX40 es un compuesto divulgado en la Patente de Estados Unidos 8.450.460; Modulador del transductor de señales CD24: CD24-IgFc; Agonista del receptor de somatostatina: timoglobulina; y agonista del receptor-1 de esfingosina-1-fosfato: ponesimod.

[0344] En la presente se describen métodos de tratamiento en los que un compuesto descrito en la presente se administra en combinación con un agente para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria. Los ejemplos de agentes para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria que pueden usarse en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen los proporcionados en la presente para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, y BTT-1023, CM-101, Doconexent, GRI-0124, HTD-1801, HTD-2802, himecromona, IDN-7314, NGM-282, ácido norursodesoxicólico, ORBCEL-C, antagonista de la integrina alfa-V/beta-1 y beta-6 PLN-74809; agonista de PPAR delta: seladelpar lisina; SCT-5-27, inhibidor del gen PTGS2 y del gen TGF beta 1: SCT-5-27, y STP-705; agonistas o moduladores del receptor X farnesoide (FXR, NR1H4): AGN-242266, cilofexor trometamina (GS-9674), EDP-305, EYP-001, GNF-5120, MET-409, nidufexor (LMB-763), ácido obetichólico, TERN-101, tropifexor; antagonista del receptor X hepático: DUR-928; y antagonista de la quimiocina CCR5/CCR2: ceniciviroc.

[0345] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos dirigidos contra la cápside del VIH, terapias de base inmunitaria, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, Moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalmen, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la nointegrina 1 que capta ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

[0346] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

[0347] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, por ejemplo, un inmunoestimulante o un inmunosupresor. En ciertas otras realizaciones, un agente inmunomodulador es un agente capaz de alterar la función de los puntos de control inmunitarios, incluyendo las vías CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 y/o PD-1. En otras realizaciones, el agente inmunomodulador es un agente modulador de punto de control inmunitario. Los agentes moduladores de los puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen el anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), anticuerpo anti-LAG-3, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-B7-H4, anticuerpo anti-Tim3, anticuerpo anti-BTLA, anticuerpo anti-KIR, anticuerpo anti-A2aR, anticuerpo anti-CD200, anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-PD-L1, anticuerpo anti-CD28, anticuerpo anti-CD80 o -CD86, anticuerpo anti-B7RP1, anticuerpo anti-B7-H3, anticuerpo anti-HVEM, anticuerpo anti-CD137 o -CD137L, anticuerpo anti-OX40 o -OX40L, anticuerpo anti-CD40 o -CD40L, anticuerpo anti-GAL9, anticuerpo anti-IL-10 y fármaco A2aR. Para ciertos productos génicos de la vía inmunitaria, se contempla el uso de antagonistas o agonistas de dichos productos génicos, así como moduladores de molécula pequeña de dichos productos génicos. En algunas realizaciones, los agentes inmunomoduladores incluyen aquellos agentes capaces de alterar la función de los mediadores en las vías de señalización mediadas por citoquinas.

[0348] En algunas realizaciones, un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito

en la presente puede combinarse con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto descrito en la presente (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto).

5 [0349] Un compuesto descrito en la presente puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si se enumerase específica e individualmente cada combinación de dosificaciones.

10 [0350] En algunas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o un compuesto descrito en la presente y por lo menos un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un tautómero o un análogo deuterado del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o de uno a tres, o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede usarse en los kits, igual que si se enumerasen específica e individualmente todas y cada una de las composiciones para su uso en un kit. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones de uso para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria. En algunas realizaciones, las instrucciones del kit están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la IBD.

Artículos de fabricación

25 [0351] Se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un recipiente en el que están contenidos un compuesto descrito en la presente y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. El artículo de fabricación puede ser un frasco, vial, ampolla, aplicador desechable de un solo uso, o similar, que contiene la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación. El recipiente puede estar formado de una variedad de materiales, como vidrio o plástico, y en un aspecto también contiene una etiqueta en o asociada al recipiente que indica las instrucciones de uso en el tratamiento del cáncer o de afecciones inflamatorias.

30 [0352] Debe entenderse que el ingrediente activo puede envasarse en cualquier material capaz de proporcionar una estabilidad química y física razonable, como una bolsa de papel de aluminio.

35 [0353] También se proporcionan formas de dosificación unitarias de la composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

40 [0354] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede usarse en los artículos de fabricación, igual que si se enumerasen específica e individualmente todas y cada una de las composiciones para su uso en un artículo de fabricación.

[0355] También se proporciona un kit que incluye un compuesto descrito en la presente; una etiqueta, y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada, por lo menos en parte, por la integrina $\alpha 4\beta 7$.

45 [0356] También se proporciona un artículo de fabricación que incluye un compuesto descrito en la presente y un recipiente. En algunas realizaciones, el recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringuilla precargada o una bolsa intravenosa.

50 [0357] Las formulaciones del compuesto o compuestos de la presente divulgación, es decir, un compuesto descrito en la presente o la combinación de un compuesto descrito en la presente y un agente adicional, pueden lograrse mezclando dichos compuestos o sales de los mismos con uno o más vehículos, portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, denominados colectivamente en la presente excipientes o materiales portadores. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis terapéuticamente eficaz. Los compuestos o la combinación de compuestos de la divulgación pueden administrarse por vía oral, mucosal, parenteral, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intranasal en formulaciones de dosificación que contengan excipientes farmacéuticos convencionales.

60 [0358] En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto descrito en la presente y un agente terapéutico adicional puede formularse en una formulación de dosis fija o dosis combinada en un comprimido, cápsula o solución IV premezclada. En otra realización, la combinación a dosis fija comprende preferiblemente un compuesto descrito en la presente y un agente antiinflamatorio adicional. Otras formulaciones de dosis fija pueden incluir líquidos premezclados, suspensiones, elixires, aerosoles o presentaciones en parche. Como se usan en la presente, las formulaciones de dosis fijas o dosis combinadas son sinónimos de coadministración simultánea de los ingredientes activos del compuesto descrito en la presente y por lo menos un agente terapéutico adicional.

65

[0359] También se describen en la presente métodos para tratar a un sujeto que se está sometiendo a una o más terapias estándar para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que comprenden la administración o coadministración de un compuesto descrito en la presente a dicho sujeto. Por consiguiente, uno o más compuestos descritos en la presente pueden administrarse antes, durante o después de la administración de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o una combinación de los mismos.

[0360] En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un humano que (i) es sustancialmente refractario a por lo menos un tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o (ii) está en recaída después del tratamiento con un tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria, o ambos de (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a por lo menos dos, por lo menos tres o por lo menos cuatro tratamientos de una enfermedad o afección inflamatoria (incluyendo tratamientos estándar o experimentales de una enfermedad o afección inflamatoria).

[0361] Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con un compuesto o compuestos divulgados en la presente, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en los manuales de referencia, por ejemplo, Physicians' Desk Reference o en las cantidades generalmente conocidas por un cuidador cualificado, es decir, un experto en la técnica. En los métodos descritos en la presente, dicho agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del compuesto descrito en la presente. Ciertos otros agentes terapéuticos pueden combinarse en una única formulación o kit cuando sea posible. Por ejemplo, las formulaciones en comprimidos, cápsulas o líquidos pueden combinarse con otras formulaciones en comprimidos, cápsulas o líquidos en una formulación o régimen de dosis fija o combinada. Otras combinaciones pueden administrarse por separado, simultáneamente o de otro modo.

[0362] Los métodos de la presente divulgación proporcionan específicamente mejoras en cualquiera de los criterios de respuesta anteriores.

Síntesis

[0363] Los compuestos de la divulgación pueden prepararse usando métodos divulgados en la presente y modificaciones rutinarias de los mismos que serán evidentes dada la divulgación de la presente y métodos bien conocidos en la técnica. Además de las enseñanzas de la presente pueden usarse métodos de síntesis convencionales y bien conocidos. La síntesis de compuestos típicos de fórmula (I), por ejemplo, compuestos que tienen estructuras descritas por una o más de la fórmula (I), u otras fórmulas o compuestos divulgados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero, o análogo deuterado de los mismos, puede llevarse a cabo como se describe en los ejemplos siguientes.

Síntesis generales

[0364] Las realizaciones típicas de compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales y/o los ejemplos descritos a continuación. Será evidente dada la descripción de la presente que los esquemas generales pueden alterarse por sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo pueden variar los materiales de partida para proporcionar productos correspondientes. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará aparente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un proceso de inspección simple, dados los ejemplos de la presente. Los marcadores de grupo (por ejemplo, R¹, R^a) usados en los esquemas de reacción de la presente tienen únicamente propósitos ilustrativos y, a menos que se especifique lo contrario, no coinciden necesariamente por nombre o función con los marcadores usados en otros lugares para describir compuestos de fórmula (I), o cualquier fórmula descrita en la presente, o aspectos o fragmentos de los mismos.

Parámetros de la reacción sintética

[0365] Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), a menos que se indique lo contrario, también pueden usarse otras condiciones de proceso. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

[0366] Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos

protectores adecuados para varios grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas en el mismo.

5 [0367] Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos ("quirales"). Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diaestereómeros individuales o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

15 [0368] Los materiales de partida para las reacciones siguientes son generalmente compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias del mismo, descritos en textos de referencia estándar como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (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, 5ª Edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

25 [0369] Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente divulgación son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

[0370] El término "c.s." significa añadir una cantidad suficiente para lograr una función indicada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, al 100%).

35 [0371] Los compuestos como se proporcionan en la presente pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales que se proporcionan a continuación. En los esquemas siguientes, debe apreciarse que cada uno de los compuestos mostrados en los mismos puede tener grupos protectores según sea necesario en cualquier paso. Los grupos protectores estándar son bien dentro de la competencia de un experto en la técnica.

40 [0372] El Esquema 1 muestra una ruta sintética ejemplar para la síntesis de los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, compuestos de Fórmula I). Los compuestos de Fórmula I, u otras fórmulas o compuestos divulgados en la presente, se preparan típicamente proporcionando primero el núcleo molecular 503 y uniendo después los sustituyentes R¹ deseados usando condiciones de acoplamiento adecuadas (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki) y los sustituyentes de fenilamida deseados (sustituidos en el fenilo por R²-R⁶) usando condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. En el Esquema 1, Y, Z, p, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, y X⁷ son como se definen en la presente, el anillo Y' incluye opcionalmente uno o dos enlaces dobles entre X³, X⁴, y X⁵, R⁵¹ es un grupo saliente (por ejemplo, halo); R⁵² es alquilo C₁₋₆; R⁵³ es hidroxilo o un grupo saliente (por ejemplo, halo); R⁵⁴ es una fracción adecuada para someterla a una reacción de acoplamiento (por ejemplo, un ácido borónico o halo); R⁵⁵ es O (es decir, oxo) o N, donde si R⁵⁵ es N entonces R⁵⁵ es un constituyente de anillo opcional para E¹; E¹ es un auxiliar N de enlace doble que opcionalmente se cicliza en R⁵⁵, o E¹ puede ser un grupo protector N de enlace simple y R⁸, y R⁵⁶ es una fracción adecuada para someterla a una reacción de acoplamiento catalizada por metal (por ejemplo, halo, o un ácido borónico o un éster del mismo).

55 [0373] En el Esquema 1, el compuesto 501 se hace reaccionar con el compuesto 502 en condiciones estándar de desplazamiento nucleofílico (por ejemplo, usando una base) en un solvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto 503. En general, el compuesto 502 se desprotoniza usando una base fuerte, como hidróxido de potasio o butilitio, y después se pone en contacto con el compuesto 501. La reacción se llevará a cabo en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente -78 a 0° C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora, o a una temperatura de aproximadamente 0 a 50° C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto de producto 503 se aísla por medios convencionales.

65 [0374] El compuesto 503 se acopla con el compuesto 507 en condiciones estándar de acoplamiento catalizado por metales (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.),

opcionalmente en atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto 508. El compuesto 507 es un derivado adecuado de la fórmula $R^1 - R^{54}$. Si R^{54} es un ácido borónico $-B(OH)_2$, o un éster del mismo, el compuesto 507 se acopla al compuesto **503** donde R^{56} es un halógeno (por ejemplo, Br). Si R^{54} es un halógeno, el compuesto **503** puede acoplarse primero con una fuente adecuada de boro, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, para proporcionar un ácido borónico, o un éster del mismo, en R^{56} . La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en

5

10

15

20

25

30

35

40

45

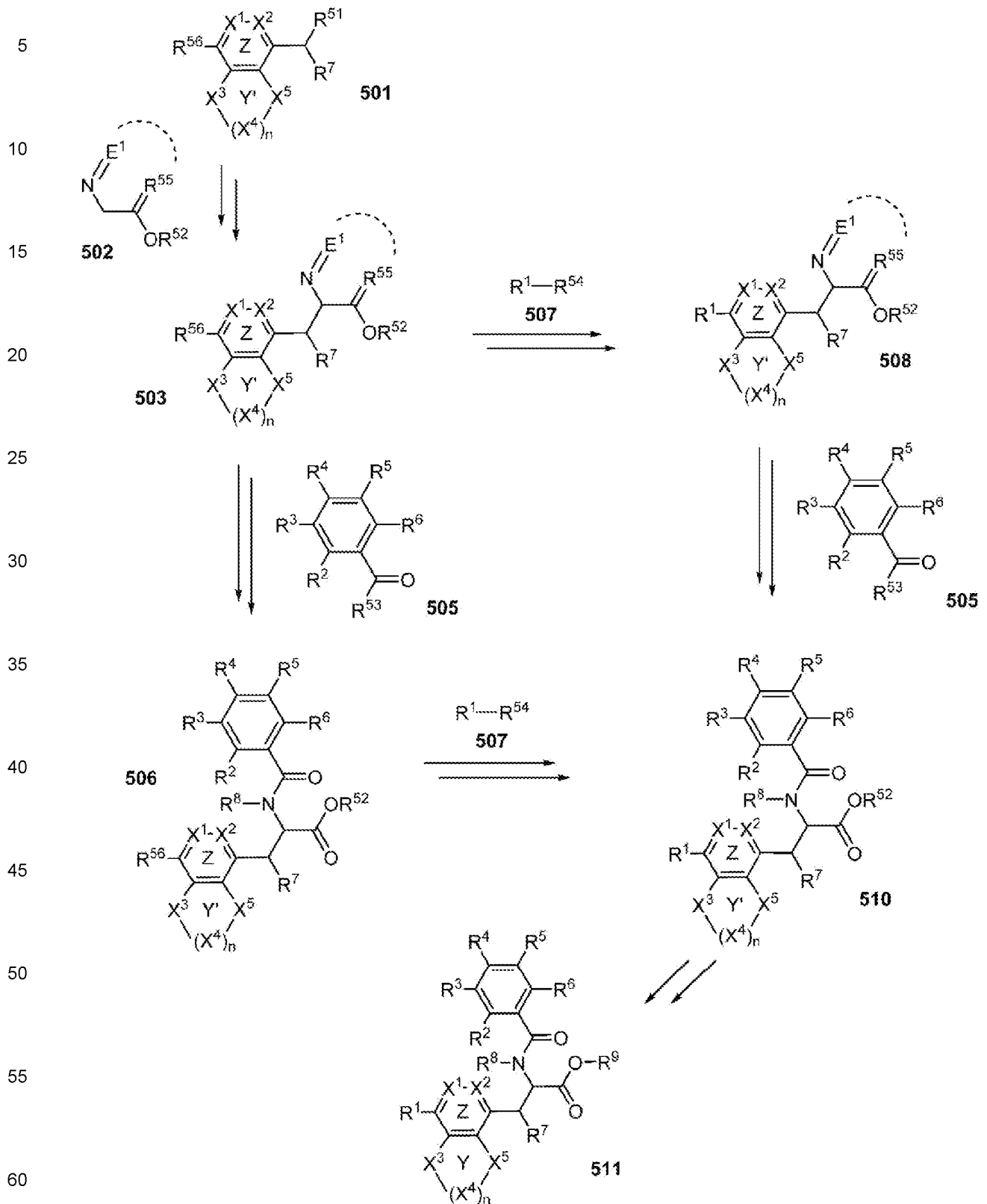
50

55

60

65

Esquema 1



presencia de una base suave, por ejemplo acetato potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) o dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), a una temperatura de

aproximadamente 60 a 150° C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **508** se aísla por medios convencionales.

[0375] El compuesto **508** se hace reaccionar en condiciones ácidas suficientes para eliminar E¹. Por ejemplo, el compuesto **508** puede ponerse en contacto con un ácido en presencia de agua o de un alcohol, si E¹ está doblemente enlazado con N, como cuando E¹ es una difenilmetina. Por ejemplo, el compuesto **508** puede ponerse en contacto con HCl en un solvente adecuado, como metanol/dioxano. Alternativamente, el compuesto **508** puede ponerse en contacto con un ácido (por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético) en un solvente inerte (por ejemplo, dioxano o diclorometano), si E¹ está unido por enlace simple a N, como cuando E¹ es un tritilo o terc-butoxicarbonilo. Después de la eliminación de E¹, el derivado N-H del compuesto **508** se hace reaccionar con el compuesto **505** en condiciones estándar de acoplamiento amida en un solvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente en atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **510**. En el compuesto **505**, R⁵³ puede ser un grupo saliente (por ejemplo, halo) o -OH. Cuando R⁵³ es -OH, el compuesto **505** se activa usando un agente adecuado, como HATU, y se pone en contacto con el compuesto **508** en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, DMF o THF. Cuando R⁵³ es un grupo saliente, el compuesto **505** se pone en contacto con el compuesto **508** en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **510** se aísla por medios convencionales.

[0376] Alternativamente, en el Esquema 1, el compuesto **503** se hace reaccionar en condiciones ácidas suficientes para eliminar E¹. Por ejemplo, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con un ácido en presencia de agua o de un alcohol, si E¹ está doblemente enlazado a N, como cuando E¹ es una difenilmetina. Por ejemplo, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con HCl en un solvente adecuado, como metanol/dioxano. Alternativamente, el compuesto **503** puede ponerse en contacto con un ácido (por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético) en un solvente inerte (por ejemplo, dioxano o diclorometano), si E¹ está unido por enlace simple a N, como cuando E¹ es un tritilo o terc-butoxicarbonilo. Después de la eliminación de E¹, el derivado N-H del compuesto **503** se hace reaccionar con el compuesto **505** en condiciones estándar de acoplamiento amida en un solvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente en atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **506**. En el compuesto **505**, R⁵³ puede ser un grupo saliente (por ejemplo, halo) o -OH. Cuando R⁵³ es -OH, el compuesto **505** se activa usando un agente adecuado, como HATU, y se pone en contacto con el compuesto **503** en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, DMF o THF. Cuando R⁵³ es un grupo saliente, el compuesto **505** se pone en contacto con el compuesto **503** en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano o THF. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **506** se aísla por medios convencionales.

[0377] El compuesto **506** se acopla con el compuesto **507** en condiciones estándar de acoplamiento catalizado por metales (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano, agua, etc.), opcionalmente en atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **510**. El compuesto **507** es un derivado apropiado de fórmula R¹-R⁵⁴. Si R⁵⁴ es un ácido borónico -B(OH)₂, o un éster del mismo, el compuesto **507** se acopla al compuesto **506** donde R⁵⁶ es un halógeno (por ejemplo, Br). Si R⁵⁴ es un halógeno, el compuesto **506** puede acoplarse primero con una fuente adecuada de boro, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, para proporcionar un ácido borónico, o un éster del mismo, en R⁵⁶. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo acetato potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) o dicloro 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **510** se aísla por medios convencionales.

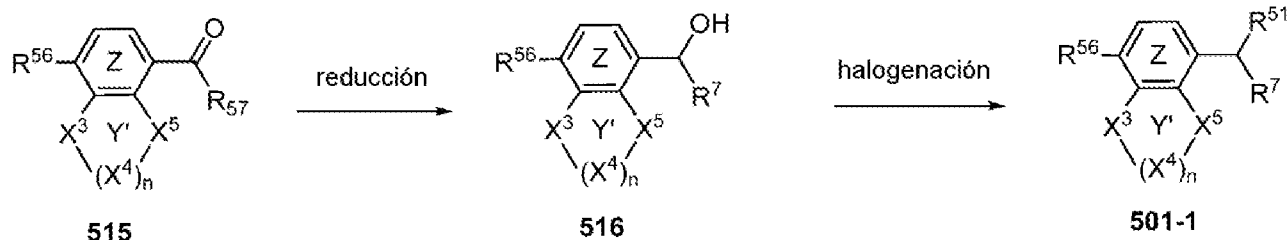
[0378] El compuesto **510** se reduce opcionalmente en Y'-Z para formar un anillo Y-Z como en el compuesto **511**. El compuesto **510** se reduce en Y'-Z en condiciones adecuadas que incluyen un agente reductor (por ejemplo, hidrógeno) y un catalizador metálico, opcionalmente en un solvente inerte. Por ejemplo, el compuesto **510** se pone en contacto con gas hidrógeno presurizado (por ejemplo, de 20 a 5000 psi) y óxido de platino en un solvente inerte (por ejemplo, THF, acetato de etilo, metanol) a 0 a 30° C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. En general, el compuesto **510** se hidroliza en condiciones de hidrólisis acuosa estándar (por ejemplo, usando una base o un ácido) en un medio acuoso adecuado (por ejemplo, THF y agua, etanol y agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **511**. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más alta, es decir, 30 a 100° C durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales.

[0379] Se apreciará que el sustituyente R^1 puede añadirse antes (como se muestra en el Esquema 1) o después de la eliminación de la fracción E^1 . Por tanto, la fracción R^1 puede acoplarse al compuesto **503** del núcleo- E^1 en condiciones de reacción de acoplamiento con un reactivo adecuado de fórmula R^1-R^{54} , como se muestra en el Esquema 1. Alternativamente, la fracción R^1 puede acoplarse al compuesto del núcleo **506** con un reactivo adecuado de fórmula R^1-R^{54} , después de la reacción con el compuesto **505**, como se muestra en el Esquema 1.

Síntesis opcional

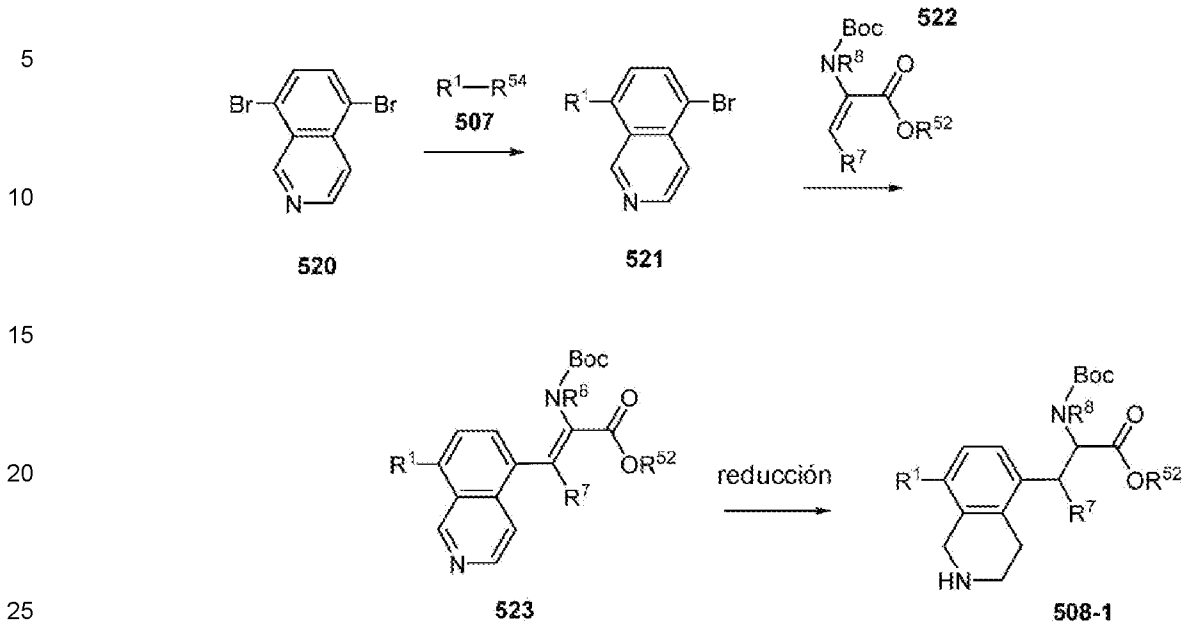
[0380] En algunas realizaciones, el compuesto **501** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 2. Por ejemplo, en el Esquema 2 se muestra una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **501-1**. En la realización del esquema 2, R^{57} es H, alcoxi u OH, y R^{51} es halo, por ejemplo, bromo o cloro. El compuesto **515** se reduce en condiciones adecuadas para la reducción de una fracción que contenga carbonilo, como un aldehído, éster o ácido carboxílico, en un solvente adecuado (por ejemplo, THF, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **516**. La reacción de reducción se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo THF, en el que el compuesto **515** se pone en contacto con el agente reductor, por ejemplo borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o borano. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 100° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto del producto **516** se aísla por medios convencionales. El compuesto **516** se halogena para obtener el compuesto **501-1**. La reacción de halogenación se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, en donde el compuesto **516** se pone en contacto con un agente de deshidrohalogenación adecuado, por ejemplo, tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, o HCl. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 50° C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **501-1** se aísla por medios convencionales.

Esquema 2



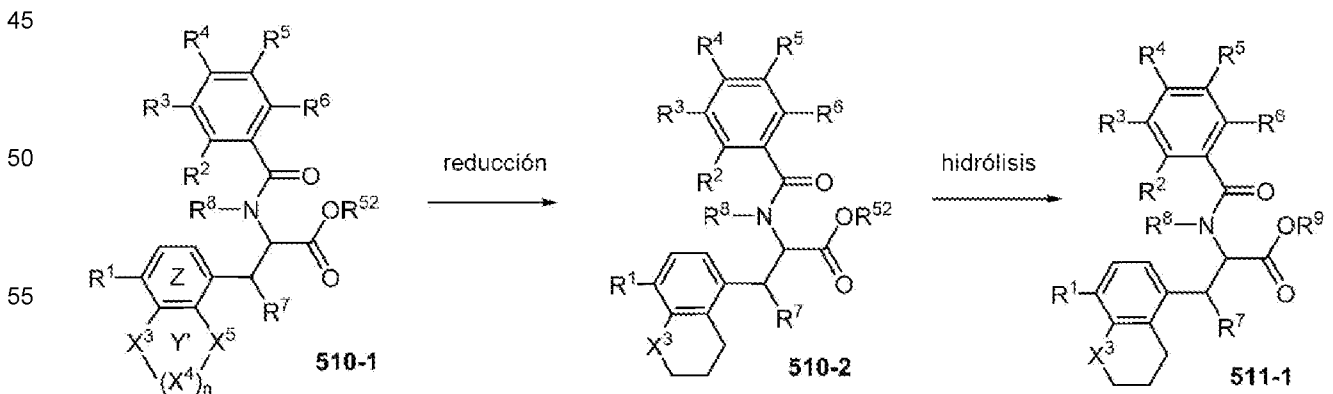
[0381] En algunas realizaciones, el compuesto **508** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 3. Por ejemplo, en el esquema 3 se muestra una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **508-1**, en donde el anillo Y-Z forma un tetrahidroisoquinolinilo. En la realización del esquema 3, R^{54} es un ácido borónico $-B(OH)_2$, R^{55} es O, E^1 es un grupo protector (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo), y el anillo opcional entre E^1 y R^{55} está ausente. R^{52} es como se ha definido anteriormente. El compuesto **520** se acopla con el compuesto **507** en condiciones de acoplamiento estándar catalizadas por metales (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **521**. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato sódico. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico con un ligando apropiado, por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **521** se aísla por medios convencionales. El compuesto **521** se acopla con el compuesto **522** en condiciones de acoplamiento catalizadas por metales de Heck (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) en un solvente adecuado (por ejemplo, DMF, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **523**. El compuesto **522** es un derivado de acrilato adecuado. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida acuosa, en presencia de una base suave, por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo acetato de paladio(II), a una temperatura de aproximadamente 60 a 150° C., durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. El compuesto **523** se reduce en condiciones adecuadas que incluyen un agente reductor (por ejemplo, hidrógeno), y un catalizador metálico, opcionalmente en un solvente inerte. Por ejemplo, el compuesto **523** se pone en contacto con gas hidrógeno presurizado (por ejemplo, 20 a 5000 psi) y paladio sobre carbono (por ejemplo, 10% de Pd/C) en un solvente inerte (por ejemplo, metanol y THF) a de 0 a 100° C durante de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **508-1** se aísla por medios convencionales.

Esquema 3



[0382] En algunas realizaciones, el compuesto **511** puede sintetizarse por las rutas ilustradas en el Esquema 4. Por ejemplo, en el Esquema 4 se muestra una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **510-1**, en donde el anillo Y-Z forma un tetrahydroquinolinilo o un cromano. En el esquema 4, X³ es O o N, e Y'-Z forma un cromenilo o quinolinilo. R⁵² es como se ha descrito anteriormente. La reacción del compuesto **510-1** se lleva a cabo en condiciones de reducción estándar para proporcionar el compuesto **510-2**. El compuesto **510-1** se reduce en condiciones adecuadas que incluyen un agente reductor (por ejemplo, hidrógeno) y un catalizador metálico, opcionalmente en un solvente inerte. Por ejemplo, el compuesto **510-1** se pone en contacto con gas hidrógeno presurizado (por ejemplo, de 20 a 5000 psi) y óxido de platino en un solvente inerte (por ejemplo, THF, acetato de etilo, metanol) a de 0 a 30° C durante de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. El compuesto del producto **510-2** se aísla por medios convencionales. El compuesto **510-2** se hidroliza en condiciones de hidrólisis acuosa estándar (por ejemplo, usando una base o un ácido) en un medio acuoso adecuado (por ejemplo, THF y agua, etanol y agua, etc.), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **511-1**. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora o a una temperatura más alta, es decir, de 30 a 100° C durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto **511-1** se aísla por medios convencionales.

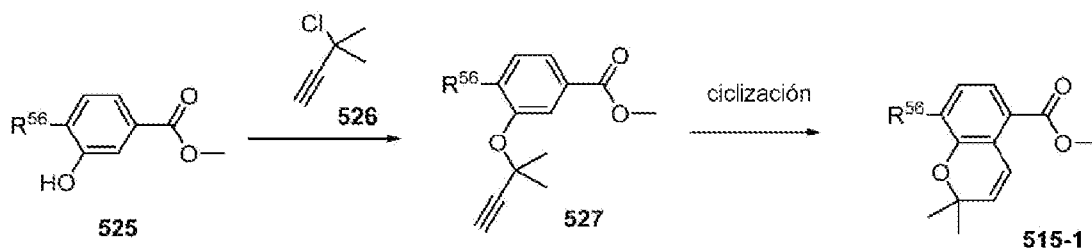
Esquema 4



[0383] En algunas realizaciones, el compuesto **515** puede sintetizarse mediante las rutas ilustradas en el Esquema 5. Por ejemplo, en el Esquema 5 se muestra una ruta alternativa para la síntesis del compuesto **515-1**, en donde el anillo Y'-Z forma un cromenilo. En el Esquema 5, R⁵⁶ es como se ha descrito anteriormente, y R⁵⁷ es metoxi. La reacción del compuesto **525** para formar el compuesto **527** se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto **525** con un alquino **526** y un catalizador metálico (por ejemplo, cloruro de cobre(II)) en un solvente inerte (por ejemplo, acetonitrilo). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante de

aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto del producto **527** se aísla por medios convencionales. A continuación, el compuesto **527** se cicliza en condiciones estándar (por ejemplo, usando un catalizador de oro) en un solvente adecuado (por ejemplo, diclorometano), opcionalmente bajo una atmósfera inerte, para proporcionar el compuesto **515-1**. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, hexafluoroantimonato de $(\text{CH}_3\text{CN})[(2\text{-bifenil})\text{di-terc-butilfosfina}]\text{oro}(\text{I})$), a una temperatura de aproximadamente 0 a 30° C, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto del producto **515-1** se aísla por medios convencionales.

Esquema 5



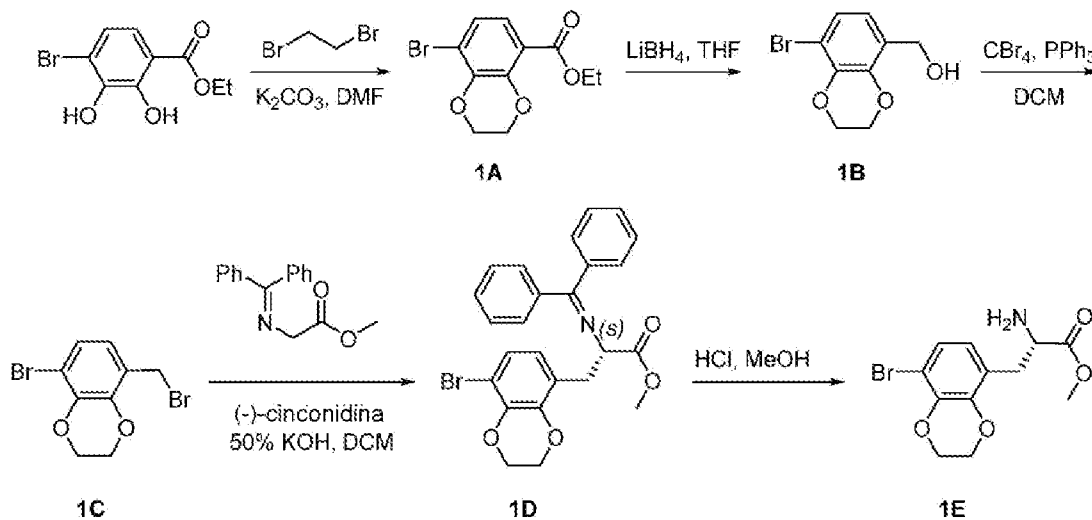
[0384] Los compuestos adecuadamente sustituidos para su uso en los métodos proporcionados en la presente pueden adquirirse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante métodos conocidos. La resolución de los isómeros del compuesto **511** puede realizarse según sea necesario usando condiciones estándar de separación/resolución quiral (por ejemplo, cromatografía, cristalización, etc.).

Ejemplos

[0385] Los métodos para preparar los nuevos compuestos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica, los procedimientos adecuados describiéndose, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos que figuran a continuación.

Ejemplo 1

[0386]



[0387] Síntesis de 8-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-5-carboxilato de etilo (**1A**): A una solución agitada de 4-bromo-2,3-dihidrobenzoato de etilo (16,8 g, 64,4 mmol) en DMF (168 ml) se le añadieron K_2CO_3 (44,5 g, 322 mmol) y dibromoetano (18,3 g, 96,5 mmol) y a TA y la reacción se calentó a 120° C durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó con EtOAc al 30% en hexanos para obtener el compuesto **1A**.

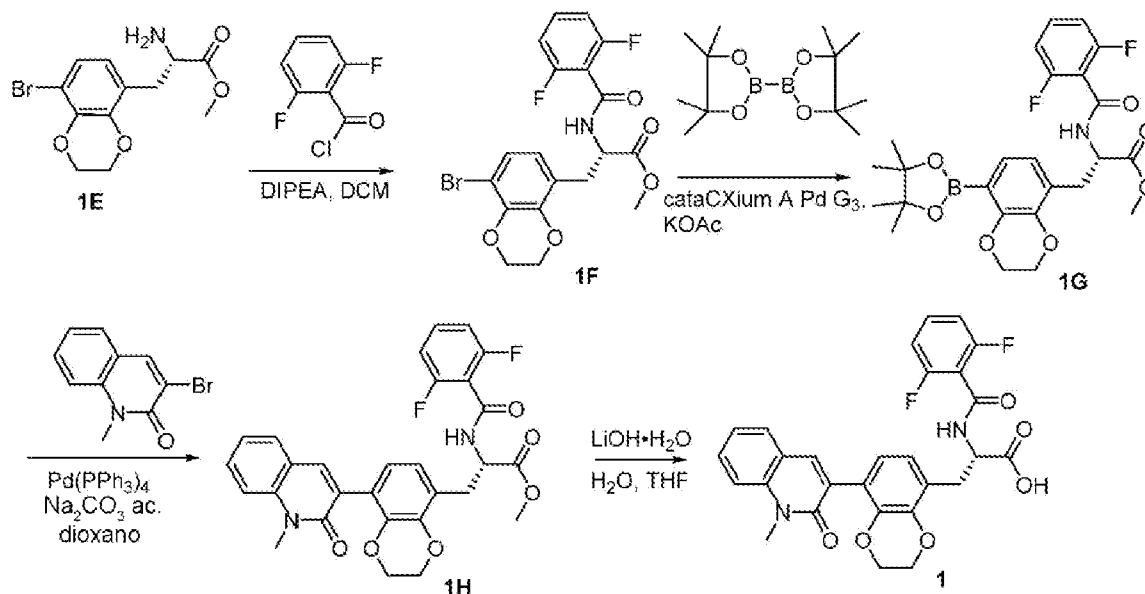
[0388] Síntesis de (8-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)metanol (**1B**): A una solución agitada del compuesto **1A** (16,0 g, 55,7 mmol) en THF (160 ml) se le añadió una solución de LiBH_4 2M en THF (167 ml, 334 mmol) a 0° C. La

mezcla de la reacción se calentó a 40° C y se agitó durante 4 h. Una vez se hubo completado, la mezcla se enfrió a 0° C, se inactivó con agua con hielo y se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó con HCl 2N acuoso (pH~4-5) y se calentó a 40°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó con solución de NaHCO₃ sat. sat. (pH ~8-9) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el material bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mesh y se eluyó con EtOAc al 50% en hexano para obtener el compuesto 1B.

[0389] Síntesis de 5-bromo-8-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (1C): A una solución agitada de 1B (12,0 g, 49,0 mmol) en diclorometano (240 ml) se le añadió trifetilfosfina (19,2 g, 73,4 mmol) y tetrabromuro de carbono (24,4 g, 73,4 mol) a 0° C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el material bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó con EtOAc al 4-10% en hexano para obtener el compuesto 1C.

[0390] Síntesis de (S)-3-(8-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de metilo (1D): A una solución agitada de -(difenilmetileno)amino)acetato (9,70 g, 38,4 mmol) en diclorometano (291 ml) se le añadió (-)-cinconidina (1,14 g, 3,83 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C, se añadió KOH (78 ml, 50% ac.) seguido del compuesto 1C (13,0 g, 42,2 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar a TA durante 6 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se agitó durante 15 minutos. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El compuesto 1D bruto se usó sin purificación.

[0391] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (1E): A una solución agitada de 1D (22,0 g, 45,8 mmol) en MeOH (110 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (154 ml, 4N). La mezcla de la reacción se dejó agitar a TA durante 72 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH ~8 usando NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mesh y se eluyó con MeOH al 2% en DCM para obtener una mezcla 60:40 de 1E racémico. La mezcla de isómeros se purificó por SFC para obtener el compuesto 1E. A una solución del compuesto 1E (7,00 g, 22,1 mmol) en diclorometano (70,0 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (22,1 ml, 4 N) a 0° C y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto 1E.



[0392] Síntesis de (S)-3-(8-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (1F): A una solución agitada de 1E (116 mg, 0,37 mmol) en DCM (3,7 ml) se le añadió cloruro de 2,6-difluorobenzoylo (0,06 ml, 0,44 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 10 min, después se añadieron a la mezcla de la reacción DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-50%) para dar el compuesto del título.

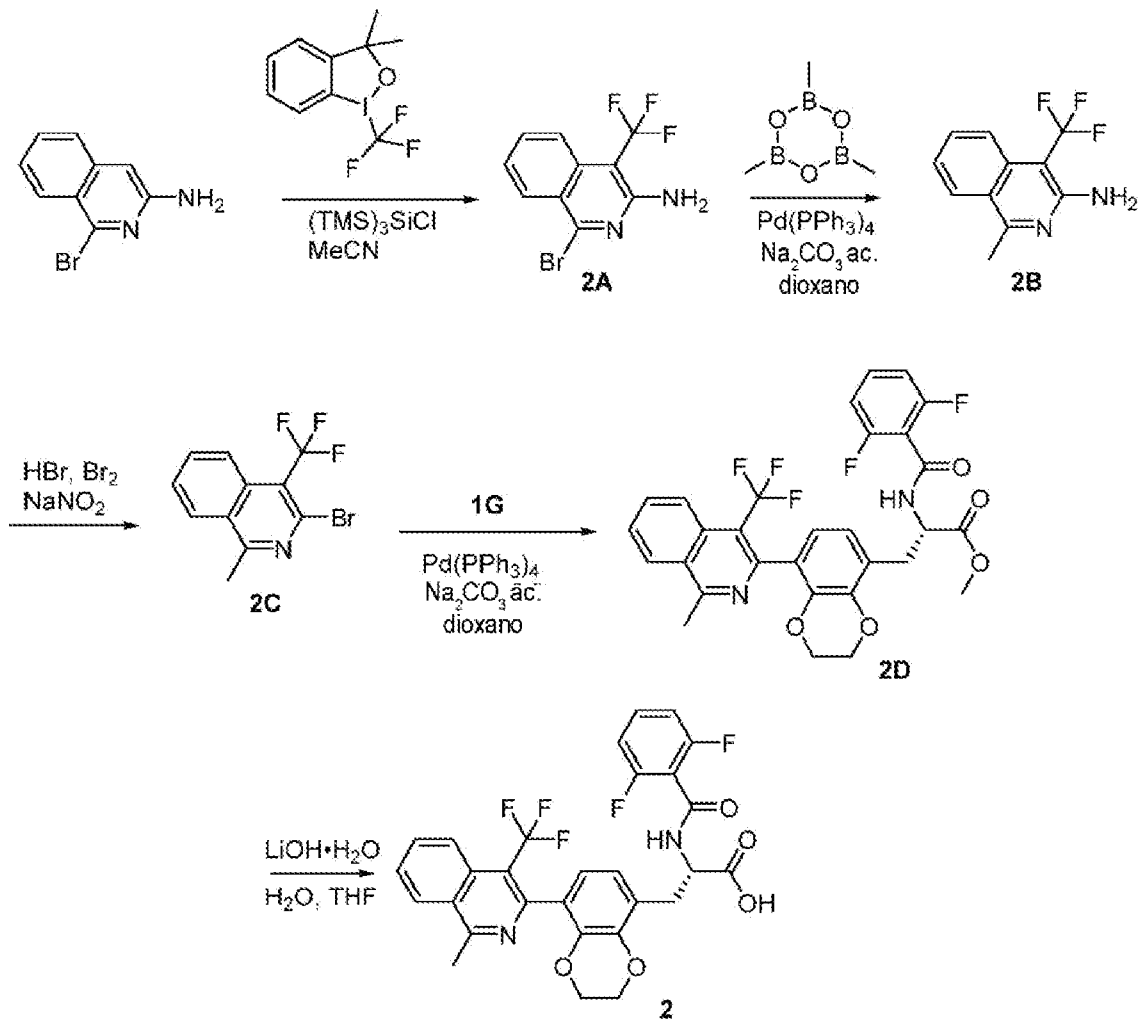
[0393] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (1G): A una solución agitada de 1F (154 mg, 0,34 mmol) en DMA se le añadió bis(pinacolato)diboro (171 mg, 0,68 mmol), seguido de KOAc (99 mg, 1,0 mmol) y cataCXio A Pd G3 (12 mg, 0,02 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 90° C durante 1 hora. A la mezcla

de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con agua (4x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hex (0-50%) para dar el compuesto del título.

5 [0394] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (1H): A un vial de microondas se le añadió 1G (47 mg, 0,09 mmol), 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona (19 mg, 0,08 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4,5 mg, 0,004 mmol), y Na₂CO₃ ac. (0,12 ml, 2 M) en dioxano (0,6 ml). La mezcla de la reacción se dejó agitar a 130° C durante 30 min. Se añadió EA y agua, y la mezcla se acidificó hasta pH ~3-4. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título junto con el éster hidrolizado y se usó sin purificación adicional.

15 [0395] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (1): A una solución agitada de 1H (42 mg, 0,08 mmol) en THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió LiOH·H₂O (33 mg, 0,78 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 15 min y después se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 521.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.82 - 6.72 (m, 2H), 4.64 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H).

Ejemplo 2



65 [0397] Síntesis de 1-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (2A): A una solución agitada de 1-bromoisoquinolin-3-amina (1,56 g, 6,5 mmol) en MeCN se le añadió 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol (2,22 g, 7,8 mmol) y cloruro de tris(trimetilsilil)sililo (2,2 ml, 7,8 mmol). Esta mezcla se calentó a 80° C durante 1 h. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con agua

(4x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-20%) para dar el compuesto del título.

[0398] Síntesis de 1-metil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (2B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con trimetilboroxina y 2A.

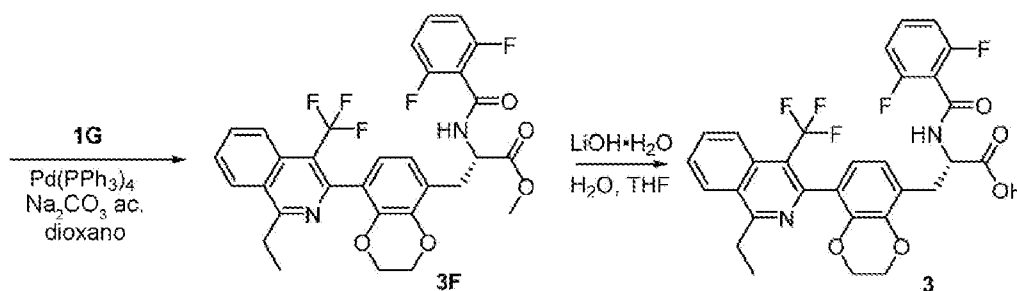
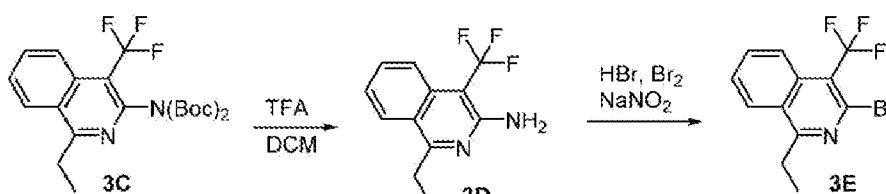
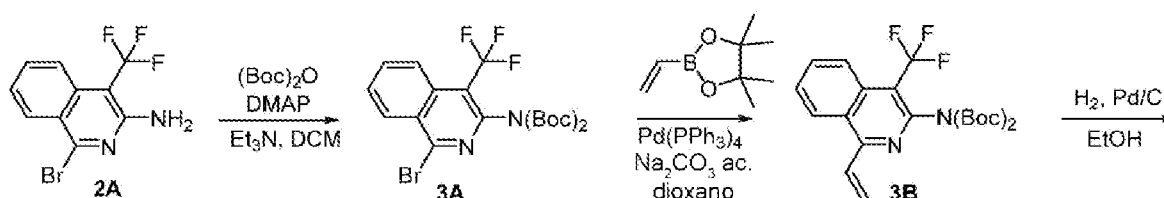
[0399] Síntesis de 3-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)isoquinolina (2C): A una solución agitada de 2B (54 mg, 0,24 mmol) en HBr (2,5 ml, 48% soln) se le añadió Br_2 (0,07 ml, 1,4 mmol). La mezcla de la reacción se mantuvo a 0°C durante 10 minutos, momento en el que se añadió NaNO_2 (82 mg, 1,2 mmol) como solución en agua (2 ml). La mezcla de la reacción se dejó agitar 2 h mientras se dejaba calentar lentamente hasta TA. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo EtOAc en Hex (0-10%) para dar el compuesto del título.

[0400] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-metil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (2D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 1G y 2C.

[0401] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-metil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (2): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 empezando con 2D. MS (m/z) 573.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (dd, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.51 (td, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.14 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.93 - 6.76 (m, 2H), 4.79 - 4.57 (m, 1H), 4.41 - 3.96 (m, 4H), 3.21 (ddd, J = 38.1, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H).

Ejemplo 3

[0402] Síntesis de bis(boc)-1-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (3A): A una solución agitada de 2A (955 mg, 3,3 mmol) y trimetilamina (1,14 ml, 8,2 mmol) en DCM (22 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,79 g, 122 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (40 mg, 0,33 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 90 min. Después a la mezcla de la reacción se le añadió DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-10%) para dar el compuesto del título.



[0403] Síntesis de bis(boc)-4-(trifluorometil)-1-vinilisoquinolin-3-amina (3B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con éster de pinacol

de ácido vinilborónico y 3A.

[0404] Síntesis de bisBoc-1-etil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (3C): A una solución agitada de 3B (57 mg, 0,13 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió Pd al 10% sobre carbono (15 mg). La reacción se colocó bajo gas H₂ usando un globo. Después de agitar vigorosamente durante 1 h, la mezcla se filtró a través Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

[0405] Síntesis de 1-etil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (3D): A una solución agitada de 3C (57 mg, 0,12 mmol) en DCM (1,3 ml) a ta se le añadió TFA (0,3 ml, 114 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 16 h y después se concentró. Después se añadieron DCM y NaHCO₃ sat. ac. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material bruto resultante del compuesto del título se usó sin purificación adicional.

[0406] Síntesis de 3-bromo-1-etil-4-(trifluorometil)isoquinolina (3E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 2C del Ejemplo 2 comenzando con 3D.

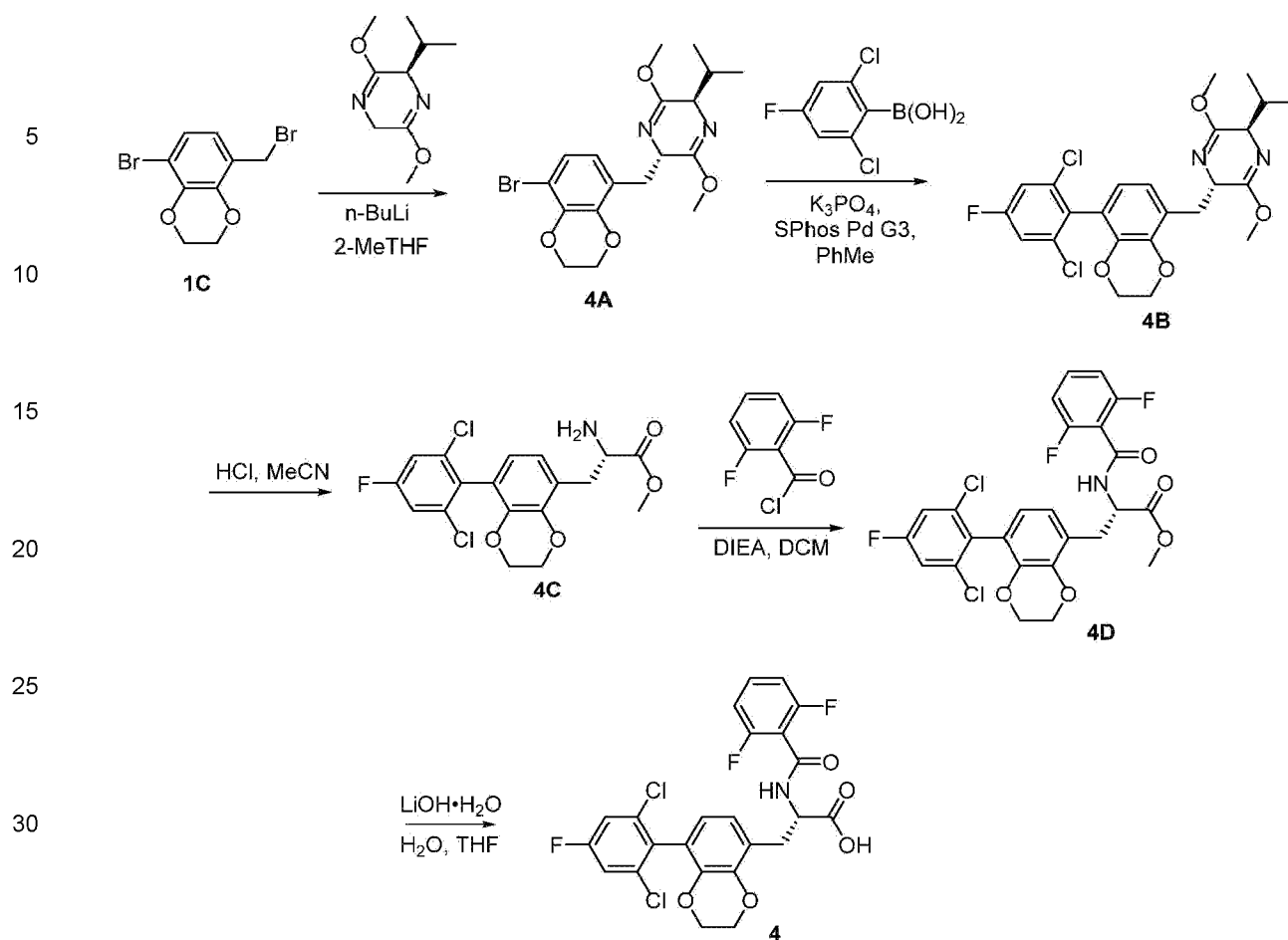
[0407] Síntesis de ((S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-etil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (3F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 a partir de 1G y 3E.

[0408] Síntesis del ácido ((S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1-etil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (3): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 empezando con 3F. MS (m/z) 588.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 14.6, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.01 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.21 (ddd, J = 30.6, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.6, 13.9, 9.5 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 3H).

Ejemplo 4

[0409] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (4A): A una solución agitada de (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (0,44 ml, 184 mmol) en 2-MeTHF (8,1 ml) se le añadió n-BuLi (1,6 ml, solución 1,6M en hexanos) gota a gota a -78° C. Después de agitar durante 25 min, se añadió gota a gota una solución de 1C (500 mg, 1,6 mmol) en 2-MeTHF (13 ml). La mezcla de la reacción se dejó agitar a -78° C durante 45 min. Se añadió H₂O y la mezcla de la reacción se calentó a TA. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en hexanos para dar el compuesto del título.

[0410] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (4B): A una solución agitada de 4A (303 mg, 0,74 mmol), ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico (308 mg, 1,47 mmol), K₃PO₄ (547 mg, 2,58 mmol), SPhos Pd G3 (575 mg, 0,74 mmol) se disolvieron en tolueno (5,8 ml) y se calentó a 100° C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se añadieron a la mezcla de la reacción EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-50%) para dar el compuesto del título.



[0411] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (4C): A una solución agitada de 4B (100 mg, 0,2 mmol) en MeCN (2 ml) a ta se le añadió HCl acuoso (0,5 ml, 2M). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 2 h y después se vertió cuidadosamente en NaHCO_3 sat. ac. A continuación se añadió a la mezcla EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x, ~10 ml) y 2-MeTHF (1x, ~10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con DCM en MeOH (0-5%) para dar el compuesto del título.

[0412] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (4D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzoylo y 4C.

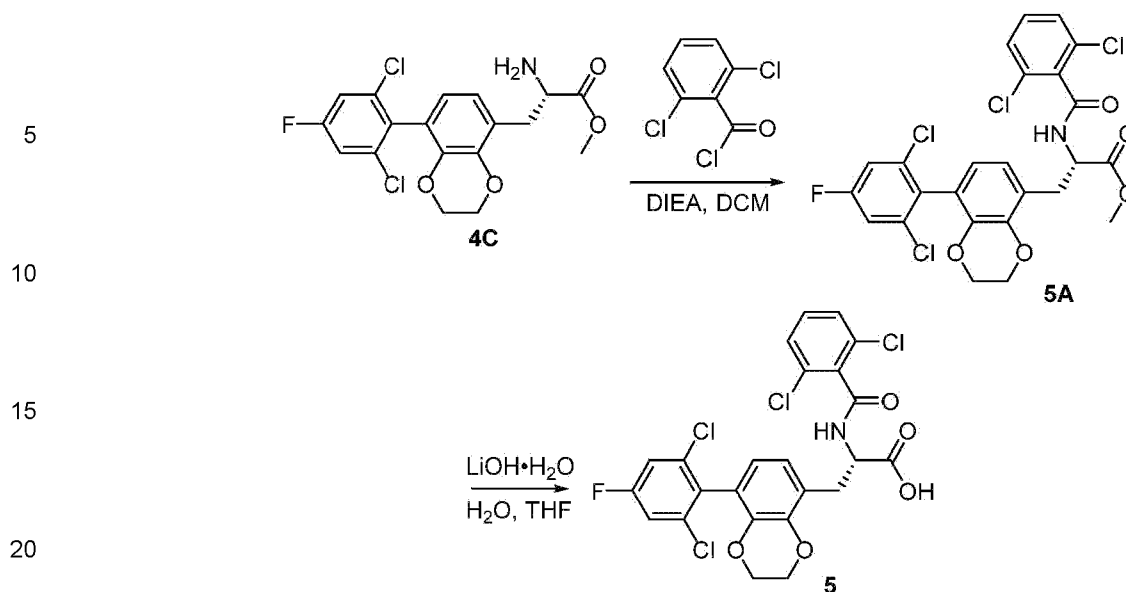
Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (4): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 empezando con 4D. MS (m/z) 526.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (tt, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 10.1, 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 3.9, 3.4$ Hz, 2H), 3.21 (dd, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 14.1, 10.1$ Hz, 1H).

55 Ejemplo 5

[0414]

60

65

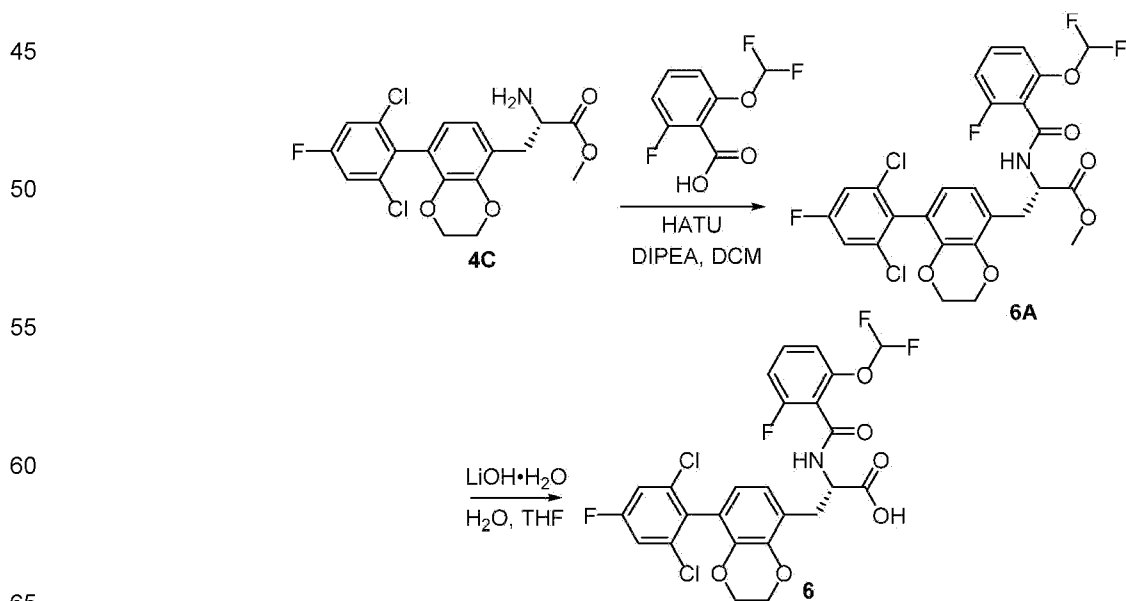


[0415] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (5A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzoylo y 4C.

[0416] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (5): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 5A. MS (m/z) 560.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 10.8, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.1, 10.8 Hz, 1H).

Ejemplo 6

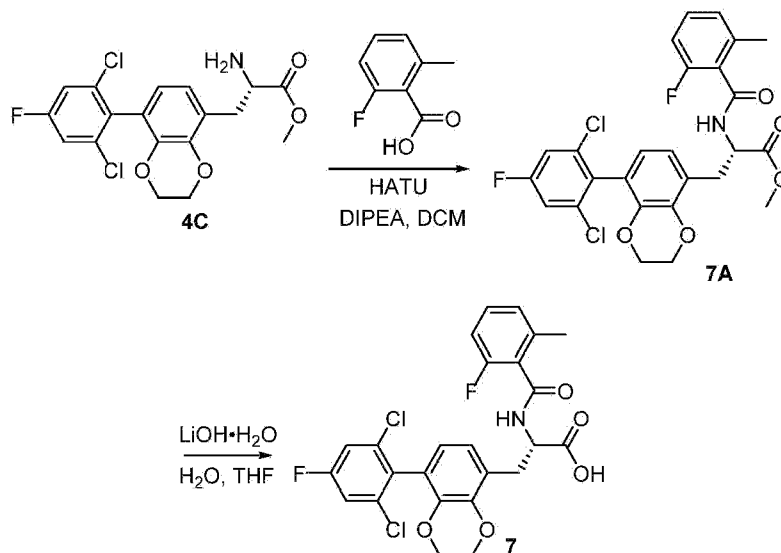
[0417] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzamido)propanoato de metilo (6A): A una solución agitada de ácido 2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoylo (28 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 4C (55 mg, 0,14 mmol), HATU (63 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h a TA. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-100%) para dar el compuesto del título.



[0418] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzamido)propanoico (6): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 6A. MS (m/z) 574.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.30 - 6.88 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.7, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.16 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H).

Ejemplo 7

[0419]

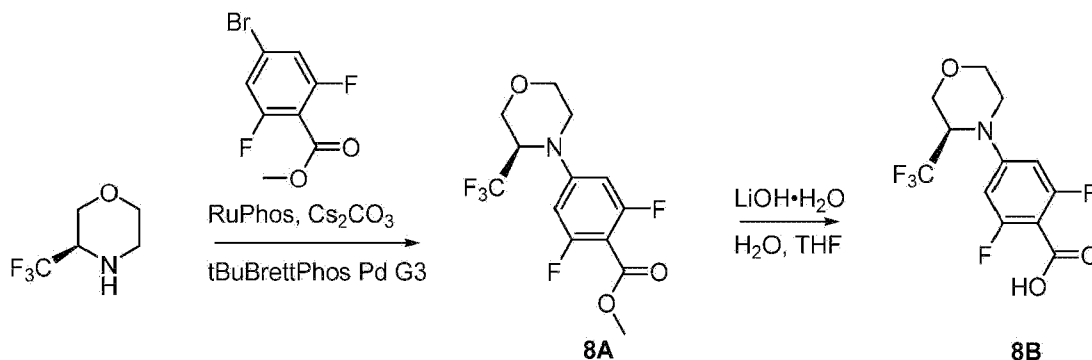


[0420] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2-fluoro-6-metilbenzamido)propanoato de metilo (7A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 6A del Ejemplo 6 comenzando con ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico y 4C.

[0421] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-(2-fluoro-6-metilbenzamido)propanoico (7): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 7A. MS (m/z) 522.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.77 (ddd, J = 11.0, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14.1, 11.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

Ejemplo 8

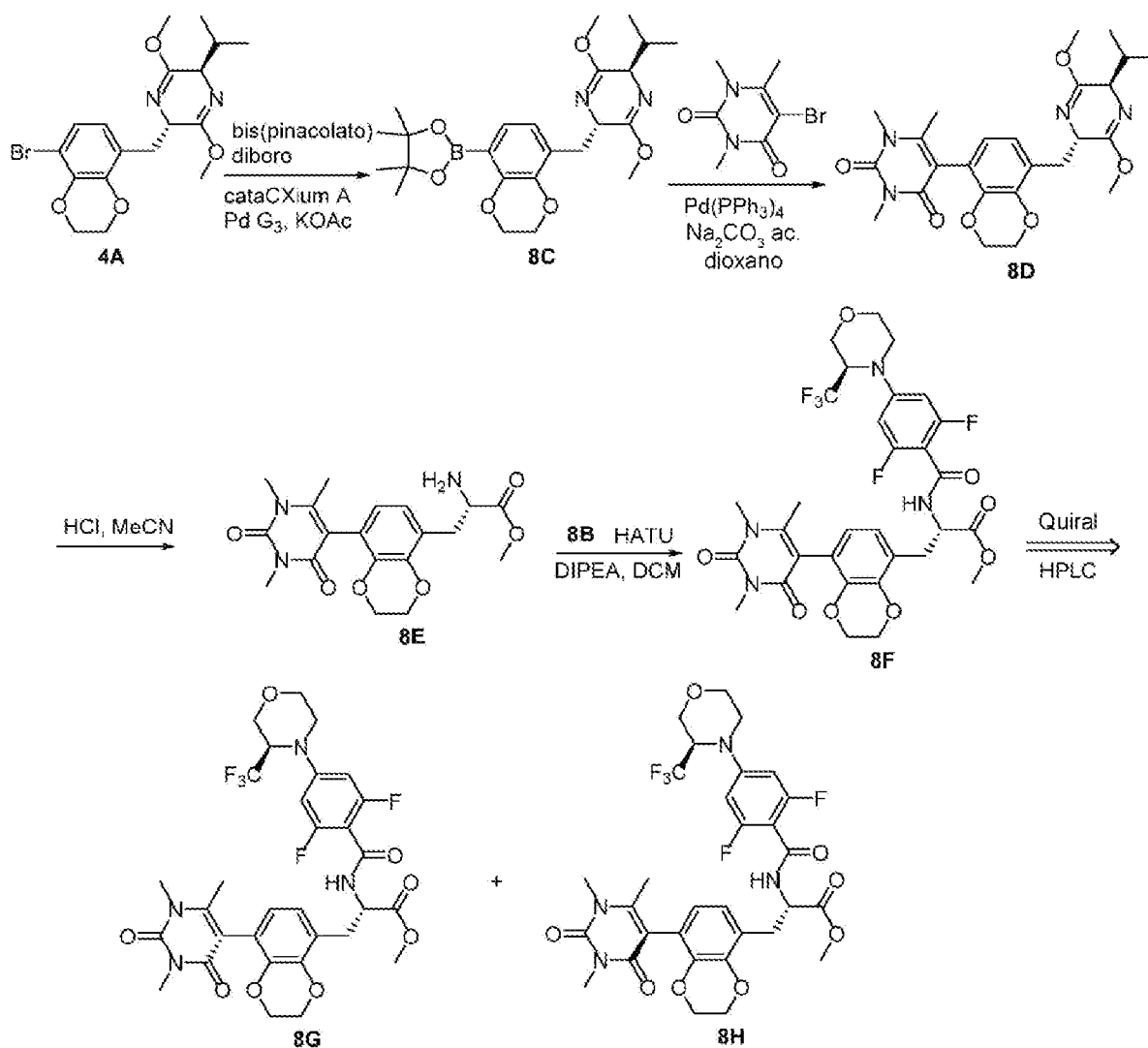
[0422]



[0423] Síntesis de (R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil) morfolino)benzoato de metilo (8A): A un recipiente a presión que contenía una barra de agitación se le añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo (448 mg, 1,8 mmol), RuPhos (167 mg, 0,36 mmol), tBuBrettPhos Pd G3 (152 mg, 0,18 mmol), Cs₂CO₃ (1,75 g, 5,4 mmol), clorhidrato de (3R)-3-(trifluorometil)morfolina (410 mg, 2,1 mmol) y tolueno (3,6 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90° C ON. La mezcla de la reacción se enfrió a TA y se filtró sobre una almohadilla Celite, se enjuagó con

EtOAc y el filtrado se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El material bruto resultante del compuesto del título se usó sin purificación adicional.

[0424] Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-(3-(trifluorometil)morfolino)benzoico (8B): A una solución agitada de 8A (414 mg, 1,3 mmol) en THF (13 ml) se le añadió LiOH ac. (6,4 ml, 1M). La mezcla de la reacción se calentó a 50° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a TA y el pH se ajustó a 2-3 usando HCl 1M. La reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.



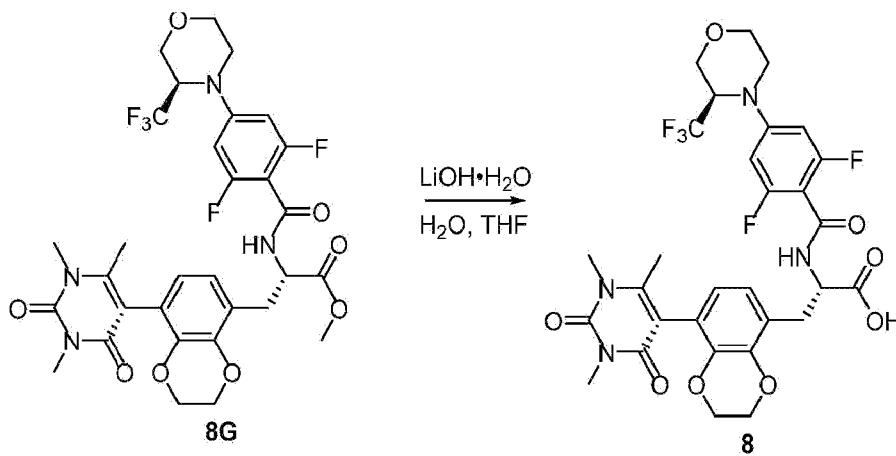
[0425] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-2,5-dihidropirazina de metilo (8C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 a partir de 4A.

[0426] Síntesis de 5-(8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (8D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 8C.

[0427] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (8E): A una solución agitada de 8D (139 mg, 0,29 mmol) en MeCN (2,9 ml) a ta se le añadió HCl ac. (0,72 ml, 2M). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 2 h y después se concentró. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con DCM en MeOH (0-20%) para dar el compuesto del título.

[0428] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino) benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (8F): A una solución agitada de 8E (42 mg, 0,1 mmol), 8B (28 mg, 0,1 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) en DCM (0,8 ml) y DMF (0,8 ml) se le añadió HATU (41 mg, 0,11 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 45 min y después se concentró. Se añadió DCM y agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para dar el compuesto del título.

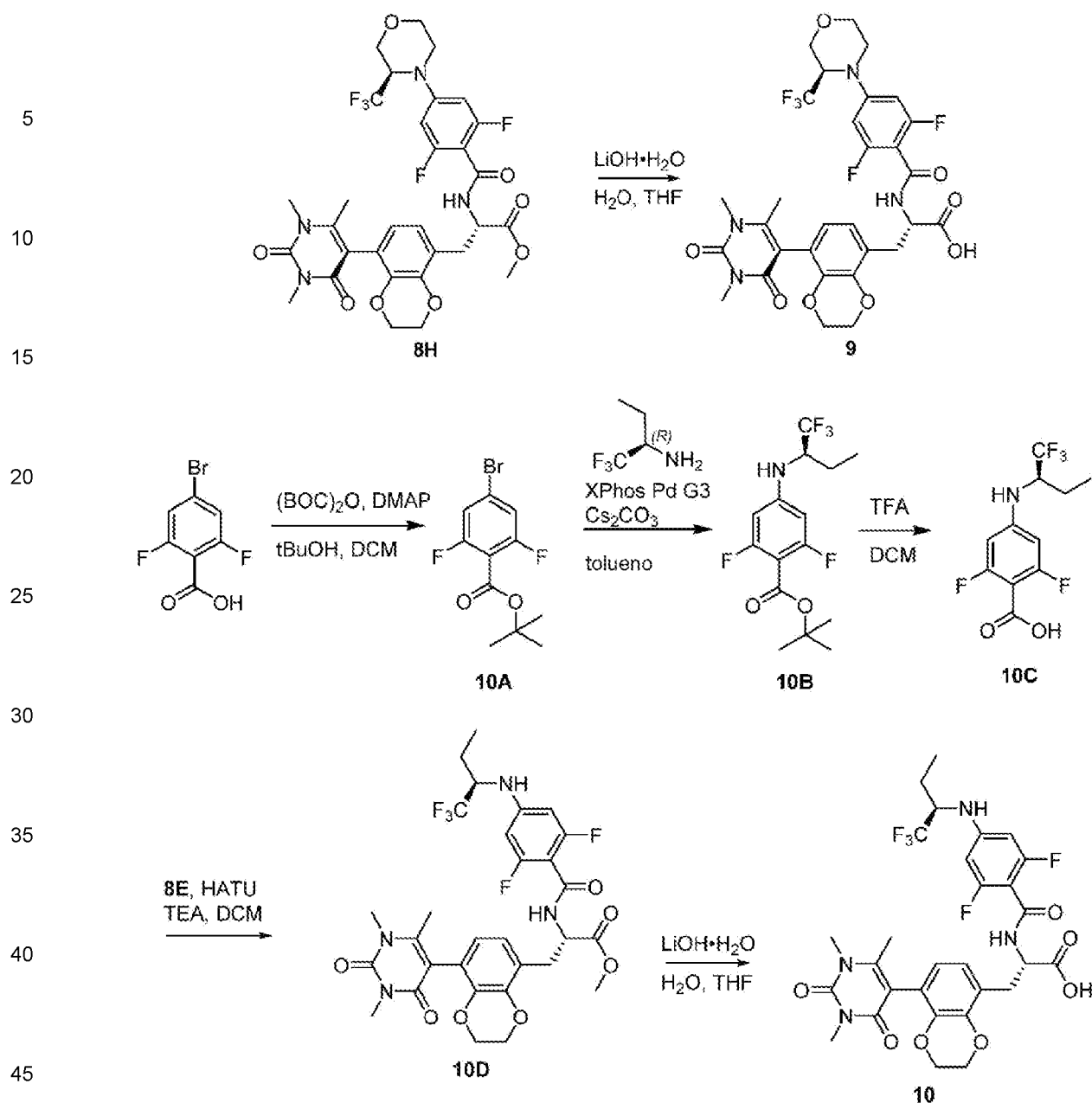
[0429] Preparación del atropisómero 1 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (8G) y del atropisómero 2 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (8H): El 8F se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un cosolvente del 50% de MeOH/TFA, a un caudal de 3 ml/min, usando una columna IC de 5 μm 4,6x100 mm. Los compuestos del título se identificaron como 8G y 8H, correspondientes al primero y al segundo picos de elución.



[0430] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (8): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con el primer pico de elución de HPLC quiral, 8G. MS (m/z) 669.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (dd, J = 17.5, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 11.3 Hz, 3H), 6.51 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 48H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 0H), 2.85 (ddd, J = 47.7, 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 2.3 Hz, 3H).

Ejemplo 9

[0431]



[0432] Síntesis del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoicoico (9): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con el segundo pico de elución de HPLC quiral, 8H. MS (m/z) 669.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (dd, J = 17.6, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 3H), 6.51 (dd, J = 12.1, 7.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 49H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.11 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz, 0H), 2.85 (ddd, J = 47.6, 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 2.3 Hz, 3H).

[0433] Síntesis de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (10A): A una solución agitada de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21,1 mmol) en diclorometano (50 ml) y alcohol terc-butílico (50 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (9,2 g, 42,2 mol) seguido de 4-dimetil aminopiridina (0,8 g, 6,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto. Este material se suspendió en hexanos, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto 10A. MS (m/z) 236.6 [M+H-C₄H₈]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 - 7.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0434] Síntesis de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de terc-butilo (10B): A una

suspensión agitada de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de terc-butilo (10A) (250 mg, 0,55 mmol), (R)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (85 mg, 0,67 mmol) y carbonato de cesio (904 mg, 2,8 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió XPhos Pd G3 (42 mg, 0,06 mmol). La mezcla de la reacción se roció con nitrógeno y luego se calentó a 90° C durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto 10B. MS (m/z) 284.1 [M+H-C₄H₈]⁺.

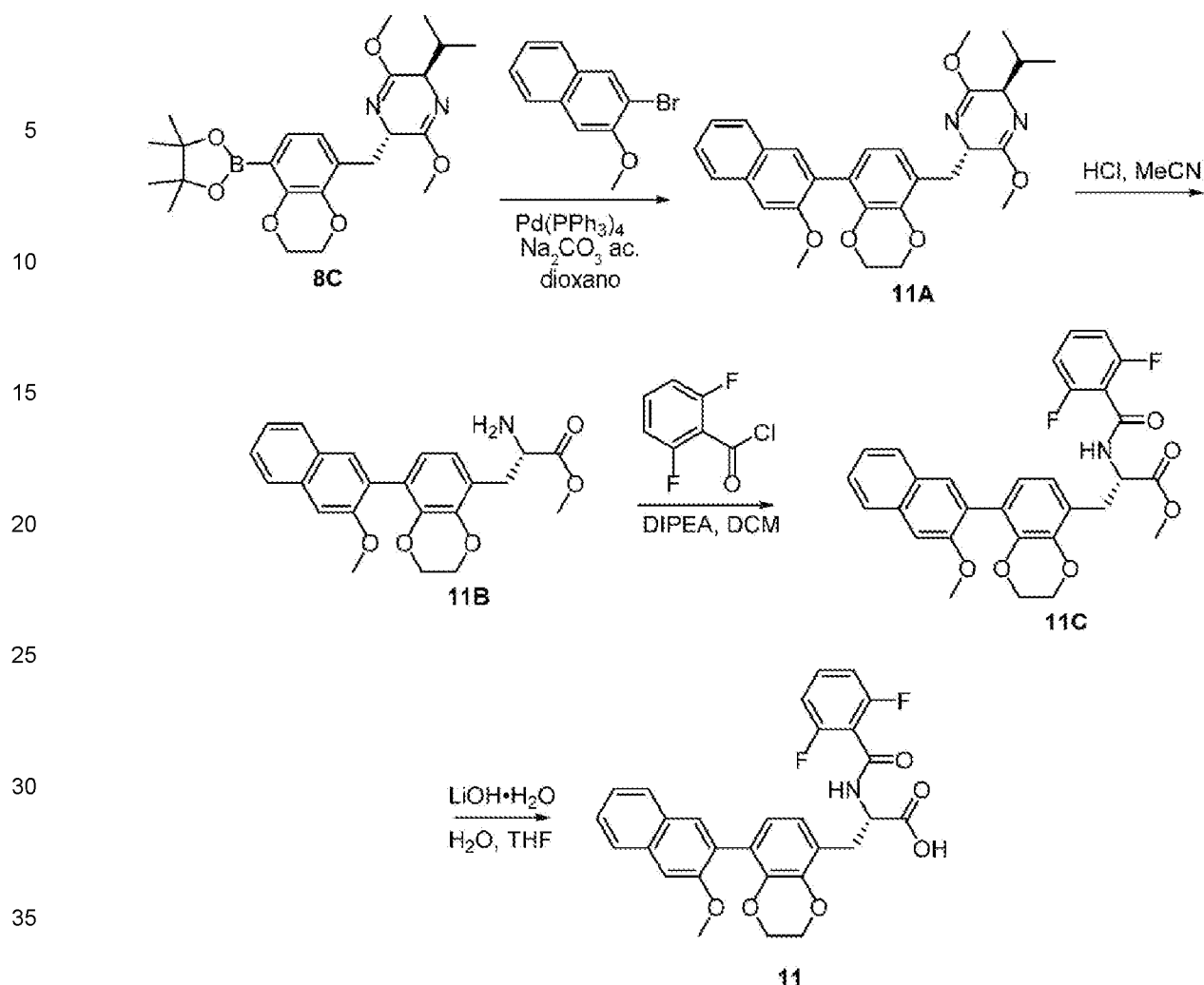
[0435] Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoico (10C): A una solución agitada de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzoato de terc-butilo (10B) (188 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de la reacción se dejó agitar a TA durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar material bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 10C. MS (m/z) 338.1 [M+H]⁺.

[0436] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino) benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (10D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 comenzando con 10C y 8E.

[0437] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoicoico (10): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 10D. MS (m/z) 641.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 2H), 6.59 - 6.36 (m, 3H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (ddd, J = 45.4, 13.9, 9.8 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.84 - 1.45 (m, 0H), 0.93 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 3H).

Ejemplo 11

[0438]



[0439] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((8-(3-metoxinaftalen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-2,5-dihidropirazina de metilo (11A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 2-bromo-3-metoxinaftaleno y 8C.

[0440] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((8-(3-metoxinaftalen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)-2,5-dihidropirazina de metilo (11B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8D del Ejemplo 8 a partir de 11A.

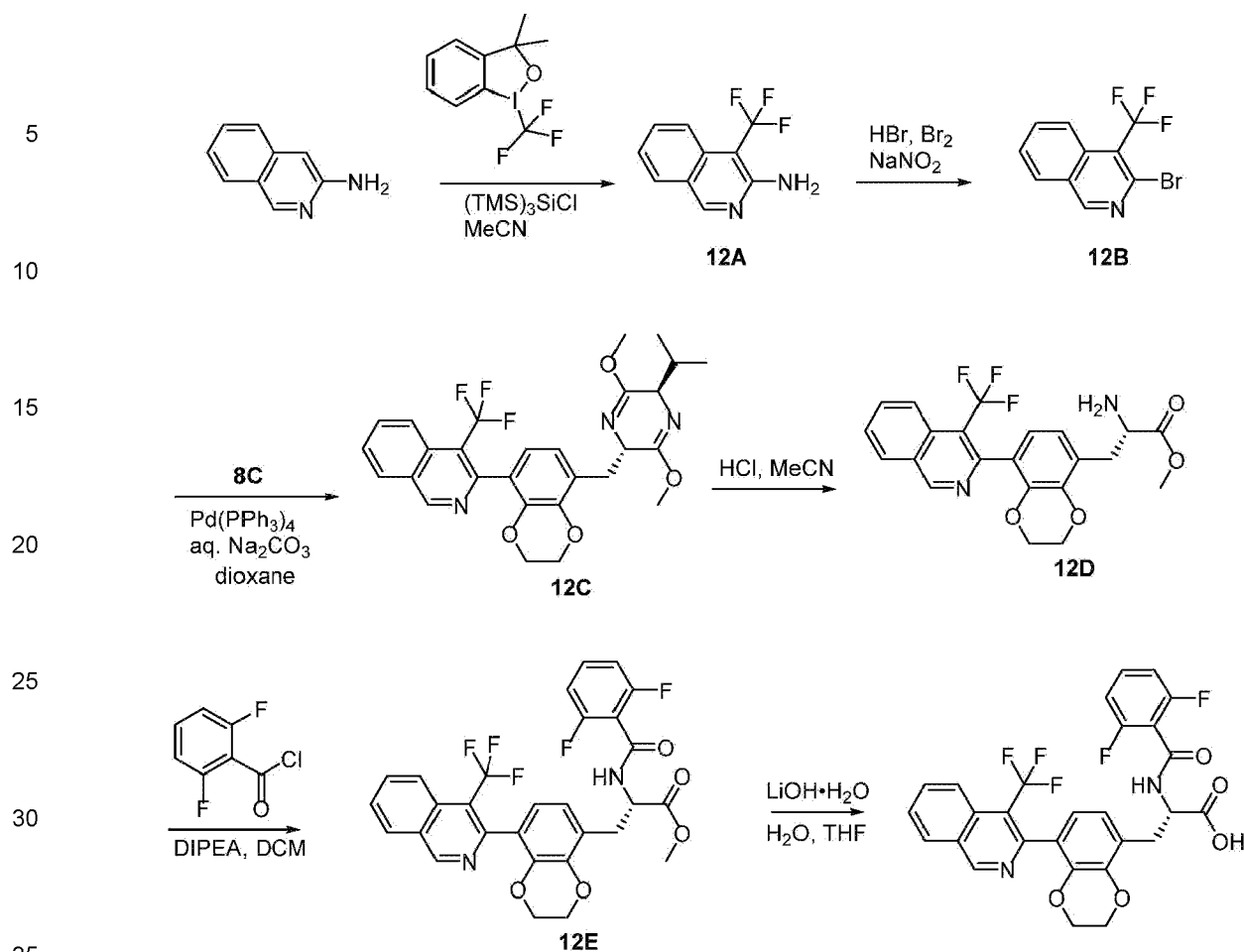
[0441] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(3-metoxinaftalen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (11C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con 11B.

[0442] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(3-metoxinaftalen-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (11): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 11C. MS (m/z) 520.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H).

Ejemplo 12

[0443]

65



[0444] Síntesis de 4-(trifluorometil)isoquinolina-3-amina (12A): A una solución agitada de 3-aminoisoquinolina (150 mg, 1,04 mmol) en MeCN se le añadió 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol (412,1 mg, 1,25 mmol) y cloruro de tris(trimetilsilil)sililo (0,35 ml, 1,25 mmol). Esta mezcla se calentó a 80° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

[0445] Síntesis de 3-bromo-4-(trifluorometil)isoquinolina (12B): A una solución agitada de 12A (91 mg, 0,43 mmol) en HBr (6,9 ml) se le añadió Br₂ (0,13 ml, 2,57 mmol). La mezcla de la reacción se mantuvo a 0° C durante 10 minutos, momento en el que se añadió NaNO₂ (147,96 mg, 2,14 mmol) como solución preelaborada en agua (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo Hex/EtOAc para dar el compuesto del título.

[0446] Síntesis de 3-(8-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-4-(trifluorometil)isoquinolina (12C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 a partir de 12B y 8C.

[0447] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (12D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8D del Ejemplo 8 comenzando con 12C.

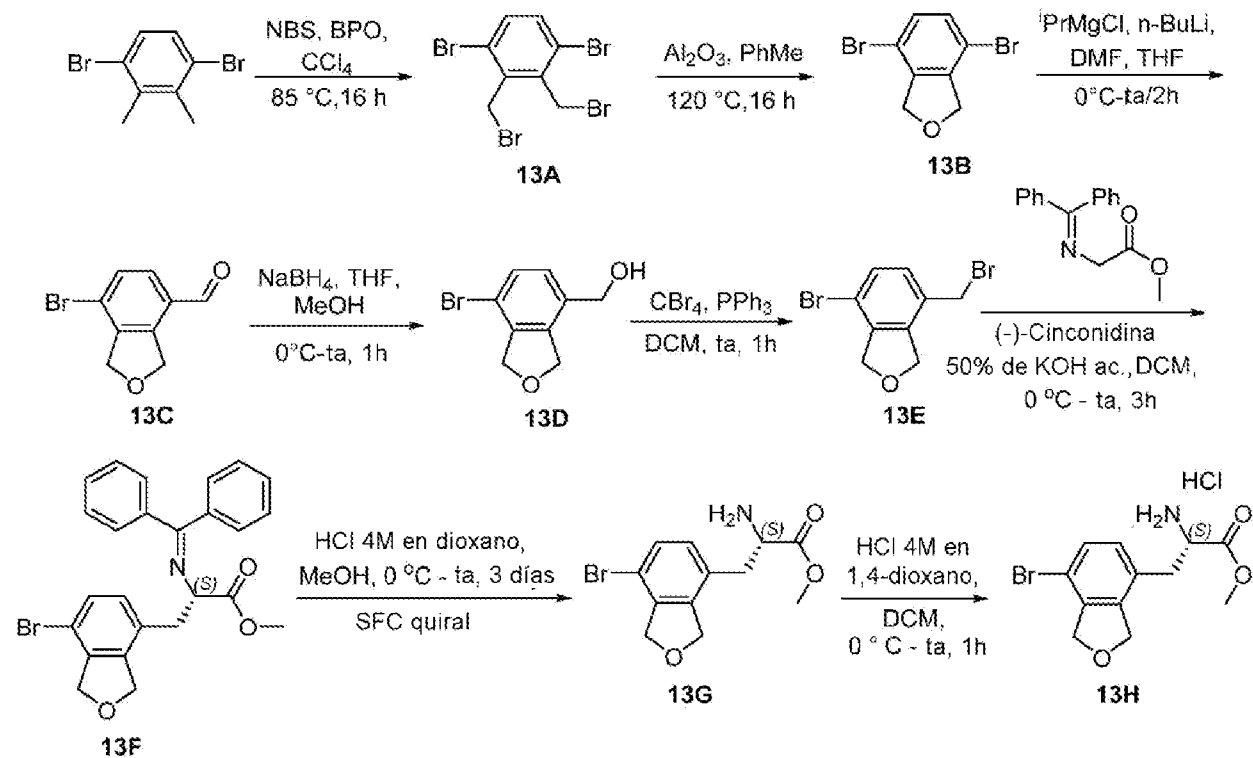
[0448] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoato de metilo (12E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con 12D.

[0449] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propanoico (12): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 12E. MS (m/z) 560.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 7.9, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (q, J = 8.0 Hz,

2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.04 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 32.6, 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 23.2, 13.9, 9.8 Hz, 1H).

Ejemplo 13

[0450] Síntesis de 1,4-dibromo-2,3-bis(bromometil)benceno (13A): A una solución agitada de 1,4-dibromo-2,3-dimetilbenceno (700,0 g, 2,652 mol) en tetracloruro de carbono (5,6 l) se le añadieron N-bromo succinimida (944,0 g, 5,304 mol) y peróxido de benzoilo (10,92 g, 0,045 mol) a TA. Se dejó que la mezcla de la reacción se agitase a 85° C durante 16 h. La mezcla de la reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EA. Se recogió el filtrado, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo EA al 2% en éter de petróleo para obtener el compuesto del título.



[0451] Síntesis de 4,7-dibromo-1,3-dihidroisobenzofurano (13B): A una solución agitada del compuesto 13A (100,0 g, 0,237 mol) en tolueno (1 l) se le añadió alúmina activada (18,13 g, 5,453 mol) a TA. La mezcla de la reacción se dejó agitar a 120° C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EA. Se recogió el filtrado, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo al 8% de EA en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

[0452] Síntesis de 7-bromo-1,3-dihidroisobenzofurano-4-carbaldehído (13C): A una solución agitada del compuesto 13B (30 g, 0,108 mol) en THF (1 l) se le añadió cloruro de isopropilo y magnesio (18,13 g, 0,216 mol) a 0° C. La mezcla de la reacción se dejó agitar a 0° C durante 10 min. Se añadió n-BuLi (1,6 M en THF, 74,2 ml, 0,119 mol) y la mezcla de la reacción se dejó agitar a 0° C durante 1 h. Se añadió DMF (12,5 ml, 0,162 mol) a 0° C y la reacción se calentó a TA y se dejó agitar durante 16 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua (0,200 l) y se extrajo con EA (0,500 L, 2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título sin purificación adicional.

[0453] Síntesis de (7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-yl)metanol (13D): A una solución agitada del compuesto 13C (22 g, 96,89 mmol) en THF (0,484 l) y MeOH (0,660 l) se le añadió borohidruro sódico (5,04 g, 96,89 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0° C. La mezcla de la reacción se dejó agitar mientras se calentaba a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con una lechada de hielo/agua y se extrajo con EA (0,500 l, 2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo EA al 20% en hexano para obtener el compuesto del título.

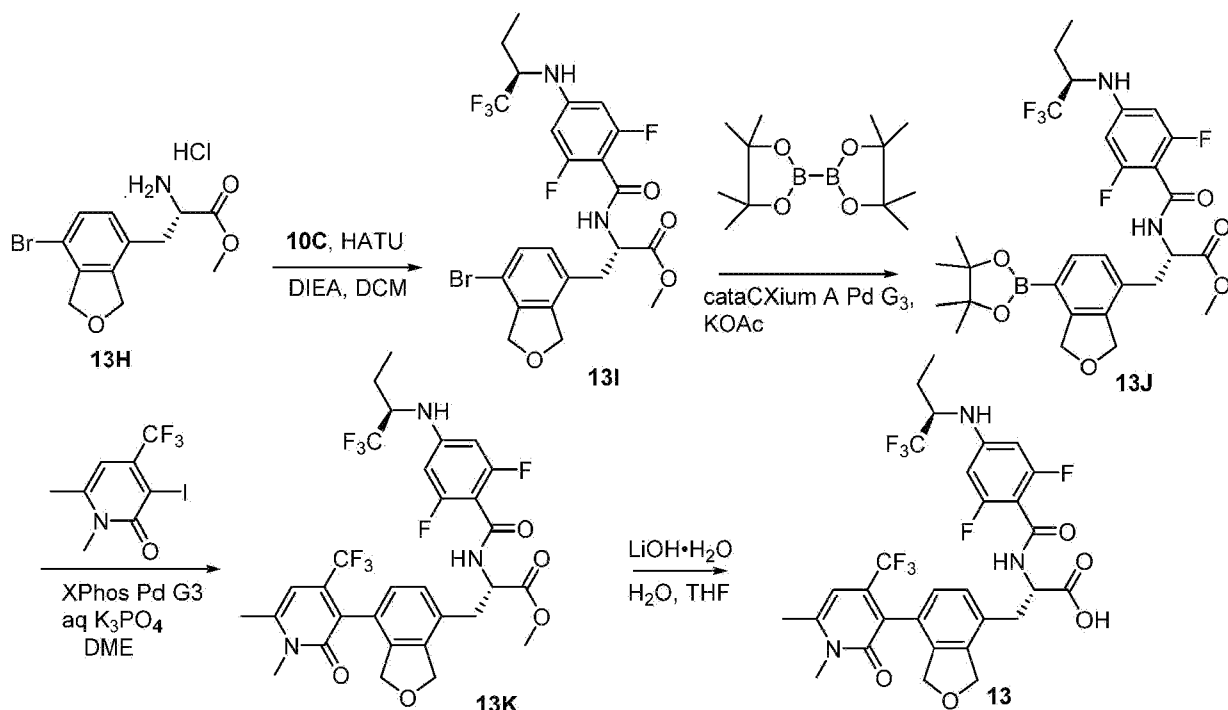
[0454] Síntesis de 4-bromo-7-(bromometil)-1,3-dihidroisobenzofurano (13E): A una solución del compuesto 13D (20,0 g, 87,30 mmol) en DCM (0,180 l) se le añadieron trifenilfosfina (34,31 g, 130,9 mmol) y carbontetrabromuro (43,4 g, 130,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla de la

reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo un 2-6% de EA en hexano para obtener el compuesto del título.

[0455] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de metilo (13F): A una solución agitada de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de metilo (18,0 g, 71,06 mmol) en DCM (0,540 l) se le añadió (-)-cinconidina (2,091 g, 7,106 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se añadieron hidróxido potásico (50%, 0,144 l), compuesto 13E (19,71 g, 67,50 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar mientras se calentaba a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (0,150 l) y se agitó a TA durante 15 min. La capa acuosa se extrajo con DCM (0,300 l, 2x) y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título usado sin purificación adicional.

[0456] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (13G): A una solución agitada del compuesto 13F bruto (38,0 g, 81,83 mmol) en MeOH (0,190 l) a 0° C se le añadió HCl 4M en dioxano (0,266 L) [Nota: se vuelve una solución uniforme después de la adición de HCl]. La mezcla de la reacción se dejó agitar mientras se calentaba a TA durante 3 días. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (0,400 l) y se lavó con EA (0,400 l, 2x). La capa acuosa se aisló, se ajustó el pH a (~8) con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EA (0,400 l, 2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo MeOH al 2% en DCM para obtener el compuesto 13G como una mezcla de isómeros 60:40. La mezcla de isómeros se sometió a extracción adicional con EA (0,400 l, 2x). La mezcla de isómeros se purificó adicionalmente mediante SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (Pico 2). Condiciones de SFC: Chiralpak IA (30x250 mm) 5μ, 65% de CO₂, 35% de cosolvente (0,5% de DEA en MeOH), 90,0 g/min, 90,0 bar, UV 225,0 nm, tiempo de apilamiento 5,40 min, inyección de 110 mg.

[0457] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (13H): A una solución del compuesto G (pico SFC 2, 10,2 g, 33,98 mmol) en DCM (0,102 l) a 0° C se le añadió HCl 4M en dioxano (0,041 l, 135,9 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.



[0458] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (13I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 comenzando con 10C y 13H.

[0459] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (13J): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 13I.

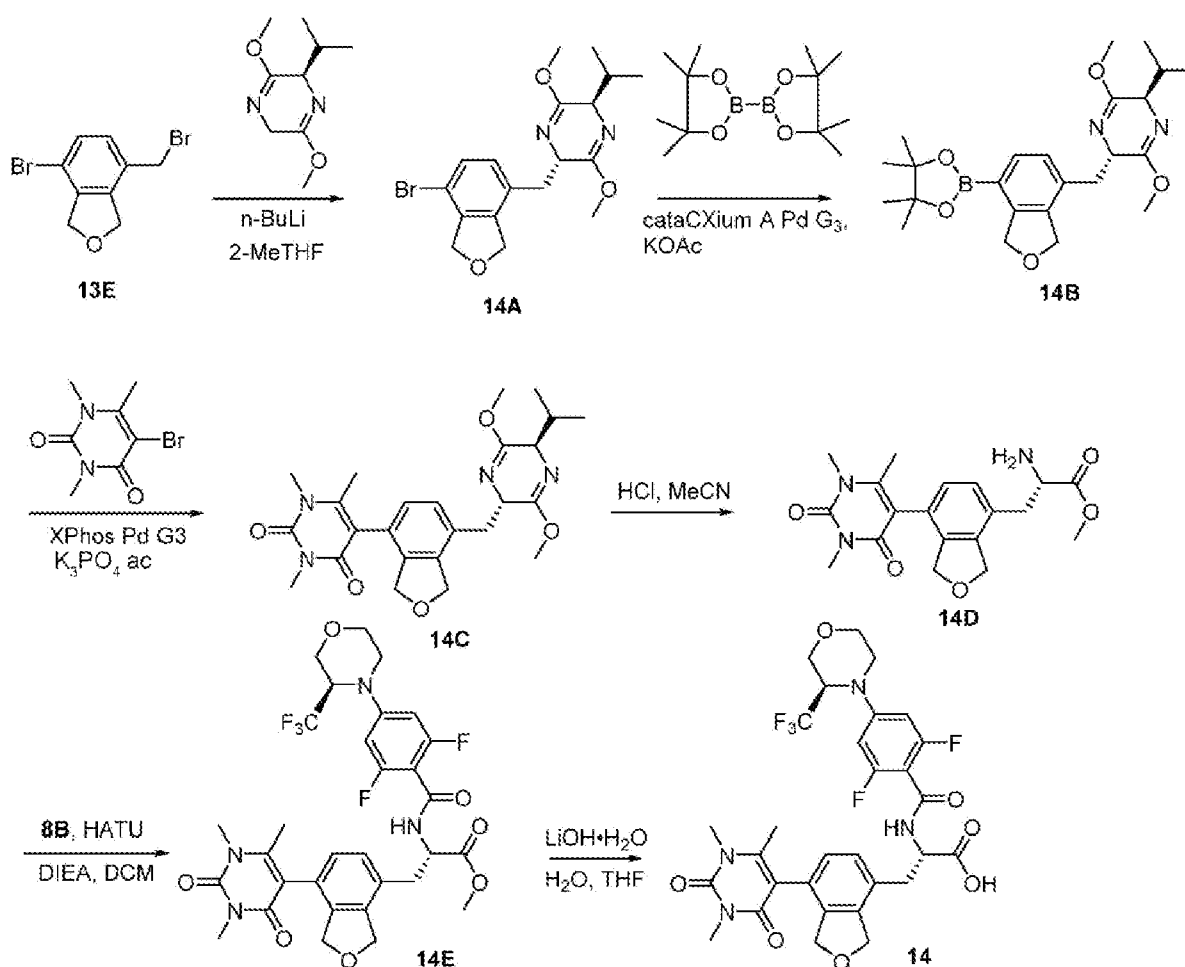
[0460] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (13K): A una solución agitada

de 13I (196 mg, 0,32 mmol) en DME (4,9 ml) se le añadió 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (122 mg, 0,38 mmol), XPhos Pd G3 (14 mg, 0,016 mmol) y K_3PO_4 ac. (1,1 ml, 1 M). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 90° C durante 15 min. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-100%) para dar el compuesto del título.

[0461] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (13): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 13K. MS (m/z) 662.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.45 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.07 (dt, J = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 9.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (dp, J = 21.0, 7.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 14

[0462]



[0463] Síntesis de (2S,5R)-2-((7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (14A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 13E.

[0464] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)metil)-2,5-dihidropirazina (14B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 14A.

[0465] Síntesis de 5-(7-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-1,3-dihidroisobenzofurano-4-il)-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (14C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método

presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 14B.

[0466] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (14D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 14C.

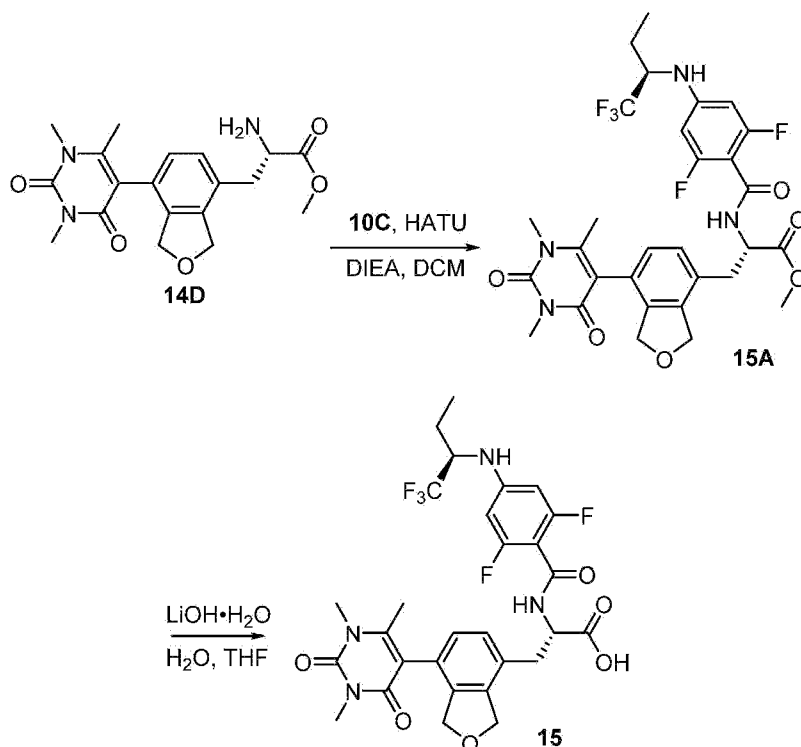
[0467] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (14E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 comenzando con 8B y 14D.

[0468] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (14): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 14E. MS (m/z) 653.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.63 (dtd, J = 18.4, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

Ejemplo 15

[0469] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (15A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 comenzando con 10C y 14D.

[0470] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (15): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 15A. MS (m/z) 625.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 5.17 - 5.03 (m, 2H), 4.77 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.61 (dddd, J = 15.5, 10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.77 (ddd, J = 14.0, 7.1, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.6, 14.3, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).



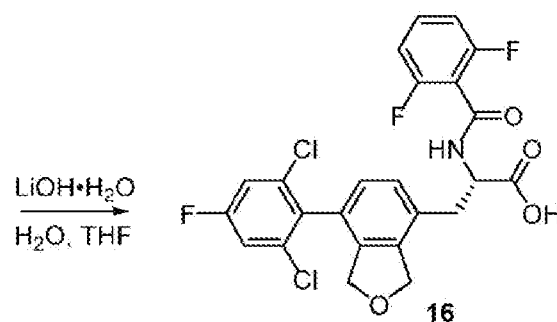
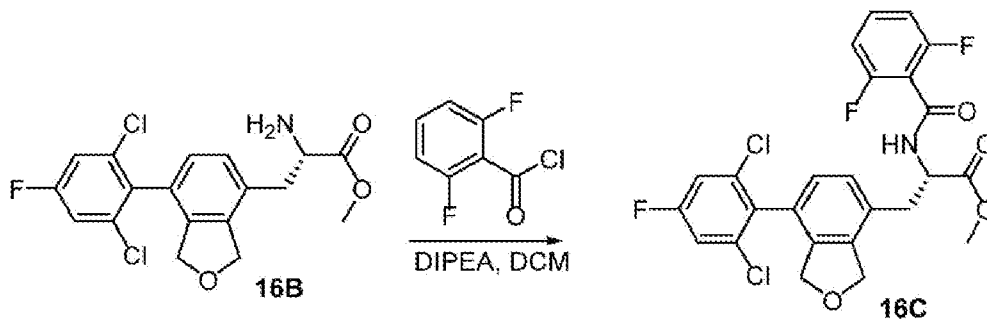
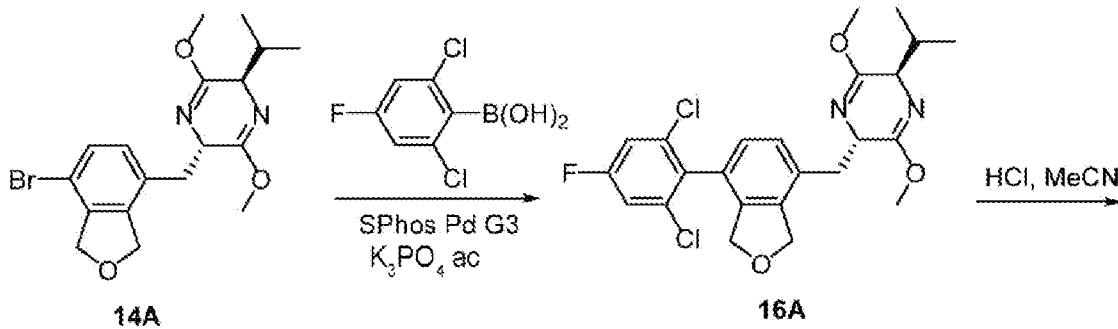
Ejemplo 16

[0471] Síntesis de (2S,5R)-2-((7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (16A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4B del Ejemplo 4 comenzando con ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y 14A.

[0472] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (16B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 16A.

[0473] Síntesis de (S)-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (16C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 16B.

[0474] Síntesis del ácido (S)-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (16): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 16C. MS (m/z) 510.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 3H), 3.16 (dd, J = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.6, 10.4 Hz, 1H).

**Ejemplo 17**

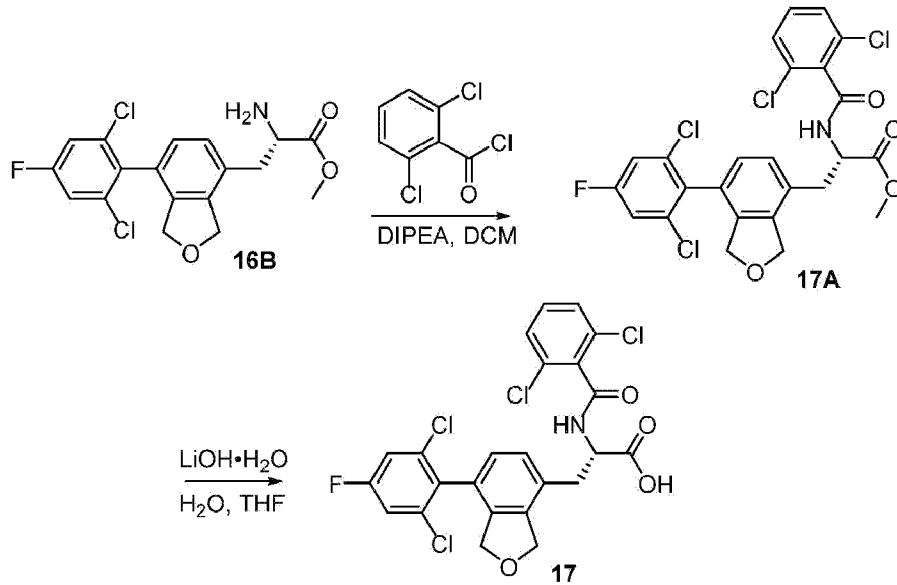
[0475]

5

10

15

20



[0476] Síntesis de (S)-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (17A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y 16B.

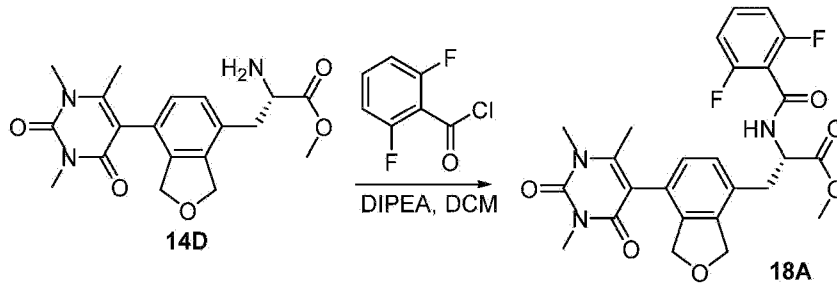
[0477] Ácido (S)-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (17): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 17A. MS (m/z) 542.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 2H), 4.82 (ddd, J = 11.1, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 1.8 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 14.6, 4.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.5, 11.2 Hz, 1H).

Ejemplo 18

[0478]

40

45



50

55

60

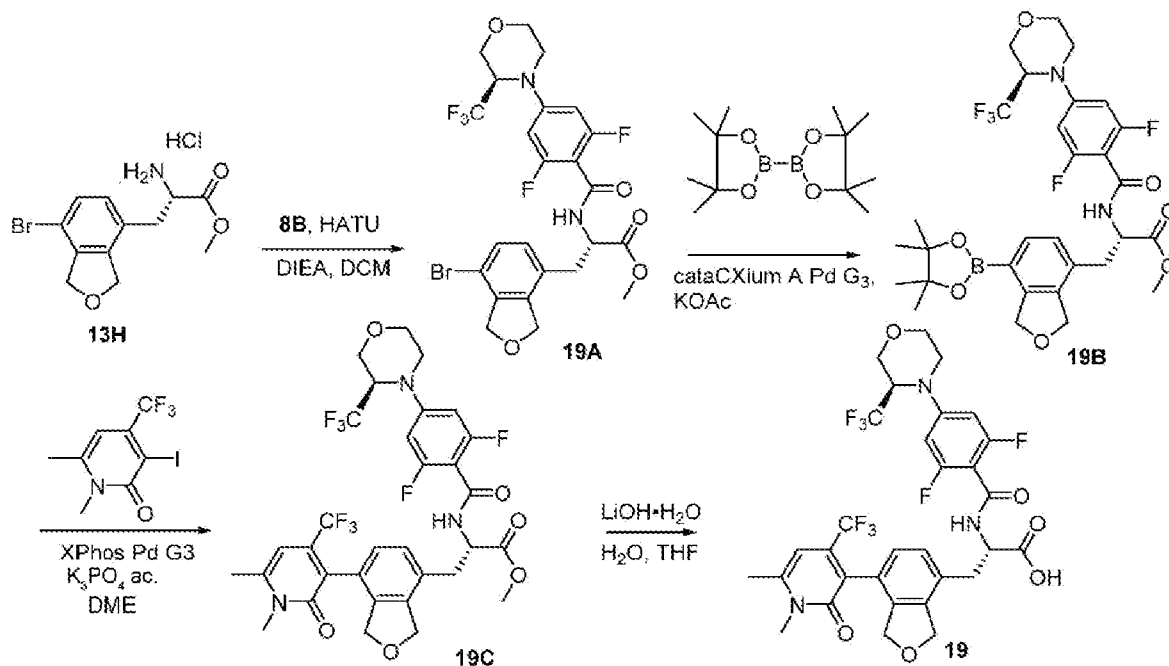
[0479] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (18A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo y 14D.

[0480] Ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(7-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-

dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (18): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 18A. MS (m/z) 500.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 7.49 (ttd, J = 8.9, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.70 (dddd, J = 22.6, 10.3, 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.5, 10.3 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.4 Hz, 3H).

Ejemplo 19

[0481]



[0482] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (19A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 a partir de 8B y 13H.

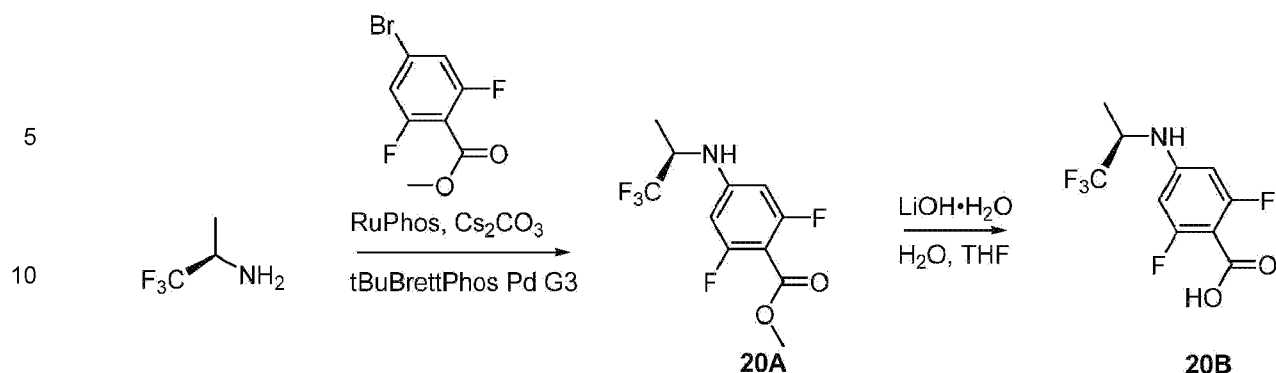
[0483] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (19B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 19A.

[0484] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (19C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 19B.

[0485] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (19): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 19B. MS (m/z) 690.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo 20

[0486]



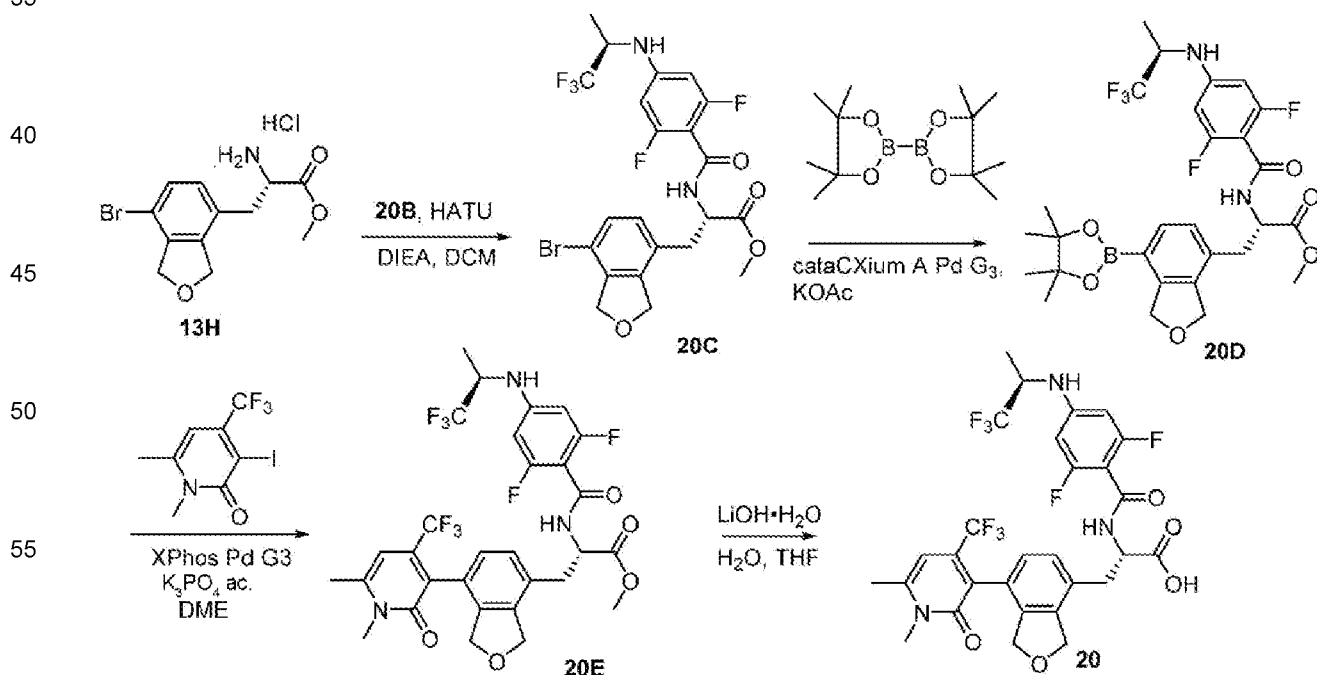
15 [0487] Síntesis de (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzoato de metilo (20A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8A del Ejemplo 8 comenzando con 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

20 [0488] Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzoico (20B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8B del Ejemplo 8 comenzando con 20A.

25 [0489] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (20C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 6A del Ejemplo 6 comenzando con 13H y 20B.

30 [0490] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (20D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 20C.

35 [0491] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (20E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 20D.



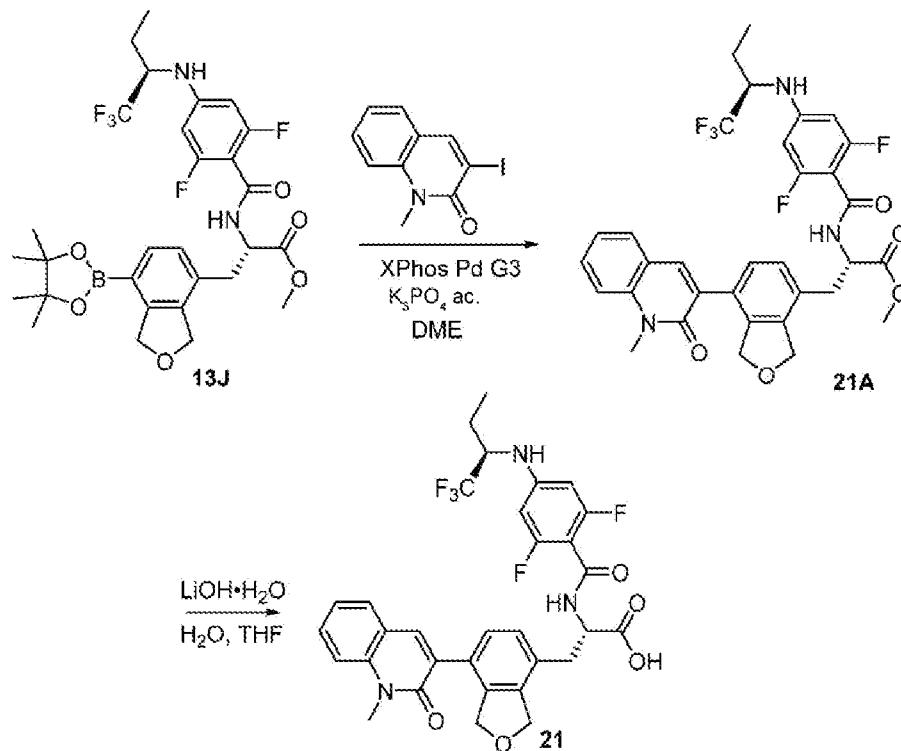
65 [0492] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (20): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 20D. MS (m/z) 648.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 10.1

H_z, 2H), 4.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 3.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.07 (dt, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 21

[0493] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofurano-4-il)propanoato de metilo (21A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-yodo-1-metilquinolin-2(1H)-ona y 13J.

[0494] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (21): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 21A. MS (m/z) 630.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.11 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.59 (td, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.3, 9.5 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).



Ejemplo 22

[0495] Síntesis de 3-cloro-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona (22A): A una solución agitada de 3-cloro-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (486 mg, 3,1 mmol) en DME se le añadió K₂CO₃ (426 mg, 3,1 mmol) y yodometano (0,19 ml, 3,1 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 2 h. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-30%) para dar el compuesto del título.

[0496] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (22B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 22A y 13J.

[0497] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (22): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 22B. MS (m/z) 608.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H),

4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 18.3, 8.4 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 14.5, 4.9 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 14.7, 9.8, 5.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

5

10

15

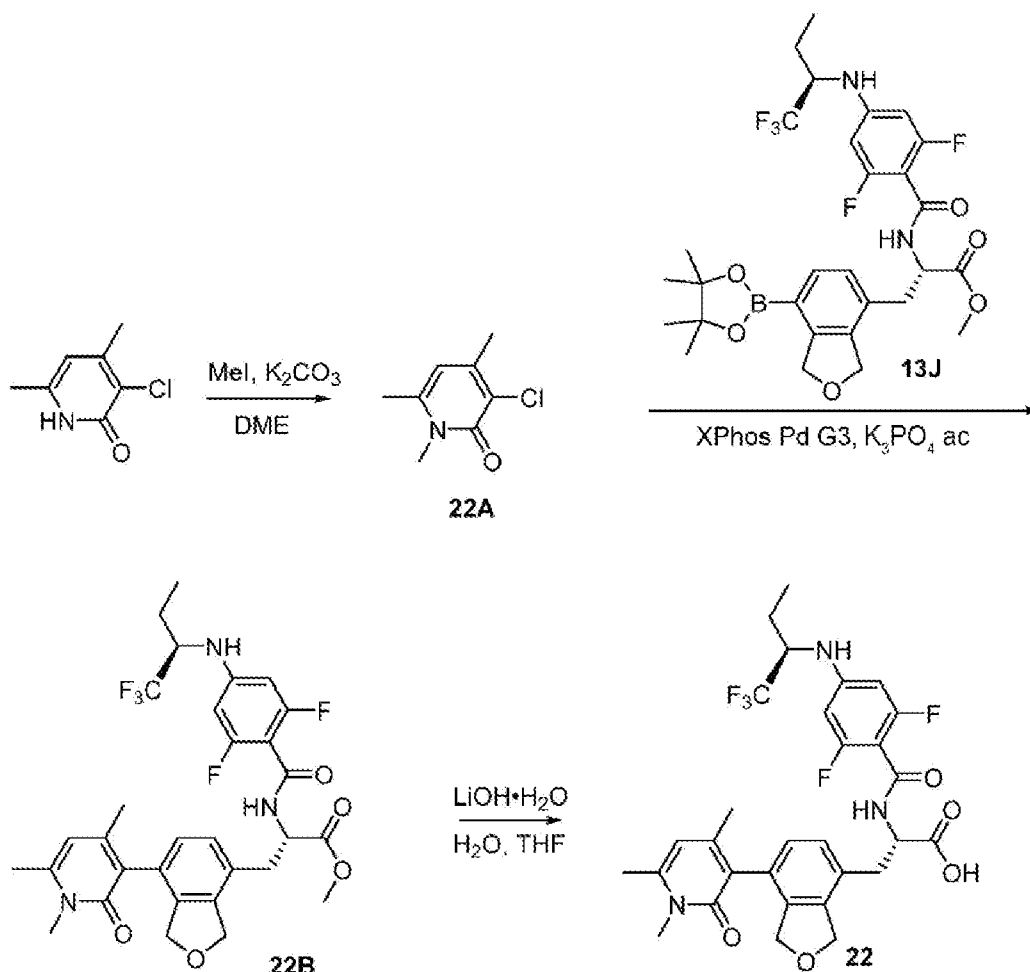
20

25

30

35

40



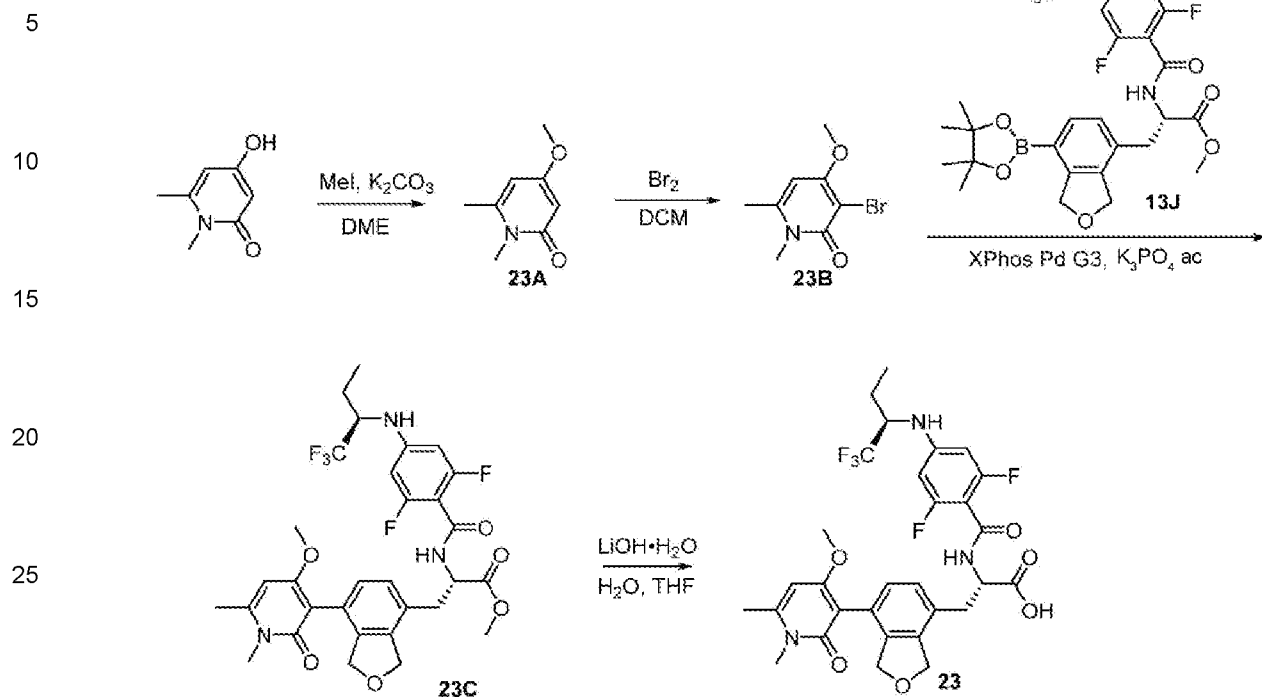
Ejemplo 23

[0498] Síntesis de 4-metoxi-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (23A): A una solución agitada de 4-hidroxi-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1,8 mmol) en DMF (13,8 ml) se le añadió K_2CO_3 (745 mg, 5,4 mmol) y yodometano (0,34 ml, 5,4 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró y después se añadió DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-20%) para dar el compuesto del título.

[0499] Síntesis de 3-bromo-4-metoxi-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (23B): A una solución agitada de 23A (215 mg, 1,4 mmol) en DCM (28 ml) enfriado a $-40^\circ C$ se le añadió gota a gota una solución de Br_2 (0,072 ml, 1,4 mmol) en DCM (7 ml). Después de 5 min, se añadió $NaHSO_3$ al 5% ac. y la mezcla de la reacción se dejó calentar a TA durante 15 min. Se añadió agua a la mezcla de la reacción. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título.

60

65

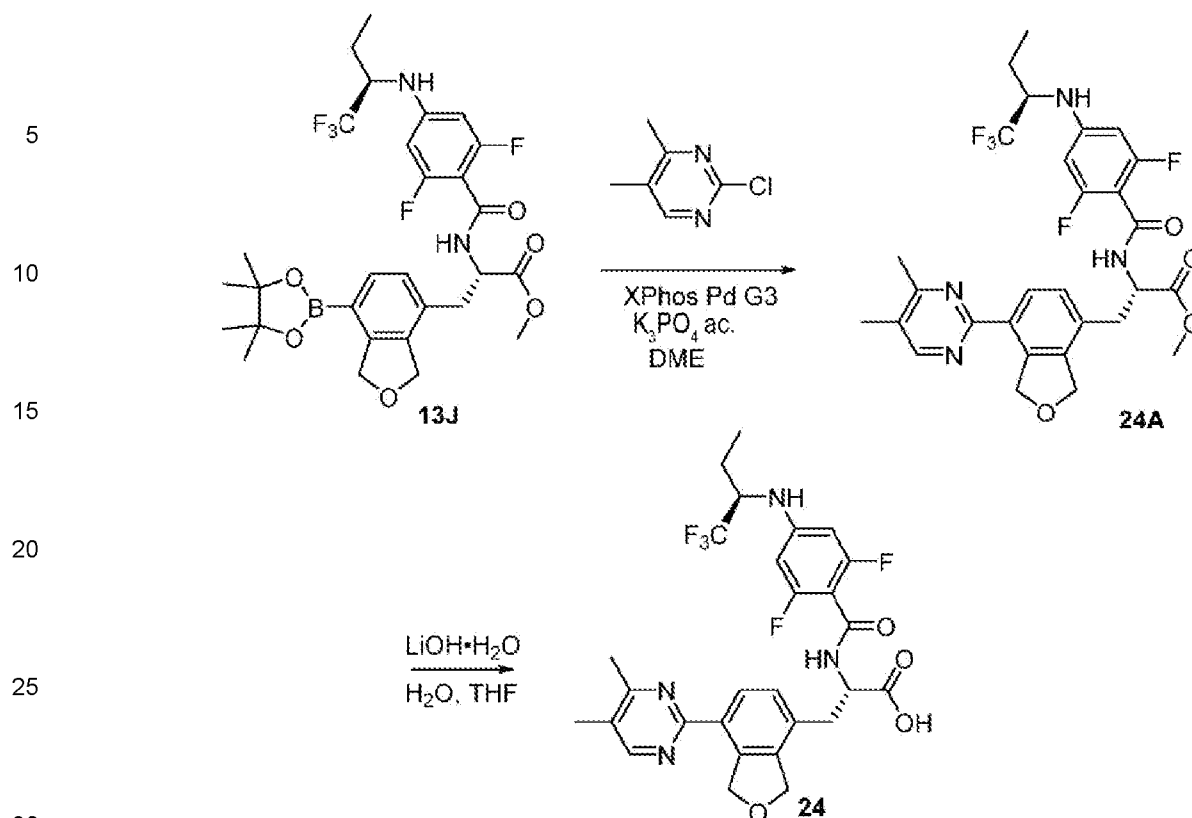


[0500] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (23C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 23B y 13J.

[0501] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (23): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 23C. MS (m/z) 624.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.4, 9.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.4, 14.1, 7.1 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 24

[0502]



[0503] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino) benzamido)-3-(7-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (24A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina y 13J.

[0504] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (24): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 24A. MS (m/z) 579.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.62 (ddd, J = 10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (dtd, J = 14.3, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 25

[0505] Síntesis de 1,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (25A): A una solución agitada de 4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,056 mmol) en DMF se le añadió NaH (25 mg, 0,62 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 30 min, momento en el que cesó el burbujeo. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se añadió gota a gota p-tolueno sulfonato de metilo (116 mg, 0,062 mmol). Después de 4 h, la mezcla de la reacción se dejó calentar hasta TA, se concentró a presión reducida y se purificó en cromatografía en gel de sílice eluyendo con Hex/EA al 0-100% para proporcionar el compuesto del título.

5

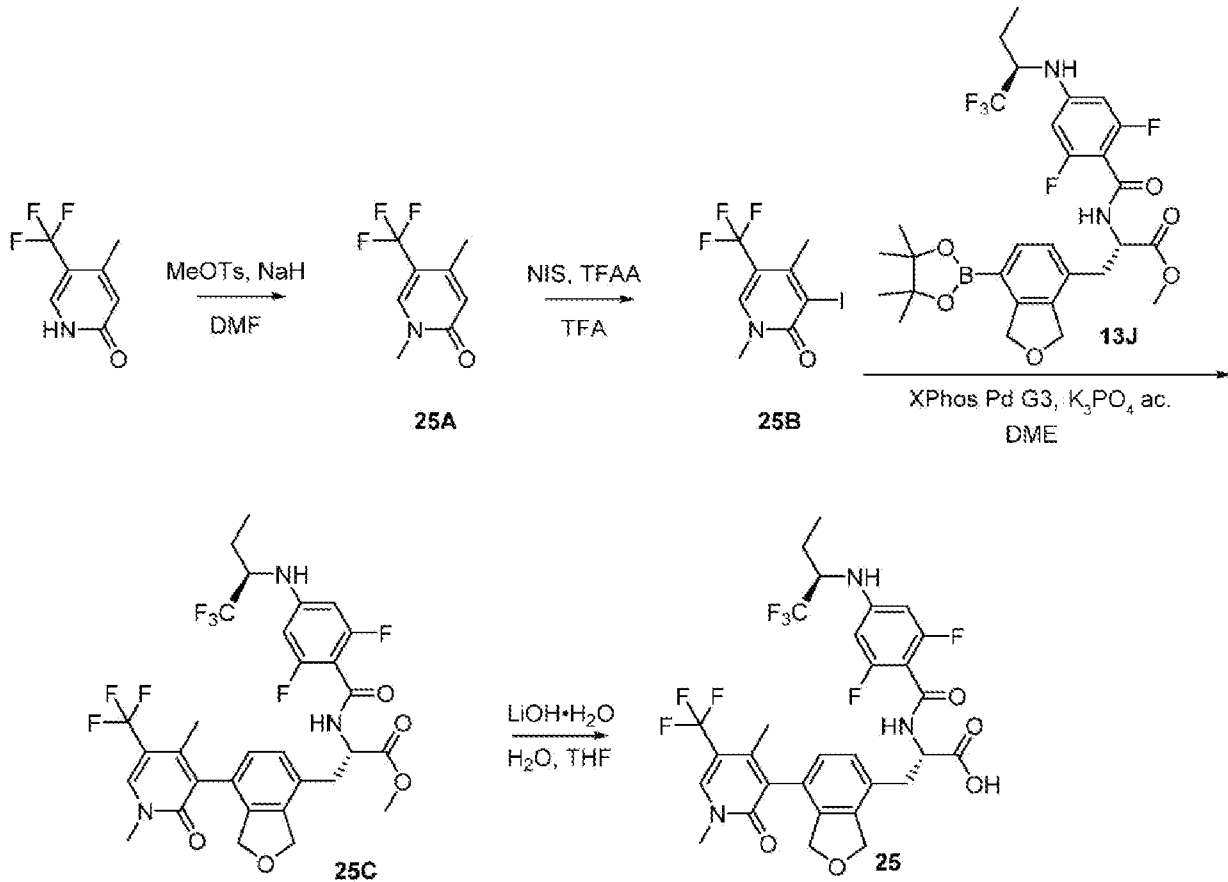
10

15

20

25

30



35

40

45

50

55

60

65

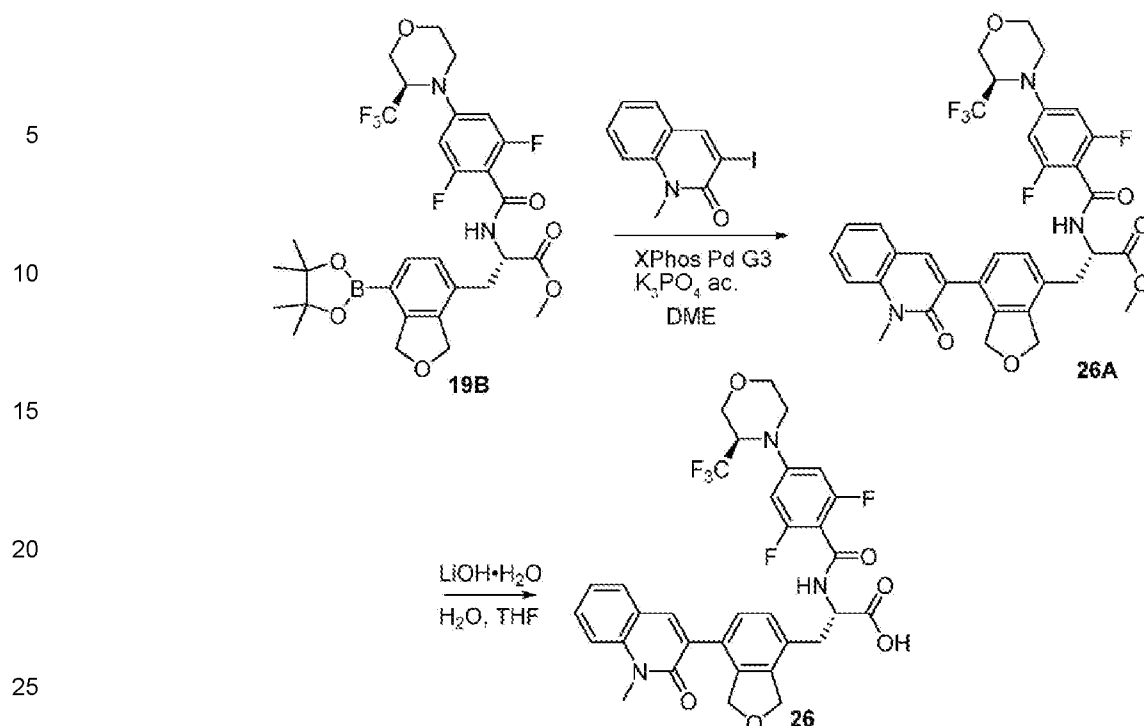
[0506] Síntesis de 3-yodo-1,4-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (25B): A una solución agitada de 25A (0,72 g, 4 mmol) en TFA (0,8 ml) se le añadió TFAA (1,6 g, 8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 5 min en un vial sellado, seguido de la adición de NIS (1,08 g, 5 mmol) y calentamiento adicional a 60° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y el TFA se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con bicarbonato sódico sat. y después con salmuera. La capa orgánica se filtró y luego se concentró para dar el compuesto del título sin purificación adicional.

[0507] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (25C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 25B y 13J.

[0508] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (25): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 25C. MS (m/z) 676.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 5.18 - 5.02 (m, 2H), 4.81 - 4.61 (m, 3H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 14.4, 9.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.9, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.5, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 26

[0509]



[0510] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (26A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 19C del Ejemplo 19 comenzando con 3-yodo-1-metilquinolin-2(1H)-ona y 19B.

[0511] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (26): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 26A. MS (m/z) 658.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.91 (dt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 9.6, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.3, 9.6 Hz, 1H).

Ejemplo 27

[0512]

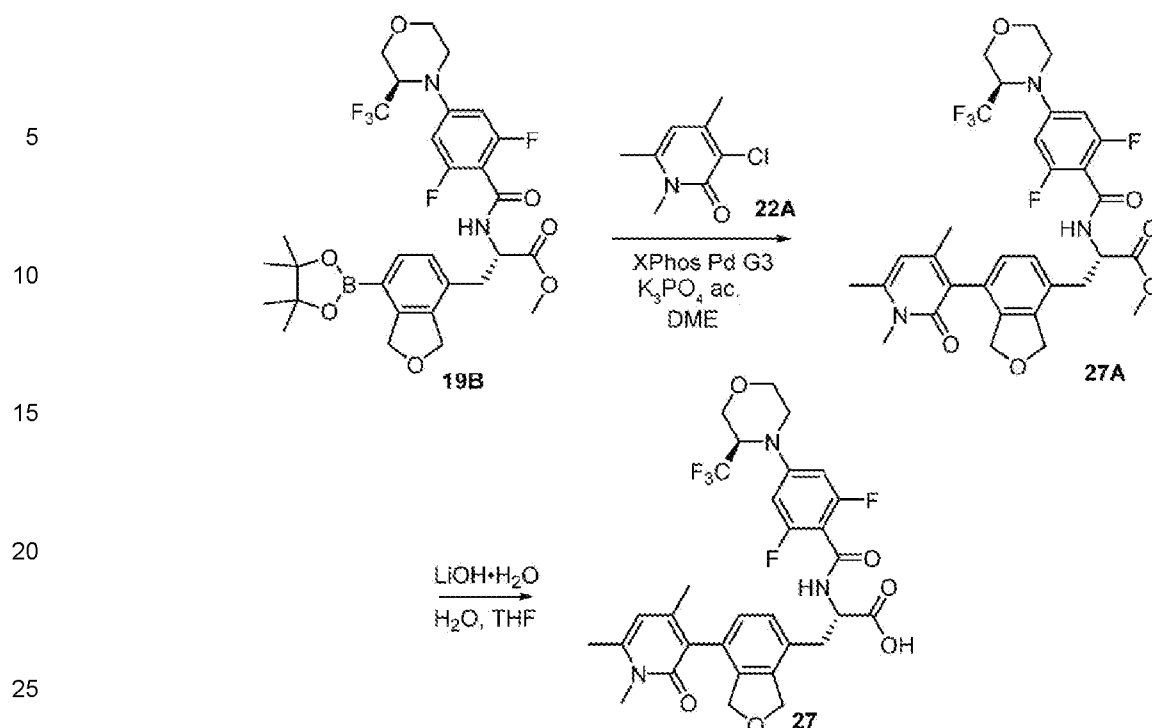
45

50

55

60

65

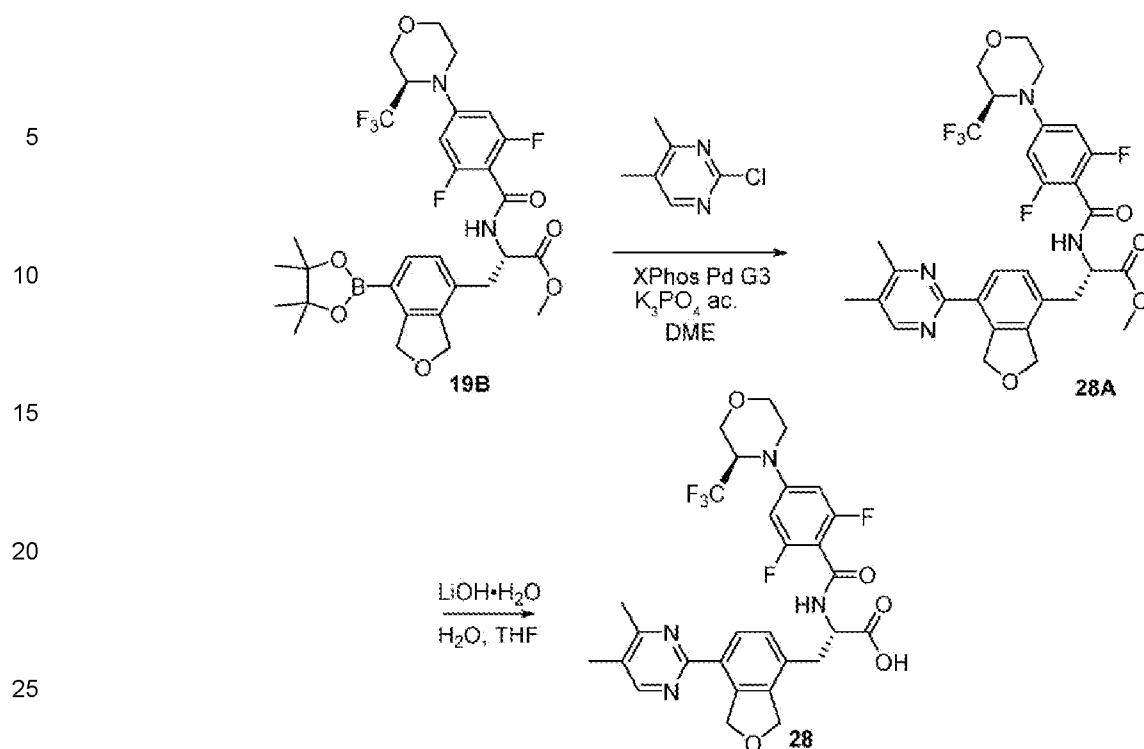


[0513] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (27A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 19C del Ejemplo 19 a partir de 22A y 19B.

[0514] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (27): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 27A. MS (m/z) 636.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 14.8, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.7 Hz, 3H).

Ejemplo 28

[0515] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (28A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 19C del Ejemplo 19 comenzando con 2-cloro-4,5-dimetilpirimidina y 19B.



[0516] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(4,5-dimetilpirimidin-2-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (28): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 28A. MS (m/z) 607.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.65 (ddd, J = 10.1, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 12.9, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Ejemplo 29

[0517] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,4-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (29A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 19C del Ejemplo 19 a partir de 25B y 19B.

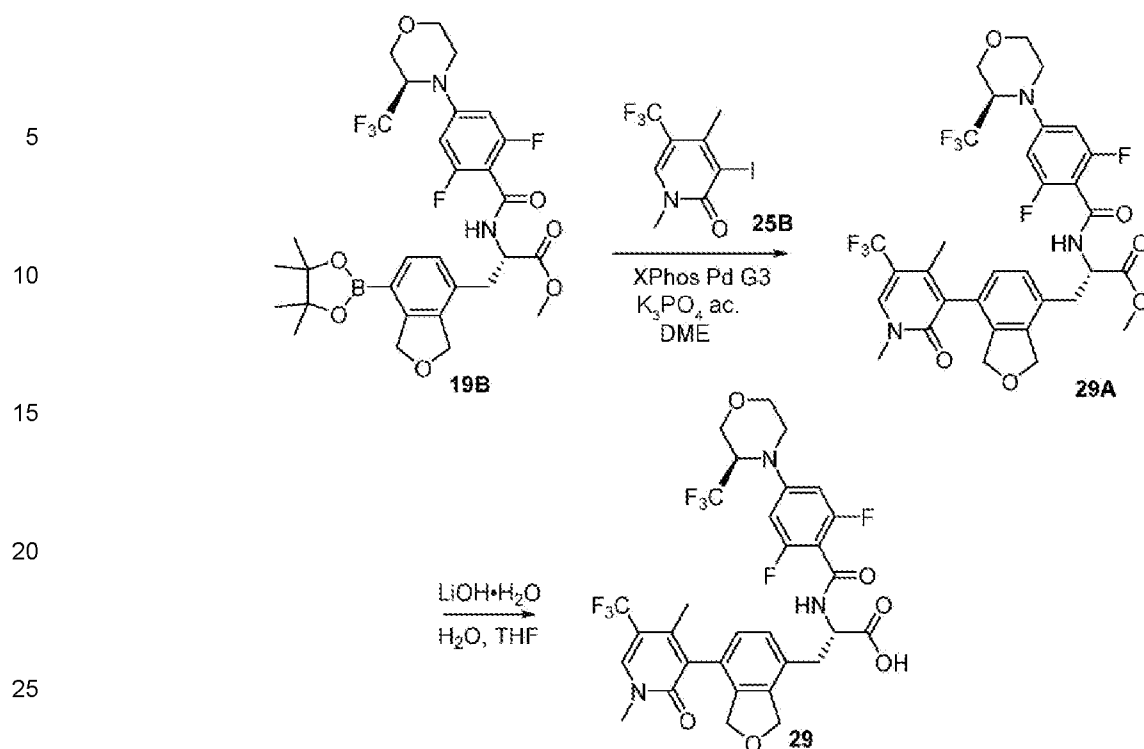
45

50

55

60

65

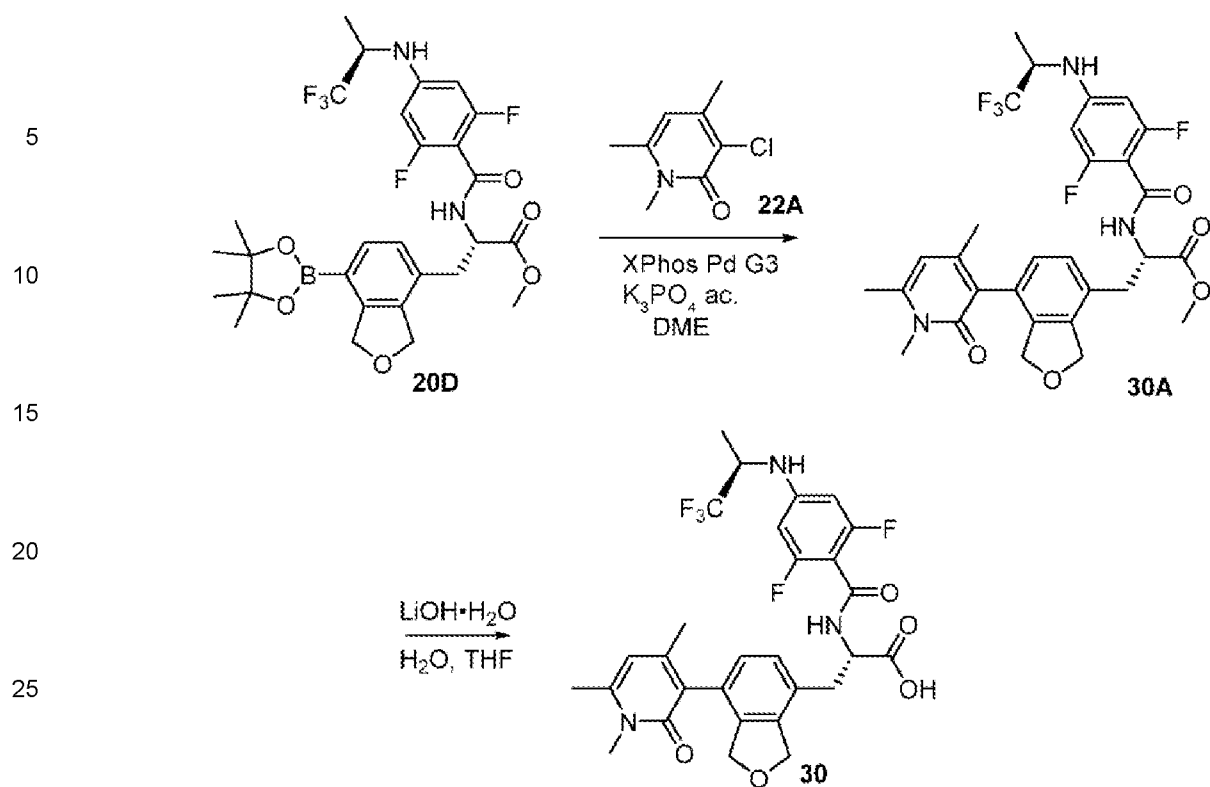


[0518] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(7-(1,4-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (29): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 29A. MS (m/z) 690.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 12.3, 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.91 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 22.4, 11.0, 4.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.7, 4.7 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 14.5, 10.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 3H).

Ejemplo 30

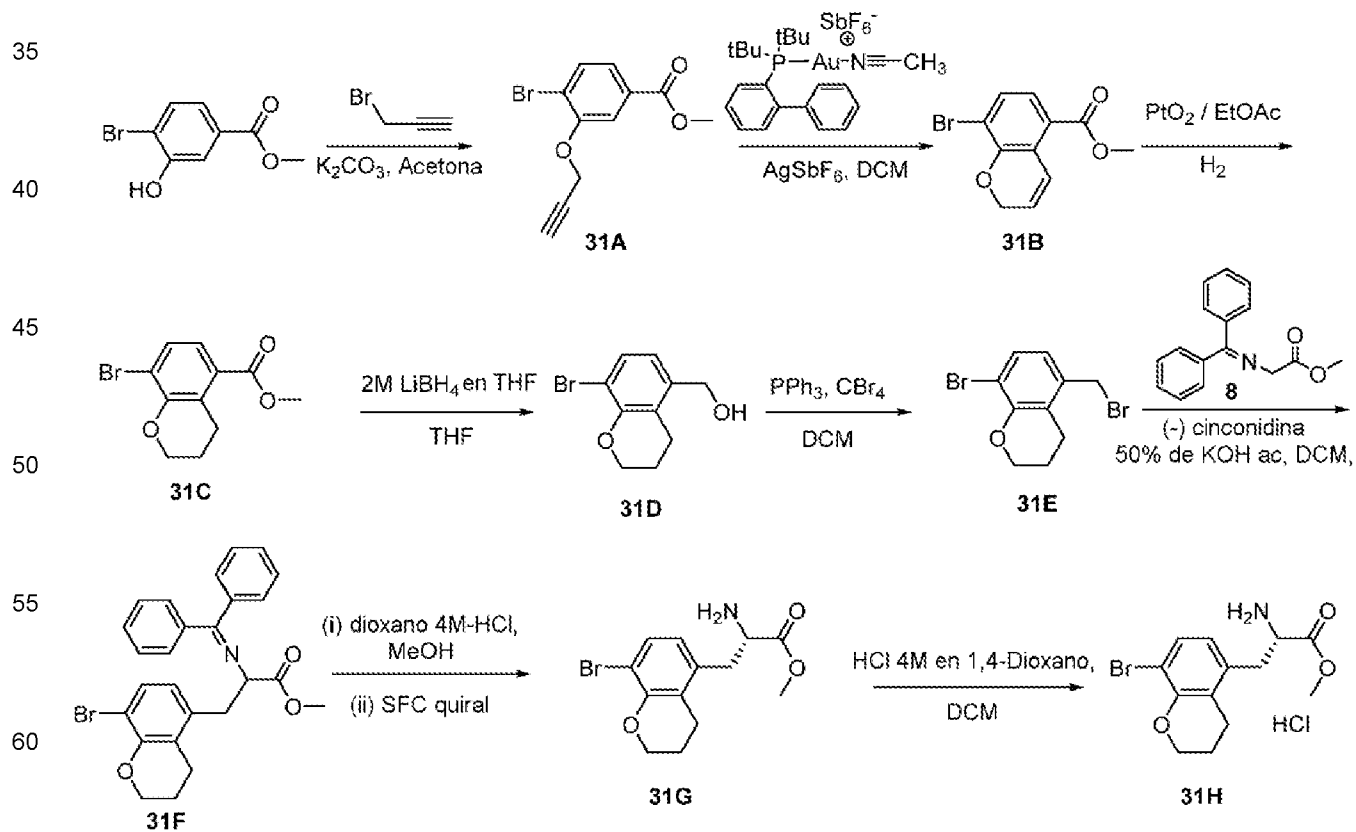
[0519] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoato de metilo (30A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 20E del Ejemplo 20 comenzando con 20D y 22A.

[0520] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(7-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-4-il)propanoico (30): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 29A. MS (m/z) 594.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (q, J = 13.0, 12.3 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 3H), 3.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.06 (dd, J = 14.5, 4.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 14.9, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 3H).



Ejemplo 31

[0521]



[0522] Síntesis de 4-bromo-3-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo (31A): A una suspensión agitada de 4-bromo-3-

hidroxibenzoato de metilo (200 g, 865,8 mmol), y K_2CO_3 (239 g, 1731,3 mmol) en acetona (1500 ml) se le añadió bromuro de propargilo al 80% en tolueno (193 ml, 1298,1 mmol). Después de agitar durante 8 horas a 50° C la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se evaporó a presión reducida. El material resultante se lavó adicionalmente con pentano para obtener 31A.

5 [0523] Síntesis de 8-bromo-2H-cromo-5-carboxilato de metilo (31B): A una solución agitada de hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-terc-butilfosfina]oro(I) (1,8 g, 2,33 mmol) en DCM (750 ml) en un matraz de fondo redondo cubierto con papel de aluminio se le añadió hexafluoro antimonita de plata (0,64 g, 1,86 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla de la reacción se le añadió el compuesto 31A en una porción, el resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para obtener 31B. El compuesto bruto se usó para el paso siguiente sin ninguna purificación.

15 [0524] Síntesis de 8-bromocromano-5-carboxilato de metilo (31C): A una suspensión agitada de óxido de platino (1,25 g, 5 mol%) en EtOAc (500 ml) se le añadió el compuesto 31B (25 g, 93,3 mmol). La mezcla de la reacción se hidrogenó a presión de globo durante 8 h a ta. Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar el compuesto 31C.

20 [0525] Síntesis de (8-bromocromano-5-il)metanol (31D): A una solución agitada del compuesto 31C en THF (200 ml) se le añadió lentamente $LiBH_4$ 2M en THF (111 ml, 222 mmol) a 0° C, la mezcla de la reacción se calentó a 40° C durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de la reacción se enfrió a 0° C, se inactivó con agua con hielo y se agitó durante 30 min. La mezcla se ajustó a pH ~4-5 usando HCl 2N acuoso y se calentó a 40° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a ta y se ajustó a pH ~8 usando $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó con EtOAc al 30% en hexano para proporcionar el compuesto 31D.

30 [0526] Síntesis de 8-bromo-5-(bromometil)cromano (31E): A una solución agitada del compuesto 31D (25 g, 103,3 mmol) en DCM (350 ml) se le añadió trifenilfosfina (40,59 g, 154,9 mmol) y tetrabromuro de carbono (51,38 g, 154,9 mmol) a 0° C y la mezcla de la reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó con EtOAc al 4-10% en hexano para obtener el compuesto 31E.

35

40

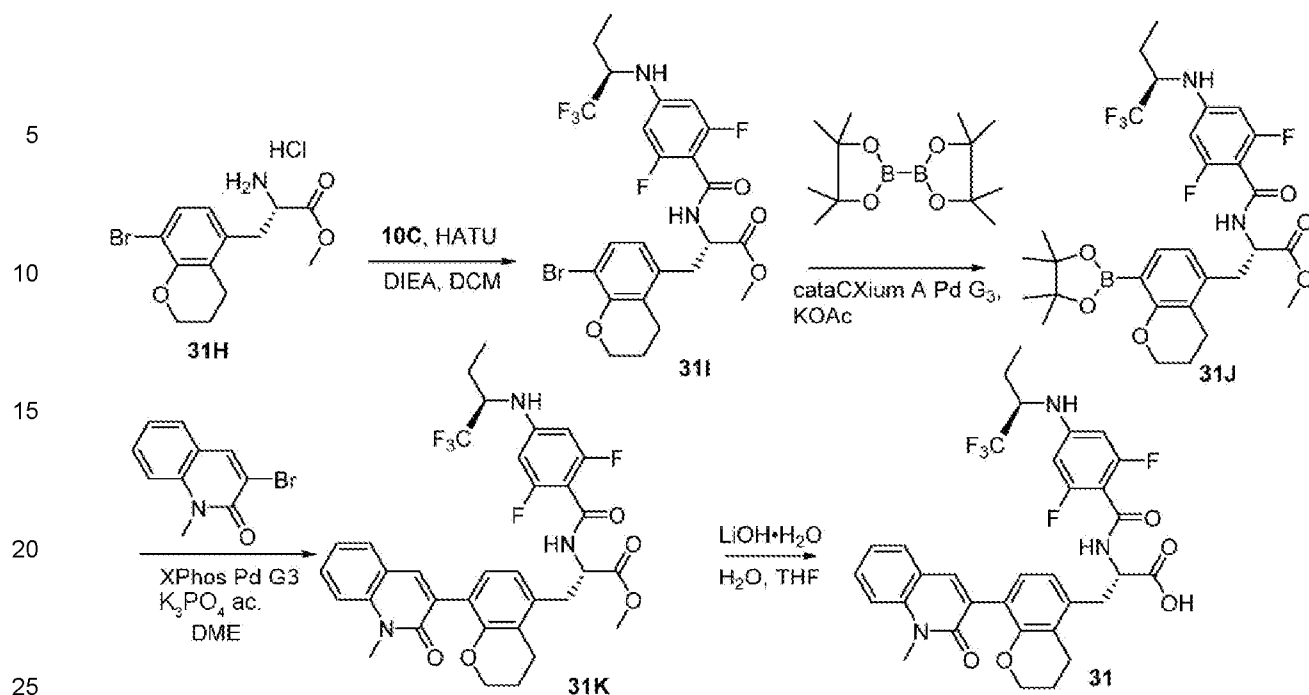
45

50

55

60

65



[0527] Síntesis de 3-(8-bromocroman-5-il)-2-((difenilmetileno)amino)propanoato de metilo (31F): A una solución agitada de 2-((difenilmetileno)amino)acetato de metilo (16 g, 63,16 mmol) en DCM (480 ml) se le añadió (-)-cinconidina (1,86 g, 6,31 mmol) a temperatura ambiente. KOH al 50% (128 ml) y el compuesto 31E (24 g, 78,9 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción resultante se dejó agitar a ta durante 6 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 31F. El compuesto bruto se usó para el paso siguiente sin ninguna purificación.

[0528] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromocroman-5-il)propanoato de metilo (31G): A una suspensión agitada de 31F (70 g, 146,8 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (490 ml) a 0° C. La mezcla de la reacción se dejó agitar a ta durante 3 días. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH ~8 usando NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mesh y se eluyó con MeOH al 4% en DCM. El material resultante se purificó mediante SFC quirral usando una columna de celulosa-2 de 5µ Lux (30x250 mm) y se eluyó con amoníaco metanólico al 30% (15 mM en MeOH) en CO₂, para obtener el compuesto 31G (el compuesto deseado es el pico 1 de la SFC).

[0529] Síntesis de clorhidrato de (S)-2-amino-3-(8-bromocroman-5-il)propanoato de metilo (31H): A una solución agitada del compuesto 31G (25 g, 79,9 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (79 ml, 317,8 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se dejó agitar a ta durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 31H.

[0530] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (31I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 10D del Ejemplo 10 comenzando con 10C y 31H.

[0531] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (31J): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 31I.

[0532] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (31K): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona y 31J.

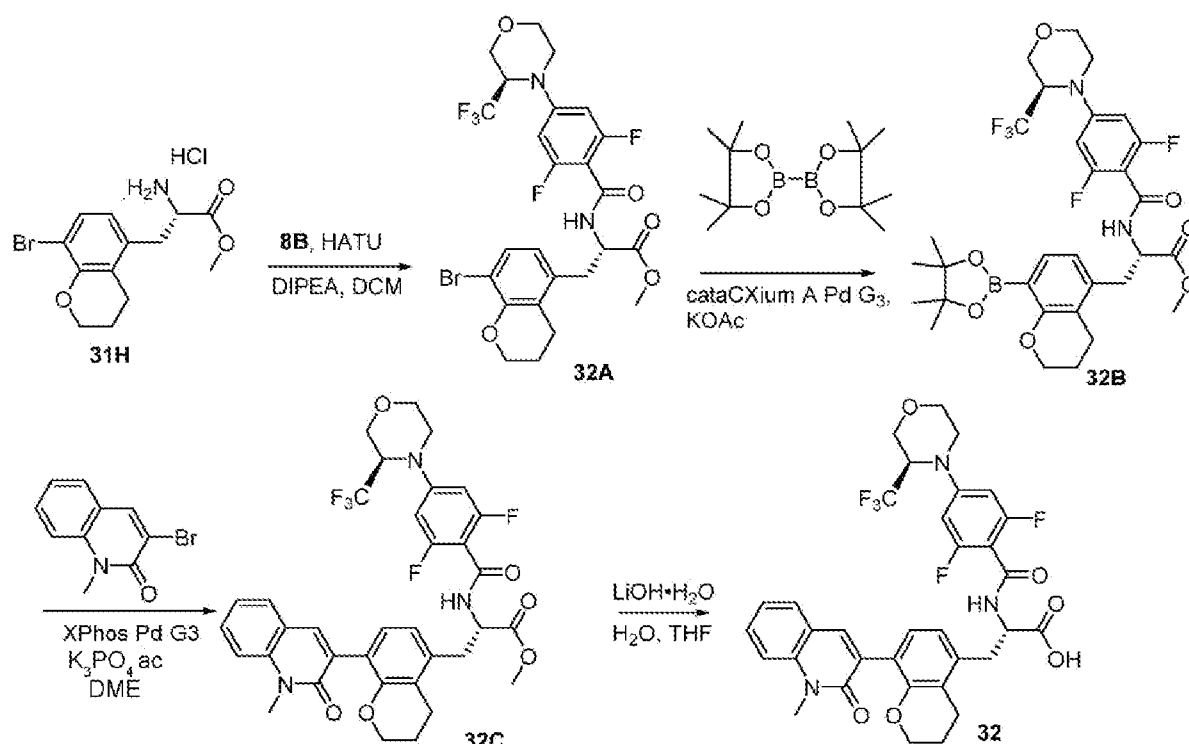
[0533] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (31): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 31K. MS (m/z) 644.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd,

J = 8.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.51 (td, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01 (dq, J = 7.5, 5.2, 3.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 13.7, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 32

[0534] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (32A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 a partir de 8B y 31H.

[0535] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (32B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 32A.



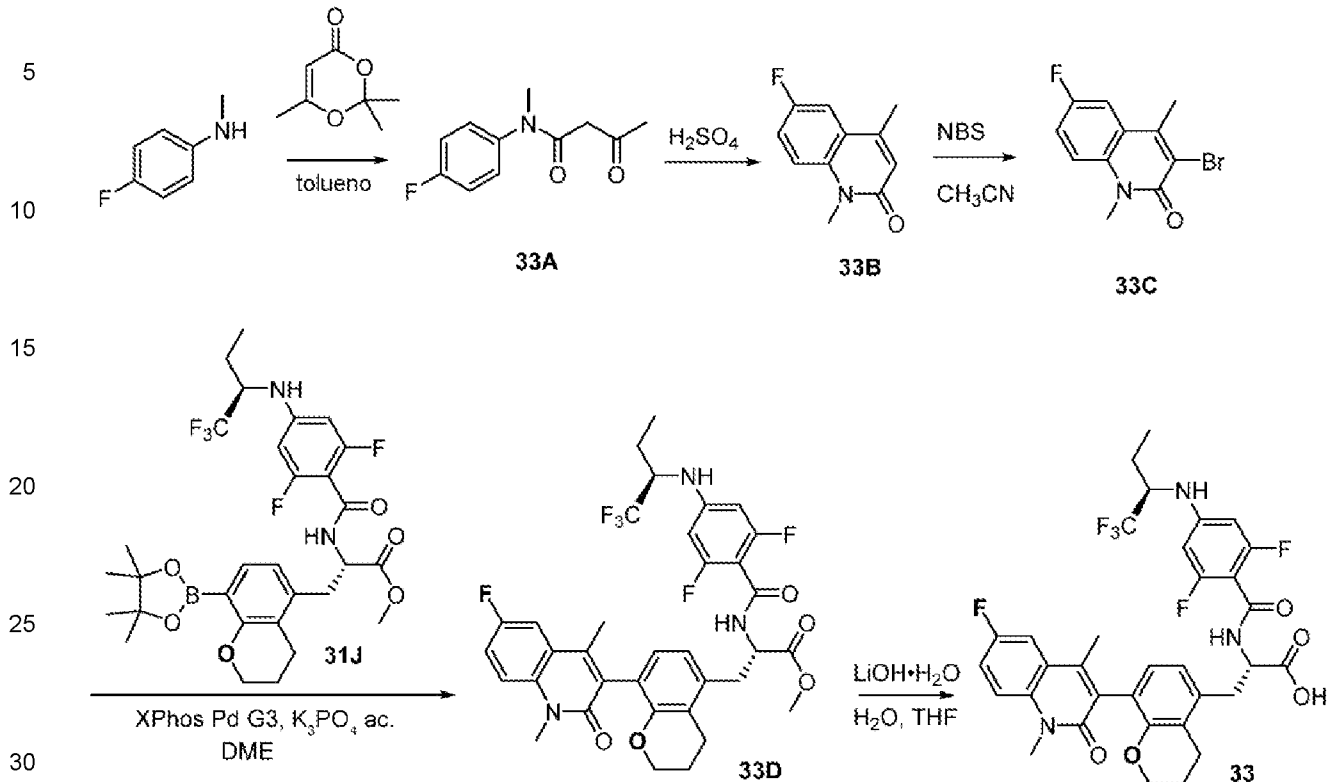
[0536] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (32C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona y 32B.

[0537] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (32): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 32C. MS (m/z) 672.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.54 (ddd, J = 9.6, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.02 (td, J = 6.6, 6.0, 3.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H).

Ejemplo 33

[0538] Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-metil-3-oxobutanamida (33A): A una solución de 4-fluoro-N-metilnilina (0,500 g, 4,00 mmol) en tolueno (4,0 ml) a 110° C en un vial abierto (para evaporar el producto de acetona) se le añadió 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (0,568 g, 4,00 mmol) y la mezcla se calentó a 110° C durante 3 h. Una vez se hubo completado, el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida usando

EA en hexanos para obtener el producto (mezcla de forma ceto y enol).



[0539] Síntesis de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (33B): Se calentó a 95° C durante 2 h una mezcla de 33A (0,250 g, 1,20 mmol) y H_2SO_4 concentrado (5,53 g, 56,4 mmol). Una vez se hubo completado, la mezcla de la reacción se vertió sobre hielo. La mezcla se filtró para proporcionar el producto que se usó sin purificación adicional.

[0540] Síntesis de 6-fluoro-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (33C): A un vial de microondas se le añadió 33B (0,210 g, 1,10 mmol), NBS (0,489 g, 2,75 mmol) y CH_3CN (11 ml), y la mezcla se calentó en el microondas a 100° C durante 1 h. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título y se usó sin purificación adicional.

[0541] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (33D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 33C y 31J.

[0542] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (33): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 33D. MS (m/z) 676.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.72 (dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 3H), 6.91 - 6.70 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 4.57 (dtd, J = 13.7, 9.2, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.11 (ddd, J = 19.2, 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 19.9, 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.14 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

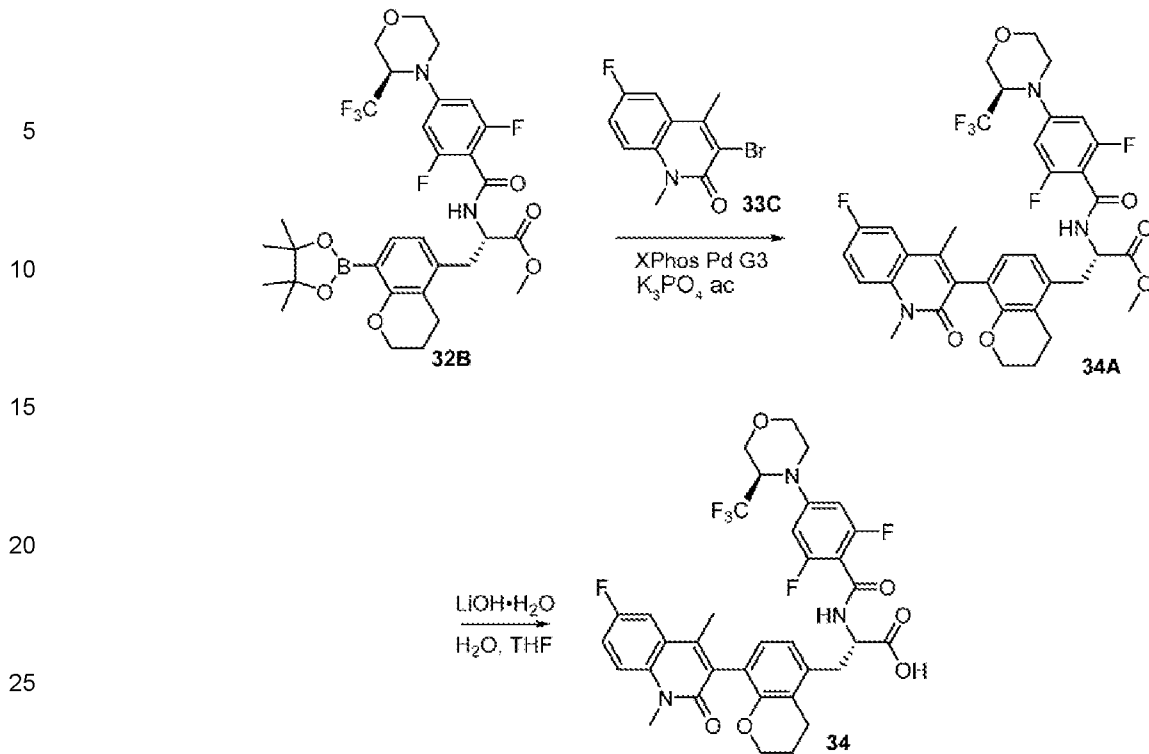
Ejemplo 34

[0543]

55

60

65

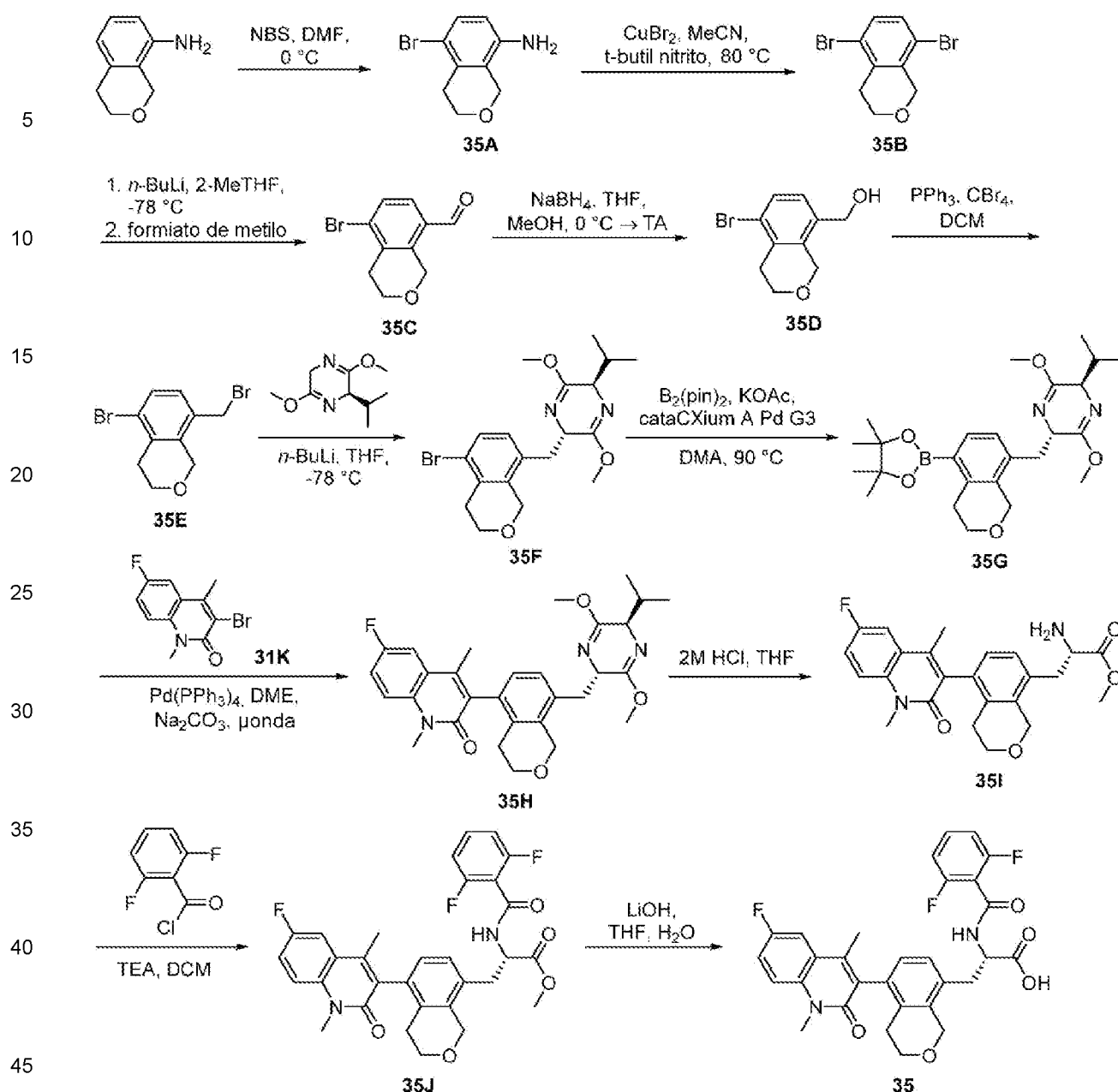


[0544] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (34A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 33C y 32B.

[0545] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (34): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 34A. MS (m/z) 704.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 4H), 4.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 8.1, 6.6 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 19.5, 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 23.7, 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

Ejemplo 35

[0546]



[0547] Síntesis de 5-bromoisocroman-8-amina (35A): A una solución agitada de isocroman-8-amina (2,07 g, 11,15 mmol) en DMF (22,3 ml) a 0° C se le añadió N-bromosuccinimida (2,18 g, 12,16 mmol). Después de agitar durante 5 min a 0° C, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0548] Síntesis de 5,8-dibromocromano (35B): A una solución agitada de bromuro de cobre(II) (756,9 mg, 3,39 mmol) en ACN (15,58 ml) bajo N₂ se le añadió nitrito de tercio-butilo (0,44 ml, 3,73 mmol) gota a gota. A esto se añadió una solución de 35A (772,9 mg, 3,39 mmol) en ACN (7,79 ml). La reacción se agitó a 80° C bajo N₂ durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0549] Síntesis de 5-bromocromano-8-carbaldehído (35C): A una solución agitada de 35B (1,29 g, 4,42 mmol) en 2-MeTHF (12,63 ml) bajo N₂ a -78° C se le añadió n-BuLi (1,65M en hexanos, 2,41 ml, 3,98 mmol) gota a gota, y esto se agitó a -78° C durante 2 horas. Se añadió formiato de metilo (0,55 ml, 8,84 mmol) gota a gota, y la reacción se agitó a -78° C durante 45 min. Se retiró el baño de hielo seco/acetona y la reacción se agitó durante 15 min. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Se extrajo la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20%

en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0550] Síntesis de (5-bromocroman-8-il)metanol (35D): A una solución agitada de 35C (232,4 mg, 0,96 mmol) en THF (6,43 ml) y MeOH (9,64 ml) a 0° C se le añadió borohidruro sódico (36,5 mg, 0,96 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 5 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 45 min. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Se extrajo la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0551] Síntesis de 5-bromo-8-(bromometil)isocromano (35E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13E del Ejemplo 13 comenzando con 35D.

[0552] Síntesis de (2S,5R)-2-((5-bromocroman-8-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (35F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 35E.

[0553] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-8-il)metil)-2,5-dihidropirazina (35G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 35F.

[0554] Síntesis de 6-fluoro-3-(8-((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)isocroman-5-il)-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (35H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 35G.

[0555] Síntesis de (S)-2-amino-3-(5-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)isocroman-8-il)propanoato de metilo (35I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 35H.

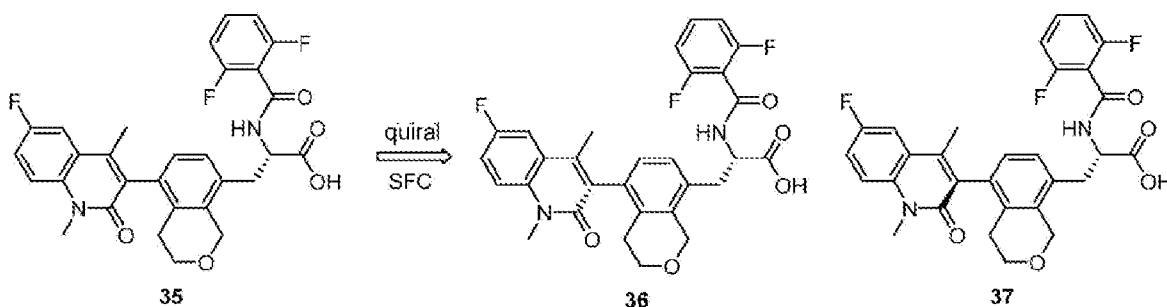
[0556] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)isocroman-8-il)propanoato de metilo (35J): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 35I.

[0557] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)isocroman-8-il)propanoico (35): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 35J. MS (m/z) 551.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.73 (m, 2H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.07 (td, J = 15.7, 4.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0558] Preparación del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-((R)-8-(4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-5-il)propanoico (7): se separó 6C en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un 25% de cosolvente EtOH/TFA, a un caudal de 50 ml/min, usando una columna AD-H 5 μm 21x250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de la elución. MS (m/z) 549.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 9.36 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (tt, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 4H).

Ejemplo 36

[0559]



[0560] Preparación del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-((R)-8-(4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-5-il)propanoico (36): 35 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos por cromatografía de fluido supercrítico usando un 30% de cosolvente de MeOH, a un caudal de 3 ml/min, usando una columna AD-H 4,6x100 mm. El compuesto del título se identificó como correspondiente al primer pico de elución. MS (m/z) 551.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (ddd, J = 10.1, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.8, 10.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

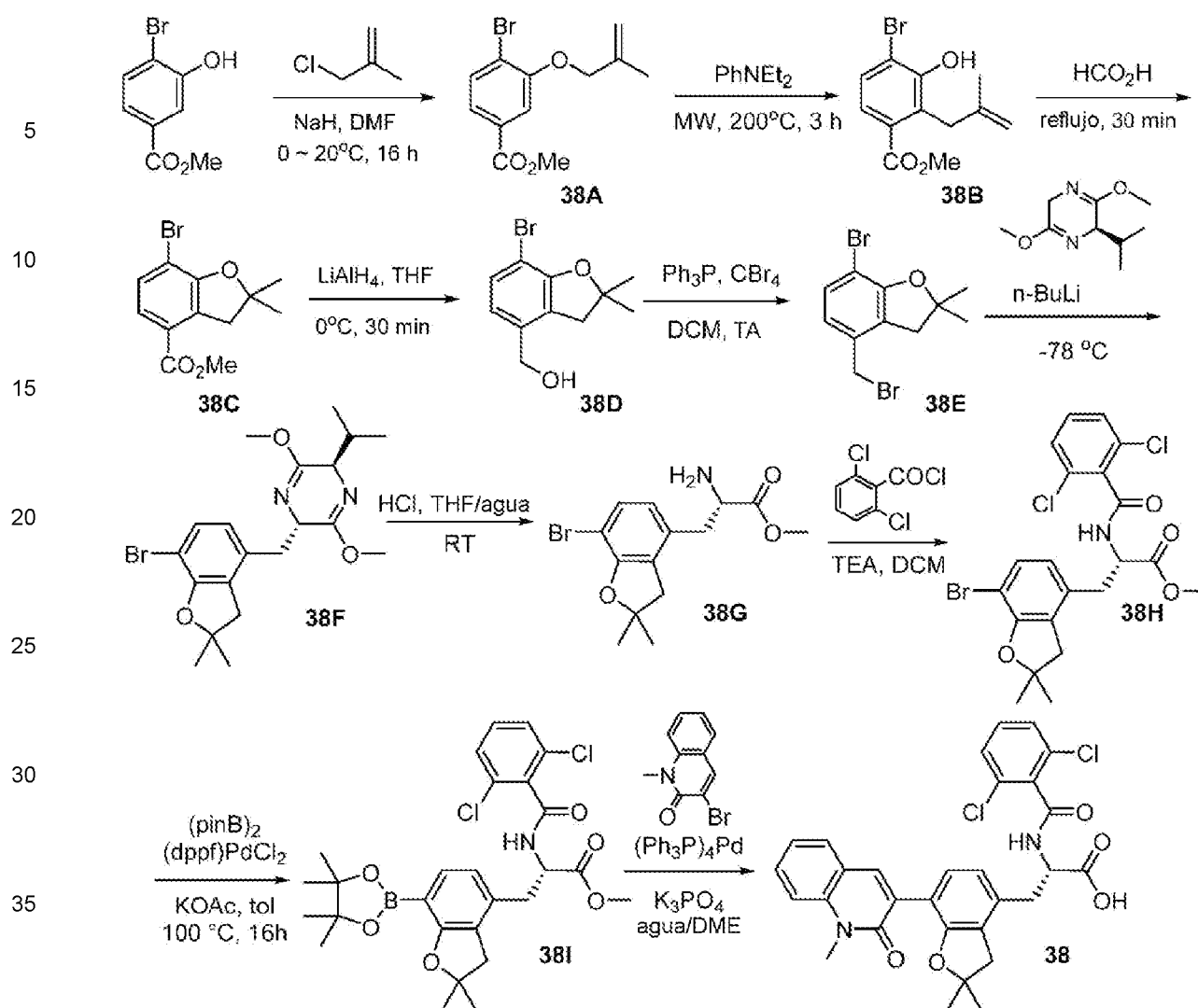
10 Ejemplo 37

[0561] Preparación del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-((R)-8-(4-fluoro-2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil)quinolin-5-il)propanoico (37): 35 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un 30% de cosolvente de MeOH, a un caudal de 3 ml/min, usando una columna AD-H 4,6x100 mm. El compuesto del título se identificó como el atropisómero 2 correspondiente al segundo pico de elución. MS (m/z) 551.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.65 (ddd, J = 10.3, 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.78 (dp, J = 12.0, 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.8, 10.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

20 Ejemplo 38

[0562] Síntesis de 4-bromo-3-((2-metilalil)oxi)benzoato de metilo (38A): A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (50 g, 216 mmol) en DMF (350 ml) a 0° C se le añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 9,52 g, 238 mmol), y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. A esto se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (54,9 g, 606 mmol), la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se vertió sobre 500 ml de agua con hielo y se extrajo tres veces con 3:1 de éter de petróleo/EtOAc. Los extractos se lavaron dos veces con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

[0563] Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-2-(2-metilalil)benzoato de metilo (38B): Se calentó a 200° C en un reactor de microondas durante 3 horas una solución de 38A (31,5 g 111 mmol) en N,N-dietilanilina (157,5 ml). Se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó por destilación. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó seis veces con ácido clorhídrico 1 N y dos veces con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-3% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.



[0564] Síntesis de 7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano-4-carboxilato de metilo (38C): Se calentó una solución agitada de 38B (18,0 g, 63,1 mmol) en ácido fórmico (120 ml) a 100° C durante 30 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y el material resultante se recogió por filtración y se lavó dos veces con agua para dar el compuesto del título.

[0565] Síntesis de (7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol (38D): A una solución agitada de 38C (7,6 g, 27 mmol) en THF (50 ml) a 0° C se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,06 g, 28 mmol), y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se inactivó a 0° C añadiendo cloruro amónico saturado al acuoso (20 ml). A esto se le añadió EtOAc (50 ml), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtración se lavó 4 veces con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 5:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

[0566] Síntesis de 7-bromo-4-(bromometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (38E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13E del Ejemplo 13 comenzando con 38D.

[0567] Síntesis de (2S,5R)-2-((7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (38F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 38E.

[0568] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)propanoato de metilo (38G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 38F.

[0569] Síntesis de (S)-3-(7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (38H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzilo y 38G.

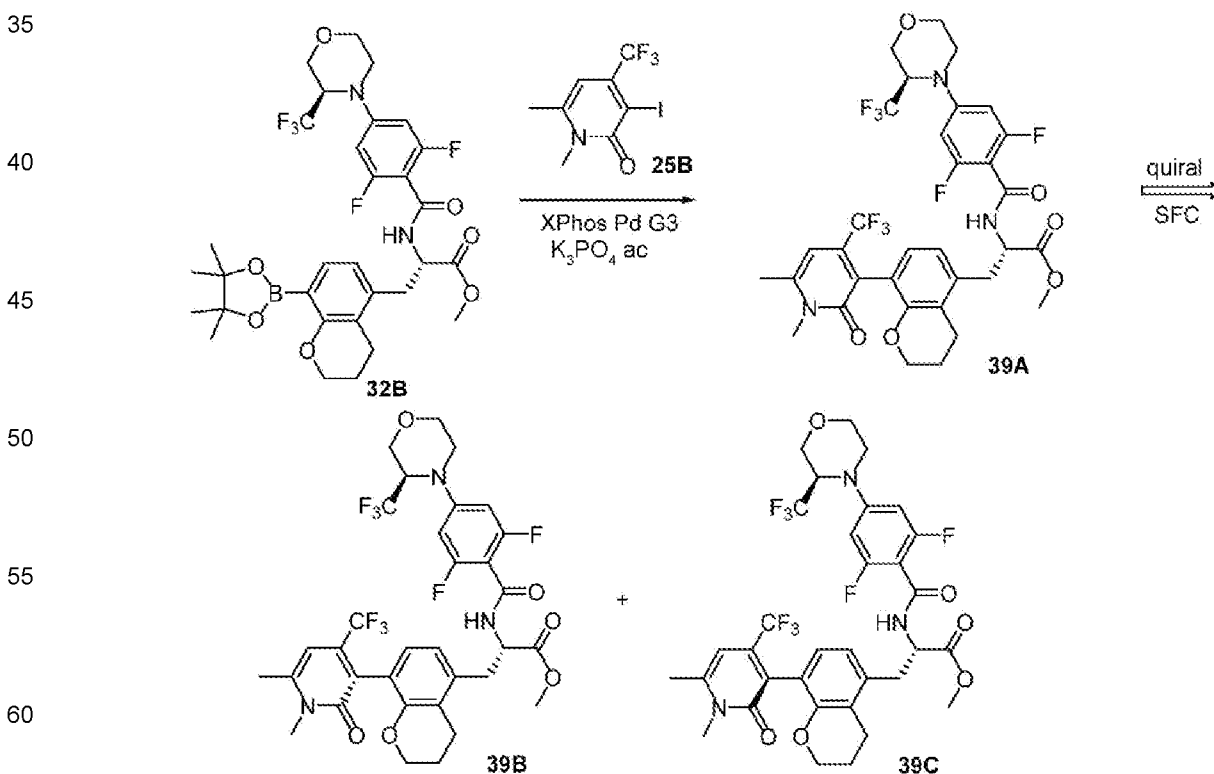
5 [0570] Síntesis de (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2,2-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)propanoato de metilo (38G): A una solución agitada de 38H (1,0 g, 2,0 mmol) en tolueno se le añadió bis(pinacolato)diboro (0,56 g, 1,1 mmol), seguido de KOAc (0,59 g, 6,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,081 g, 0,01 mmol). El recipiente de reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100° C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (5-100%) para dar el compuesto del título.

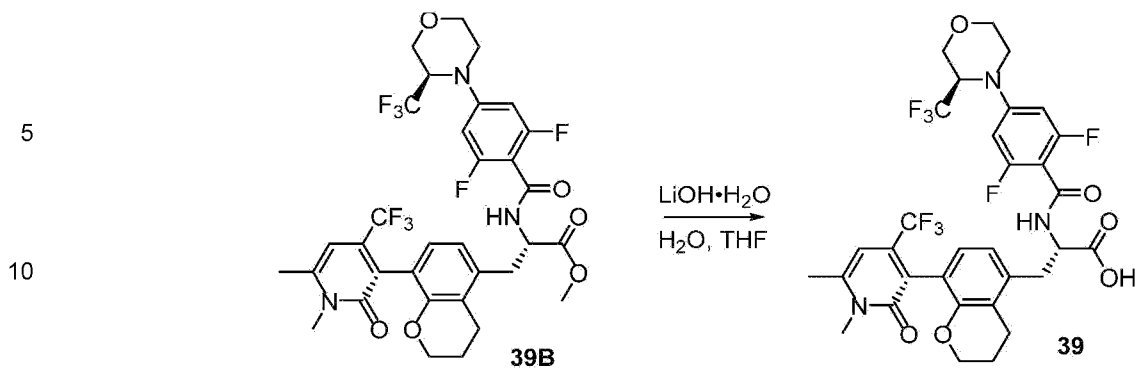
15 [0571] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2,2-dimetil-7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)propanoico (38): A un vial de microondas se le añadió 38G (150 mg, 0,27 mmol), 3-bromo-1-metilquinolin-2(1H)-ona (78 mg, 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol), y K₃PO₄ ac. (0,96 ml, 1M) en DME (2 ml). La mezcla de la reacción se dejó agitar a 120° C durante 30 min. y se concentró a presión reducida. El material se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 565.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (td, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 3H), 2.88 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Ejemplo 39

25 [0572] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (39A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 25B y 32B.

30 [0573] Preparación del atropisómero 1 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato (39B) y del atropisómero 2 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato (39C): 39A se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un 30% de cosolvente de MeOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como 39B y 39C, correspondientes al primer y al segundo picos de elución.



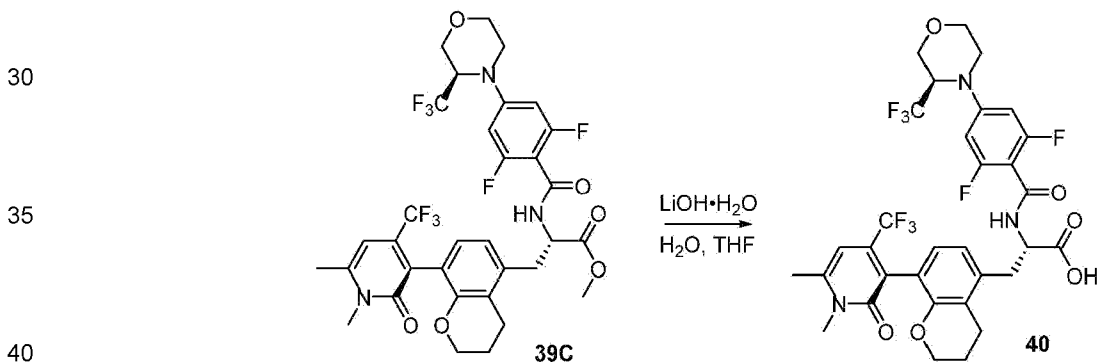


15 [0574] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (39): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 39B. MS (m/z) 704.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1H), 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (ddt, J = 21.0, 10.6, 5.4 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.8, 9.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (p, J = 6.1 Hz, 2H).

20

Ejemplo 40

25 [0575]



45 [0576] Síntesis del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (40): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 39C. MS (m/z) 704.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dddd, J = 22.0, 17.3, 8.4, 5.2 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.8, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (d, J = 9.6 Hz, 2H).

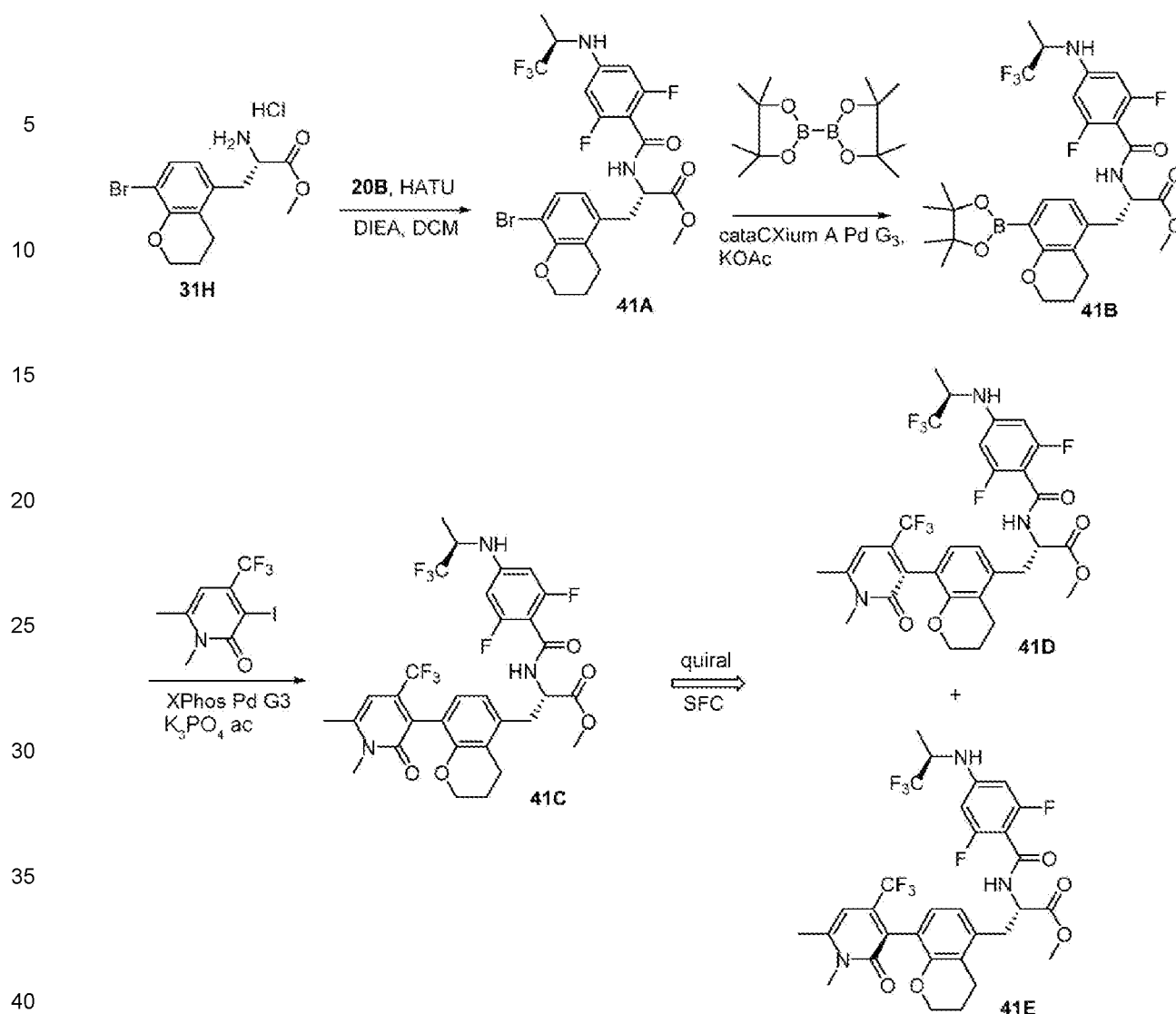
50

Ejemplo 41

55 [0577] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)propanoato de metilo (41A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 6A del Ejemplo 6 comenzando con 31H y 20B.

60 [0578] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (41B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 41A.

65



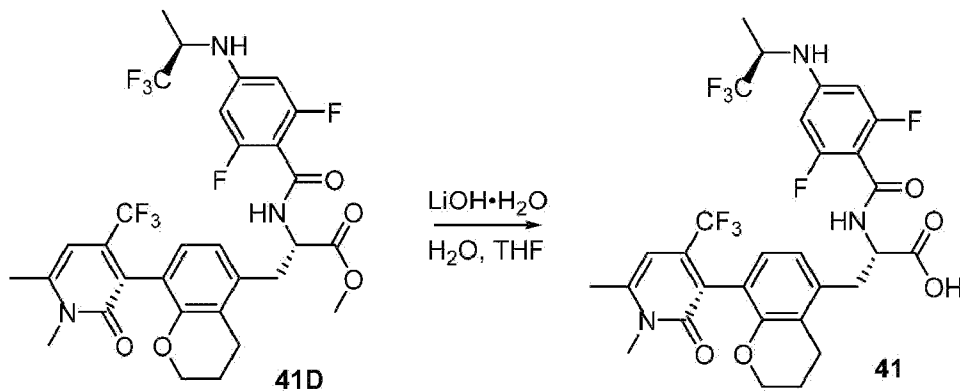
[0579] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino) benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (41C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-yodo-1,6-dimetil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 41B.

[0580] Preparación del atropisómero 1 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (41D) y del atropisómero 2 del (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (41E): 41C se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un 30% de cosolvente de MeOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como los atropisómeros 1 y 2 correspondientes al primer y al segundo picos de elución.

55

60

65



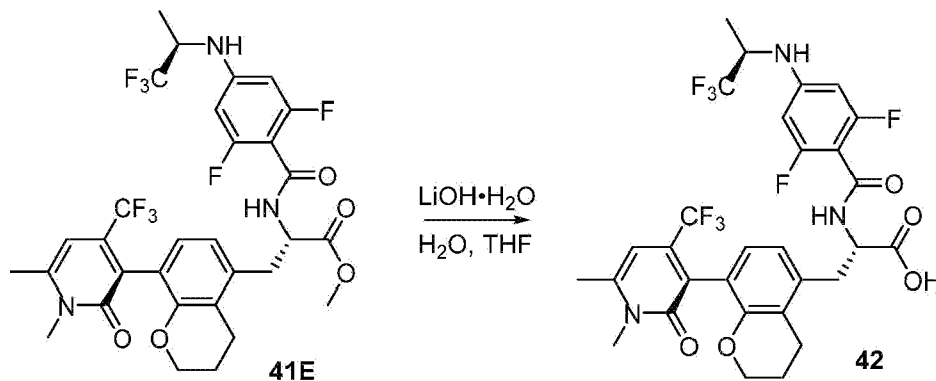
[0581] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (41): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 41D. MS (m/z) 662.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 19.5, 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 4.53 (td, J = 14.4, 13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.93 (dp, J = 21.2, 5.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 15.0, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

25

Ejemplo 42

[0582]



[0583] Síntesis del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (41): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 41E. MS (m/z) 662.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 4.52 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.8, 4.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

45

50

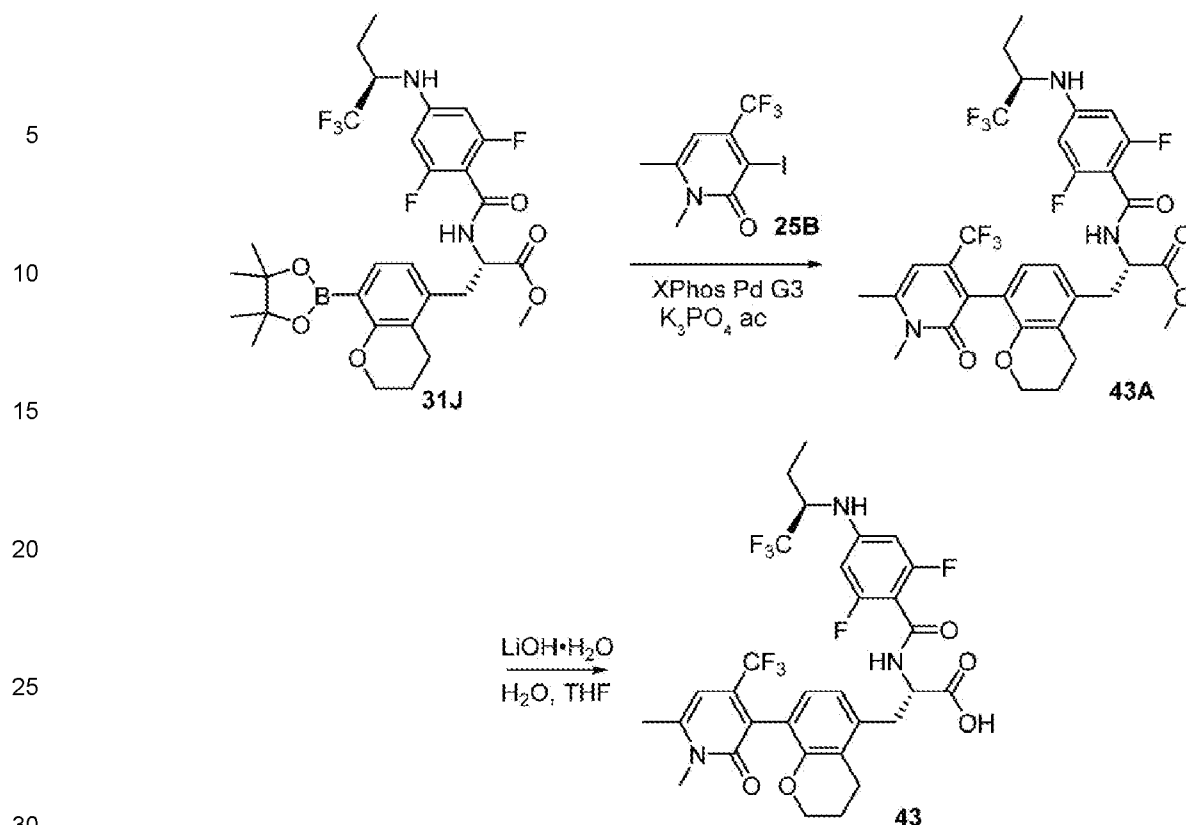
Ejemplo 43

[0584]

55

60

65

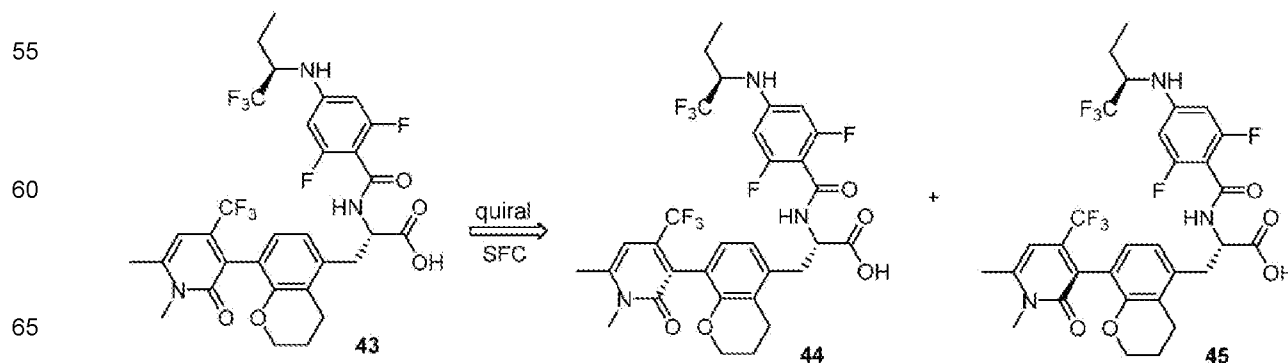


[0585] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (43A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 25B y 31J.

35 [0586] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (43): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 43A. MS (m/z) 676.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.53 (dtd, J = 12.4, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.94 (dtd, J = 26.1, 10.6, 5.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.9, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 2.72 (h, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (h, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J = 14.1, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (dtd, J = 17.6, 14.5, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplos 44 y 45

45 [0587] Preparación del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (44) y del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (45): 43 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un 20% de cosolvente MeOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como los atropisómeros 1 (44) y 2 (45) correspondientes al primer y al segundo picos de elución.



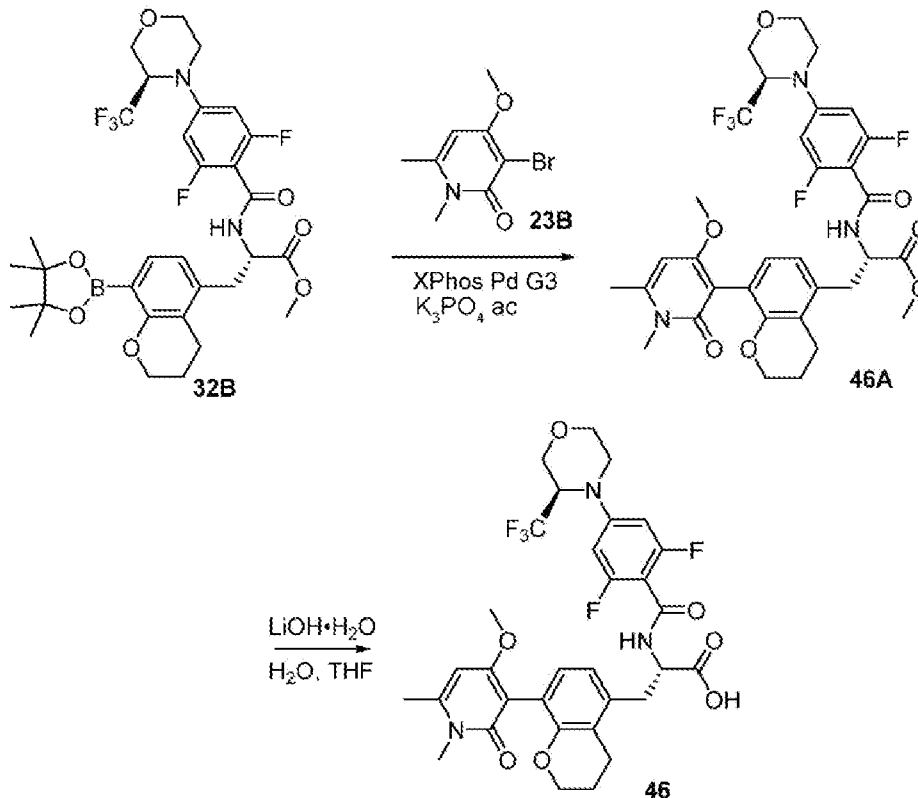
[0588] Atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (44): MS (m/z) 676.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.55 (ddd, J = 9.7, 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.93 (dp, J = 21.2, 5.5 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H), 2.73 (td, J = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (ddt, J = 15.0, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.53 (ddq, J = 14.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0589] Atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (45): MS (m/z) 676.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.52 (ddd, J = 9.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.90 (ddt, J = 10.5, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (ddt, J = 11.4, 6.4, 3.5 Hz, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (ddq, J = 14.3, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 46

[0590] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (46A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 23B y 32B.

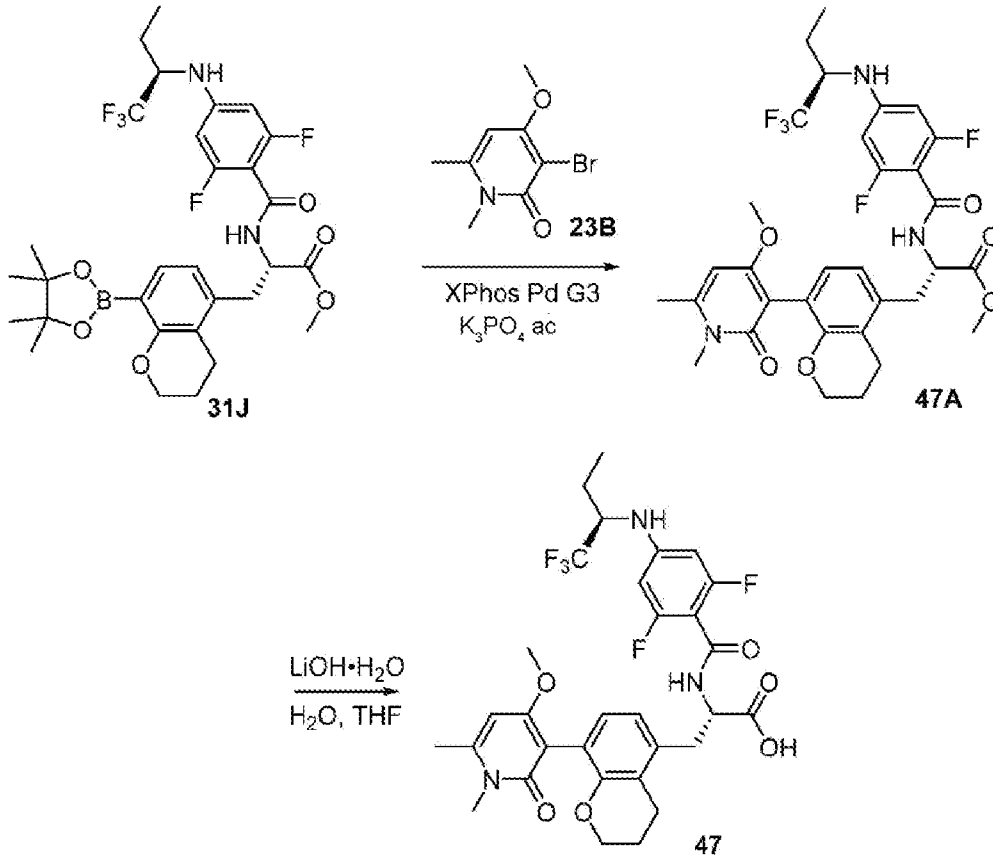
[0591] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (46): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 46A. MS (m/z) 666.2 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.66 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 14.9, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (s, 2H).



Ejemplo 47

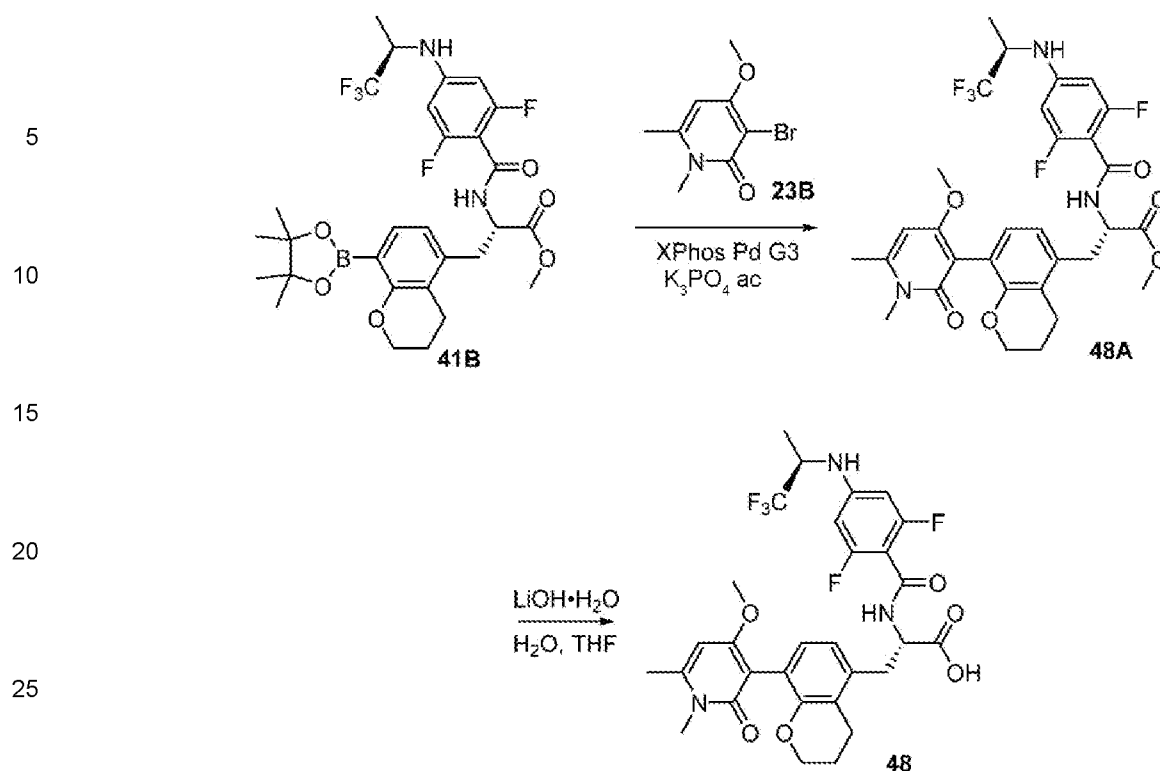
[0592] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (47A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 23B y 31J.

[0593] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (47): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 47A. MS (m/z) 638.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 3H), 6.47 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.48 (td, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.04 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.77 (ddq, J = 11.5, 7.4, 4.3, 3.7 Hz, 1H), 1.54 (ddt, J = 17.5, 14.3, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).



Ejemplo 48

[0594]



[0595] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (48A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 23B y 41B.

[0596] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4-metoxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (48): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 48A. MS (m/z) 624.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 6.44 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.49 (dt, J = 13.6, 7.9 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.38 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.04 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 49

[0597]

45

50

55

60

65

5

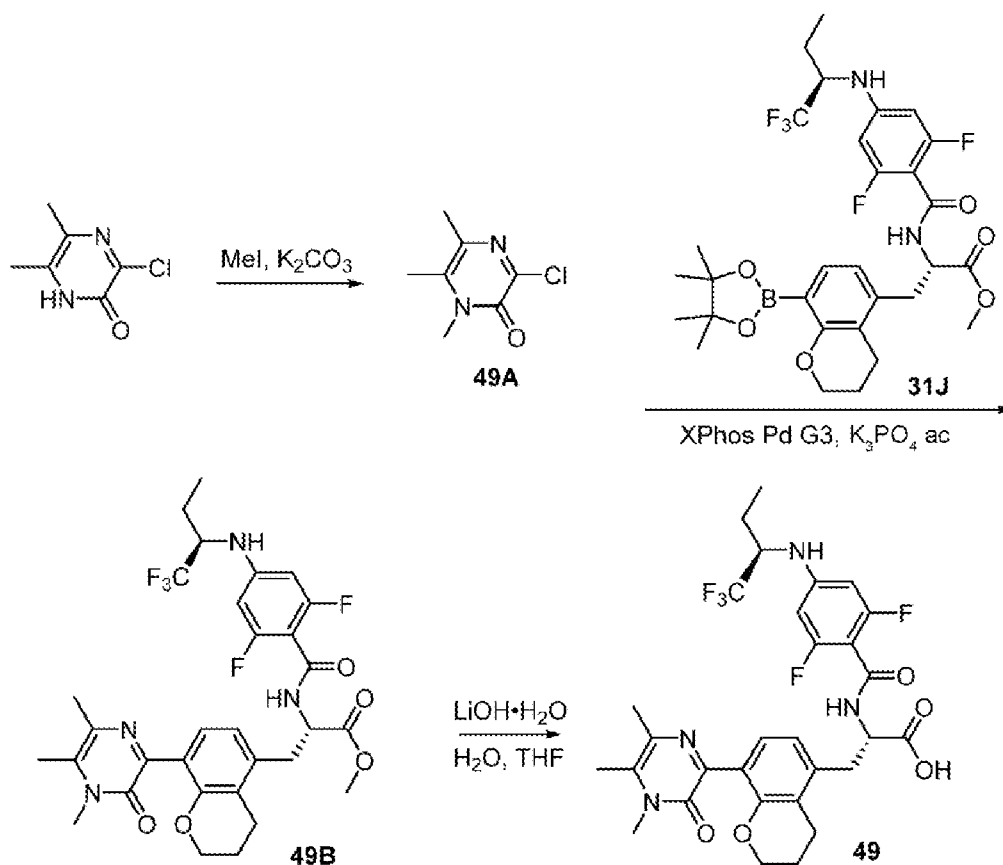
10

15

20

25

30



35

[0598] Síntesis de 3-cloro-1,5,6-trimetilpirazin-2(1H)-ona (49A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 22A del Ejemplo 22 comenzando con 3-cloro-5,6-dimetilpirazin-2(1H)-ona.

40

[0599] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (49B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 49A y 31J.

45

[0600] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)croman-5-il)propanoico (49): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 49B. MS (m/z) 618.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.84 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.68 (dt, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (ddd, J = 13.8, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

50

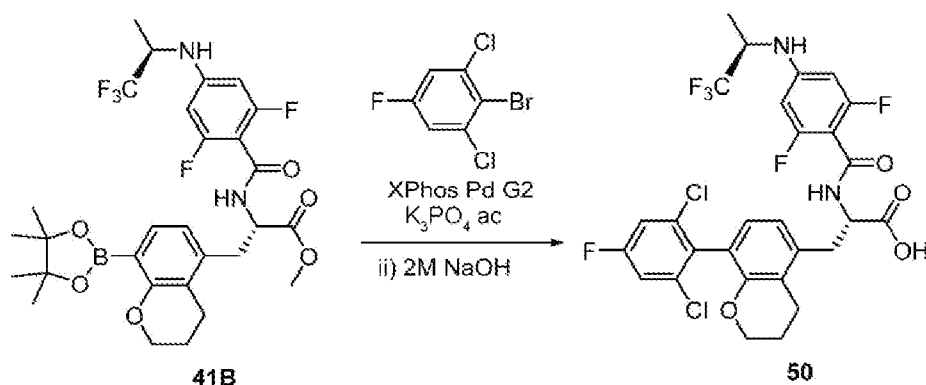
Ejemplo 50

55

[0601]

60

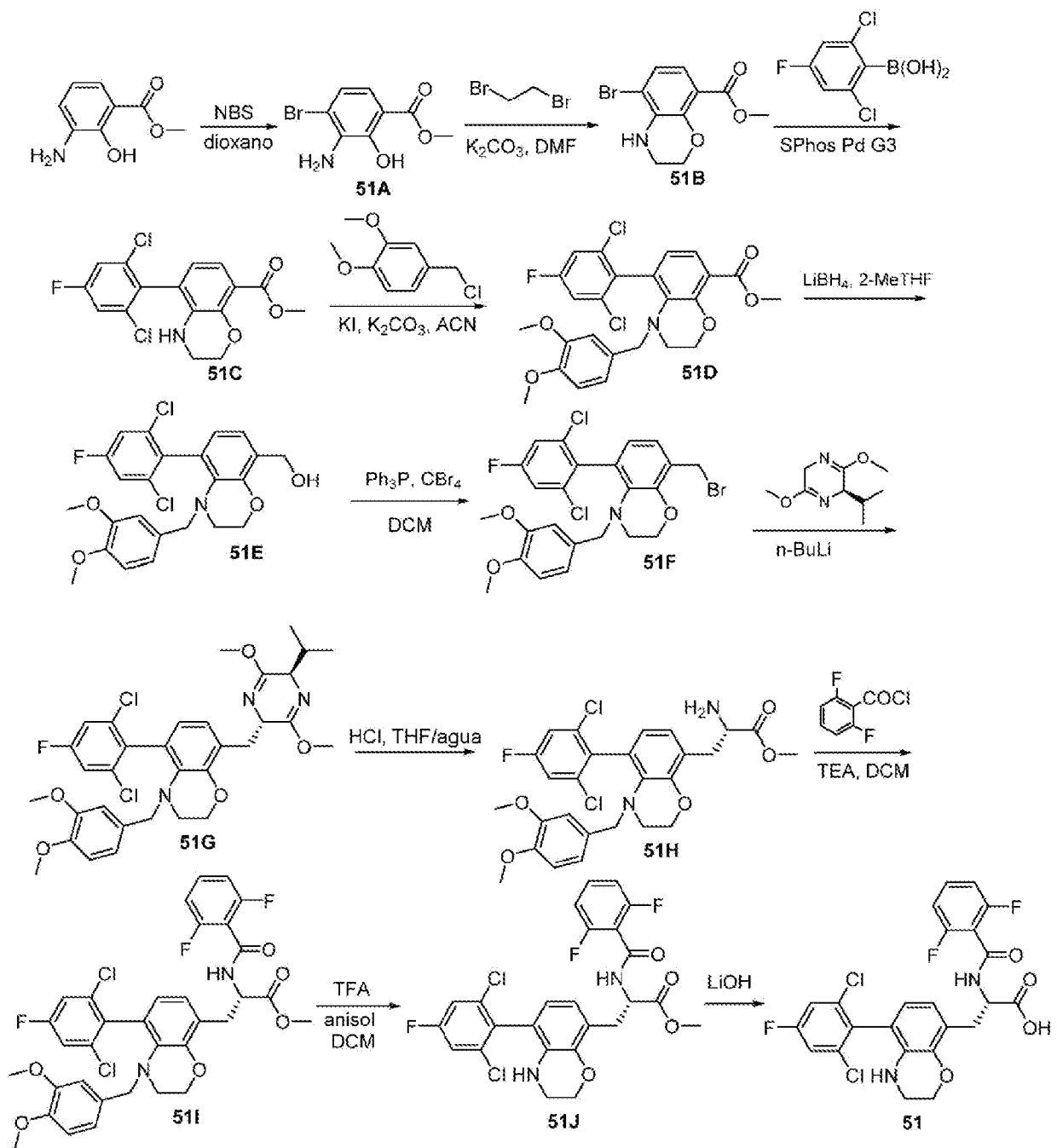
65



[0602] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)propanoico (50): A un vial de microondas se le añadió 41B (150 mg, 0,29 mmol), 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno (209 mg, 0,21 mmol), XPhos Pd G2 (22 mg, 0,029 mmol), y K_3PO_4 ac. (01 ml, 1M) en DME (1,3 ml). La mezcla de la reacción se calentó en microondas a 130° C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a TA y se añadió NaOH 2 M al acuoso (1 ml). Después de 30 min, el pH se ajustó a ~3 con HCl 1M. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 635.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 6.95 - 6.74 (m, 3H), 6.41 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 51

[0603]



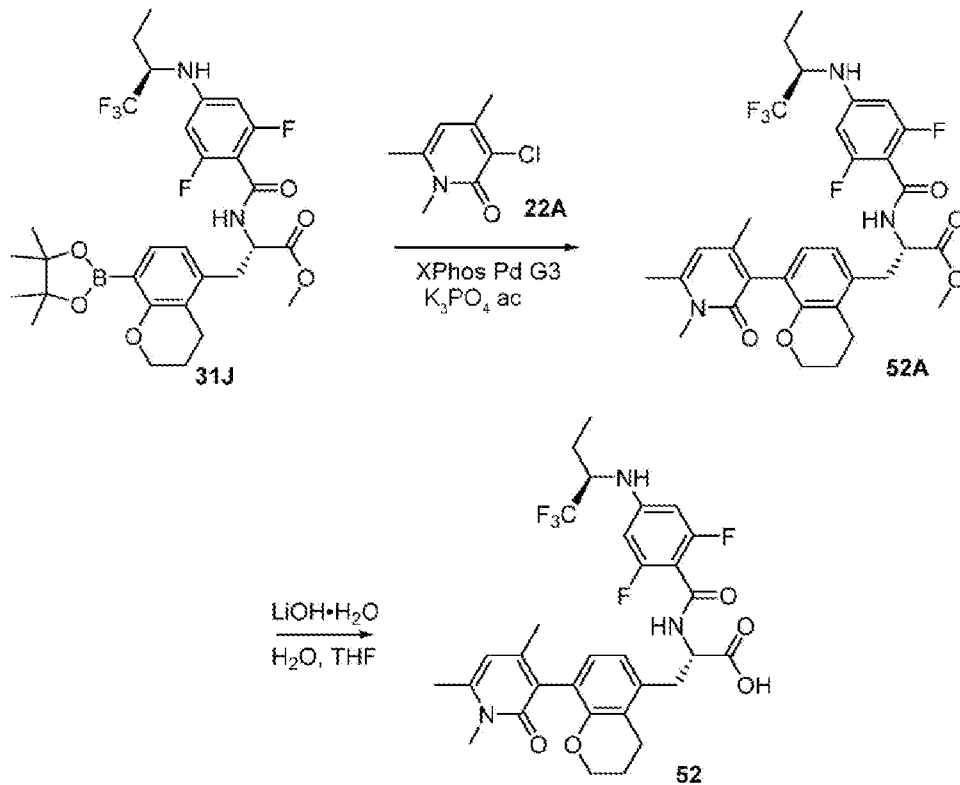
- 5 [0604] Síntesis de 3-amino-4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (51A): A una solución agitada de 3-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (3 g, 18 mmol) en dioxano (22,4 ml) a 75° C se le añadió gota a gota una solución de NBS (3,5 g, 19,7 mmol) en dioxano (22,4 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 10 min. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y NaHCO₃ sat. ac.. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-10%) para dar el compuesto del título.
- 10 [0605] Síntesis de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-8-carboxilato de metilo (51B): A una solución agitada de 51A (980 mg, 4,0 mmol) y K₂CO₃ (2,75 g, 138 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 1,2-dibromoetano (0,52 ml, 6,0 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se calentó a 125°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a TA y se añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-50%) para dar el compuesto del título.
- 15 [0606] Síntesis de 5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-8-carboxilato de metilo (51C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4B del Ejemplo 4 comenzando con ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y 51B.
- 20 [0607] Síntesis de 5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-8-carboxilato de metilo (51D): A una solución agitada de 51C (207 mg, 0,58 mmol), KI (289 mg, 1,74 mmol) y K₂CO₃ (402 mg, 2,9 mmol) en ACN (2,9 ml) se le añadió 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenceno (0,30 ml, 1,74 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se calentó a 100° C y se agitó durante 45 min. La mezcla de la reacción se enfrió a TA y se añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en Hex (0-30%) para dar el compuesto del título.
- 25 [0608] Síntesis de (5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)metanol de metilo (51E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1B del Ejemplo 1 comenzando con 51D.
- 30 [0609] Síntesis de 8-(bromometil)-5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (51F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13E del Ejemplo 13 comenzando con 51E.
- 35 [0610] Síntesis de 5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-8-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (51G)
- [0611] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 51F.
- 40 [0612] Síntesis de (S)-2-amino-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)propanoato de metilo (51H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 51G.
- 45 [0613] Síntesis de (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (51I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo y 51H.
- 50 [0614] Síntesis de (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (51J): A una solución agitada de 51I (45 mg, 0,065 mmol) en DCM (1,3 ml) y TFA (1,3 ml) se le añadió anisol (0,71 ml, 6,5 mmol) a TA. La mezcla de la reacción se calentó a 40° C y se agitó durante 4 horas. Se añadió DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.
- 55 [0615] Síntesis del ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (51): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 51J. MS (m/z) 525.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 9.9, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H).
- 60

Ejemplo 52

- 65 [0616] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino) benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-

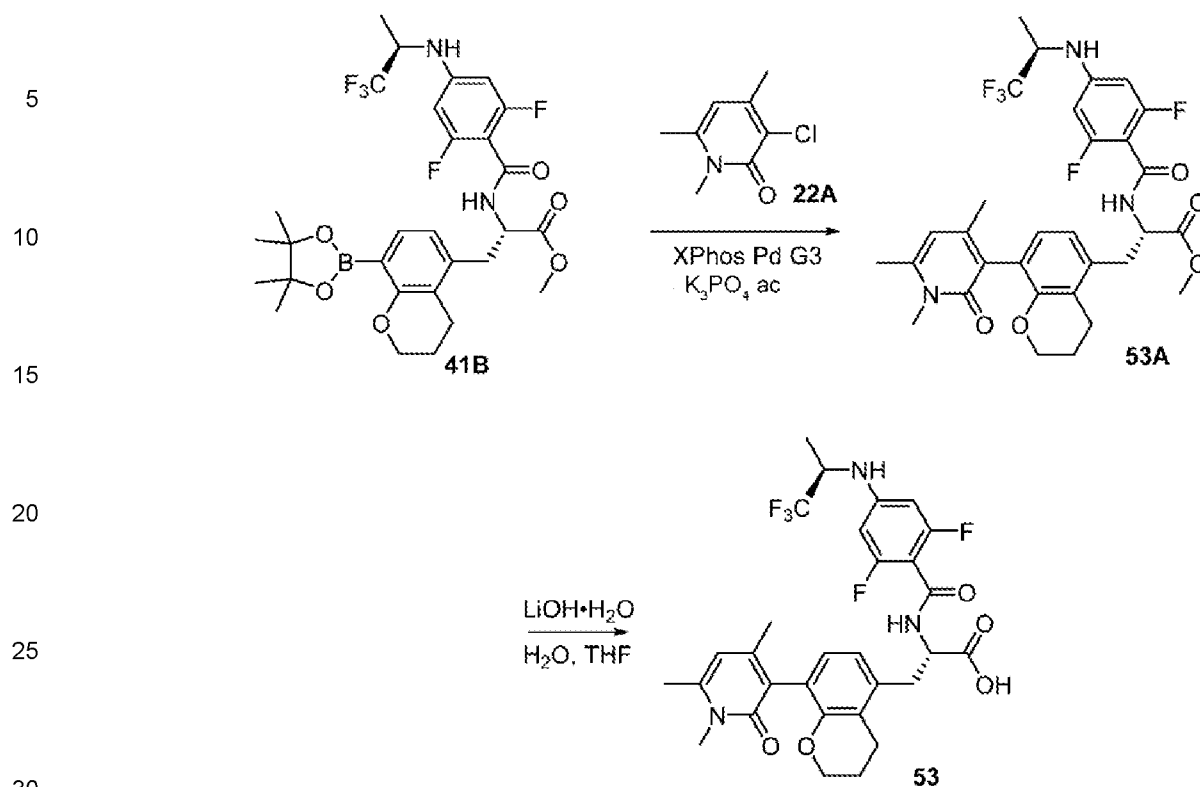
1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (52A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 22A y 31J.

[0617] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (52): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 52A. MS (m/z) 622.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 - 8.66 (m, 1H), 6.77 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).



Ejemplo 53

[0618]

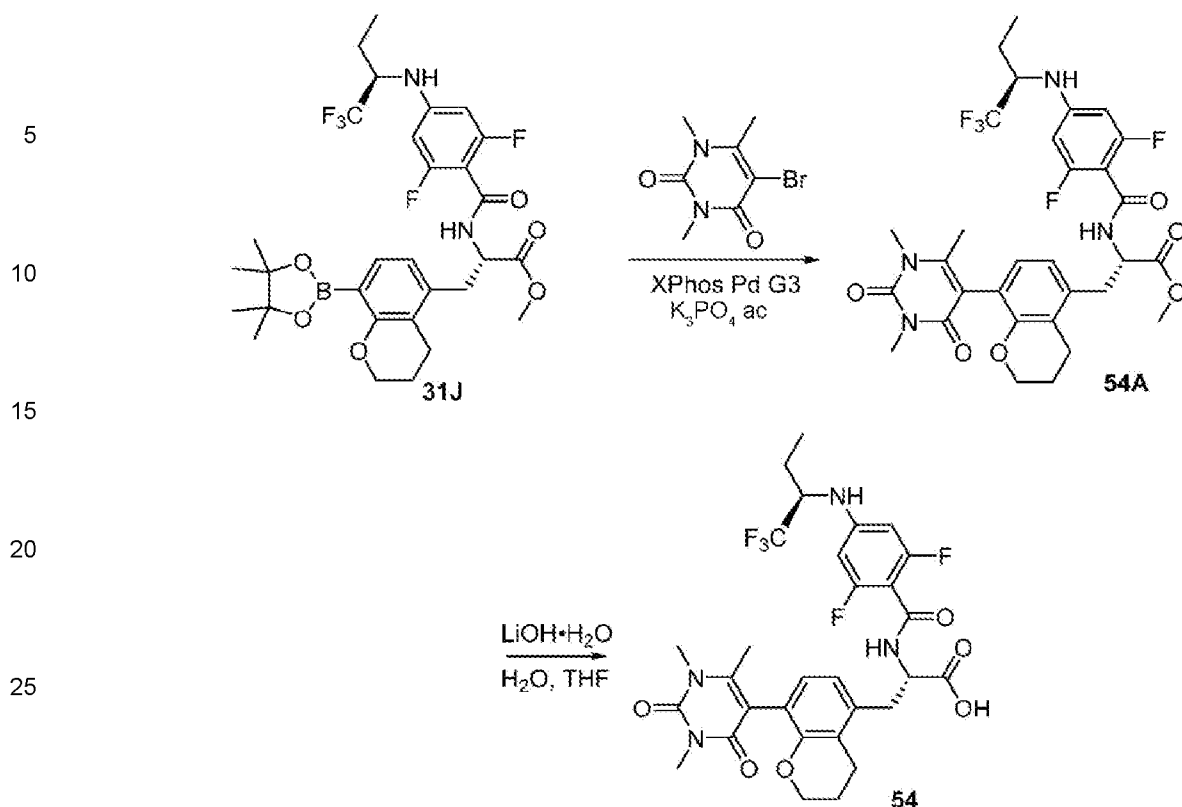


[0619] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (53A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 22A y 53A.

[0620] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoico (53): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 53A. MS (m/z) 608.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 6.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2H), 6.10 - 5.96 (m, 1H), 4.53 (td, J = 14.2, 8.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.38 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.07 (ddd, J = 15.1, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.78 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 54

[0621]

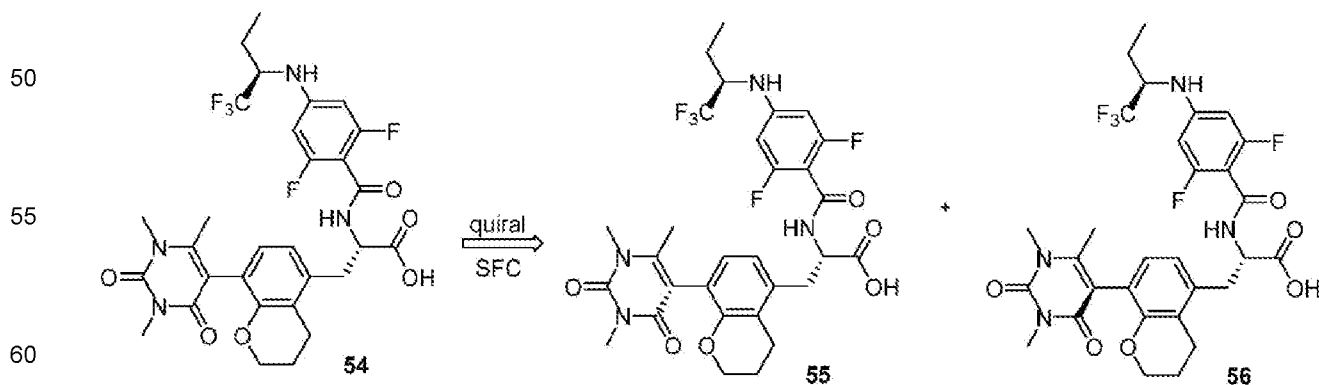


[0622] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoato de metilo (54A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 5-bromo-1,3,6-trimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 31J.

[0623] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (54): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 54A. MS (m/z) 639.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (p, J = 8.0 Hz, 3H), 6.45 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.87 (ddd, J = 21.4, 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 10.5, 3.6, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.6, 14.2, 7.3 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplos 55 y 56

[0624]



[0625] Preparación del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (55) y del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-

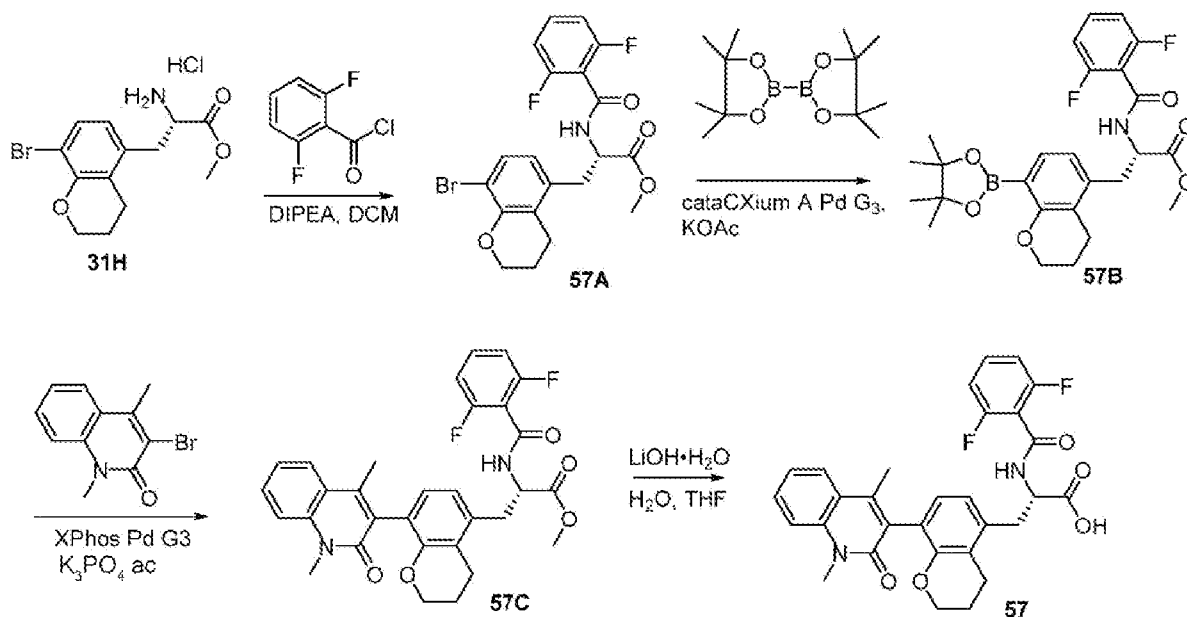
dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (56): 54 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un cosolvente de MeOH al 35%, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como los atropisómeros 1 y 2 correspondientes al primer y al segundo picos de elución.

[0626] Atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (55): MS (m/z) 639.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 4.55 (ddd, J = 9.9, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.77 (dq, J = 10.6, 4.4, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0627] Atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (56): MS (m/z) 639.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (p, J = 7.8 Hz, 3H), 6.45 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 5.5, 4.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.7, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 57

[0628]



[0629] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (57A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzoyl y 31H.

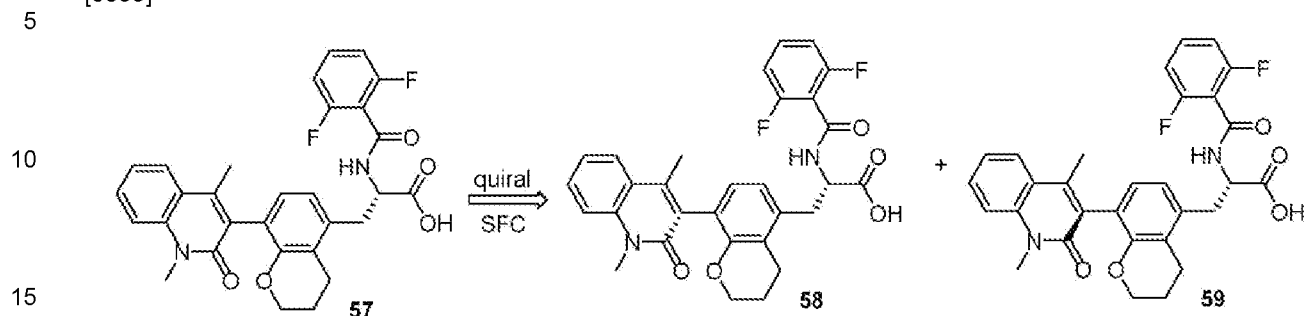
[0630] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (57B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 57A.

[0631] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (57C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 comenzando con 3-bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona y 57C.

[0632] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (57): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 57C. MS (m/z) 533.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 7.5, 3.7 Hz, 2H), 6.93 - 6.70 (m, 2H), 4.71 - 4.54 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.14 (ddd, J = 19.8, 14.7, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.4, 14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.7, 6.8 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 2H).

Ejemplos 58 y 59

[0633]



[0634] Preparación del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (58) y del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (59): 57 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos mediante cromatografía de fluido supercrítico usando un cosolvente MeOH al 35%, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como los atropisómeros 1 y 2 correspondientes al primer y al segundo picos de elución.

20

[0635] Atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (58): MS (m/z) 533.2 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.5, 7.5, 3.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 4.63 (td, J = 12.6, 7.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.13 (ddd, J = 19.7, 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.3, 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.5, 6.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.91 (q, J = 5.9 Hz, 2H).

25

30

[0636] Atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (59): MS (m/z) 533.2 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.5, 7.6, 3.8 Hz, 2H), 6.89 - 6.70 (m, 2H), 4.72 - 4.53 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.16 (dd, J = 14.7, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.91 (q, J = 5.9 Hz, 2H).

35

Ejemplo 60

[0637]

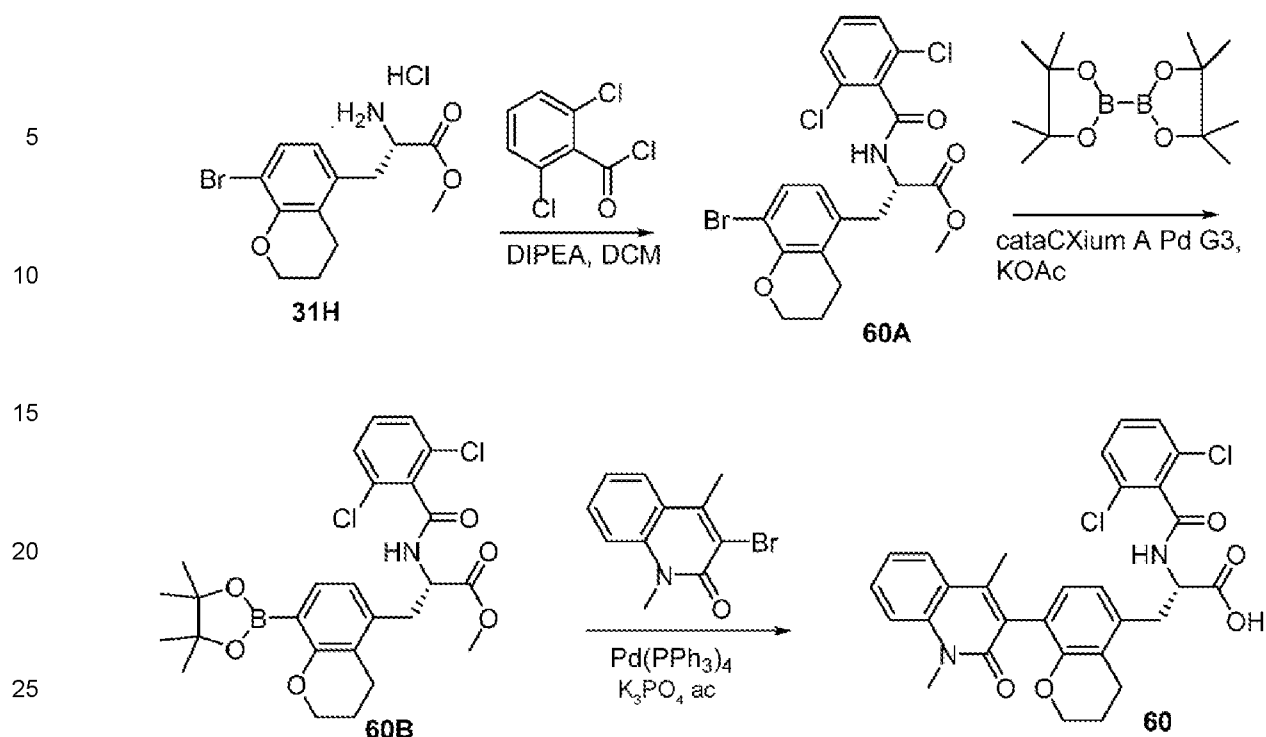
45

50

55

60

65



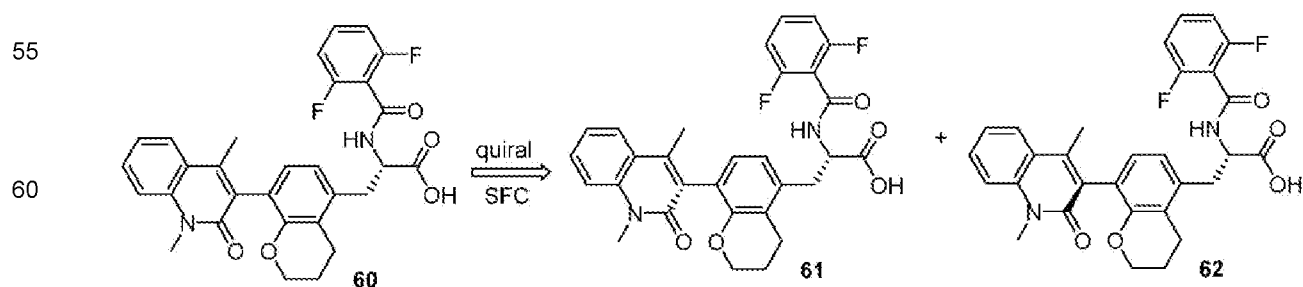
[0638] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (60A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzoylo y 31H.

[0639] Síntesis de (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (60B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 60A.

[0640] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (60): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 38 del Ejemplo 38 comenzando con 3-bromo-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona y 60B. MS (m/z) 565.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.17 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 3.96 (q, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.7, 14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

45 Ejemplos 61 y 62

[0641] Preparación del atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (61) y del atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (62): 60 se separó en sus 2 atropisómeros diastereoméricos por cromatografía de fluido supercrítico usando un 30% de cosolvente MeOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna AD-H 21x250 mm. Los compuestos del título se identificaron como los atropisómeros 1 y 2 correspondientes al primer y al segundo picos de elución.



[0642] Atropisómero 1 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-

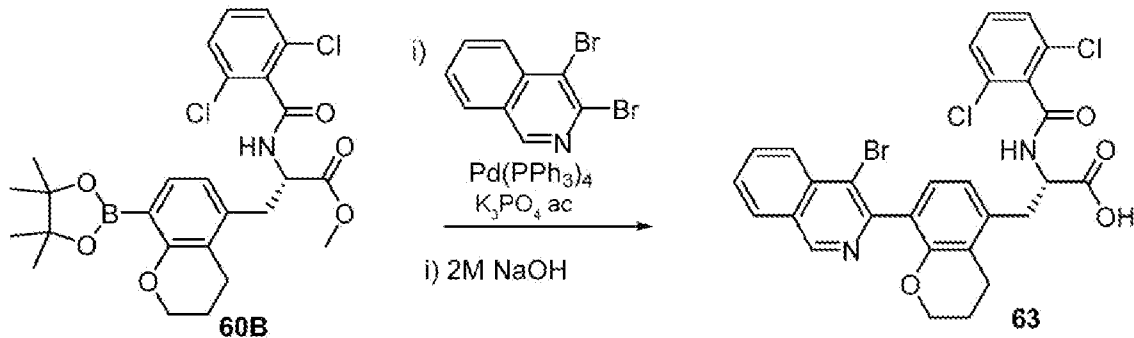
il)croman-5-il)propanoico (61): MS (m/z) 565.1 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 - 9.15 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 9.4, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.14 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 10.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 11.3 Hz, 2H).

[0643] Atropisómero 2 del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)croman-5-il)propanoico (62): MS (m/z) 565.1 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.08 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H).

15 Ejemplo 63

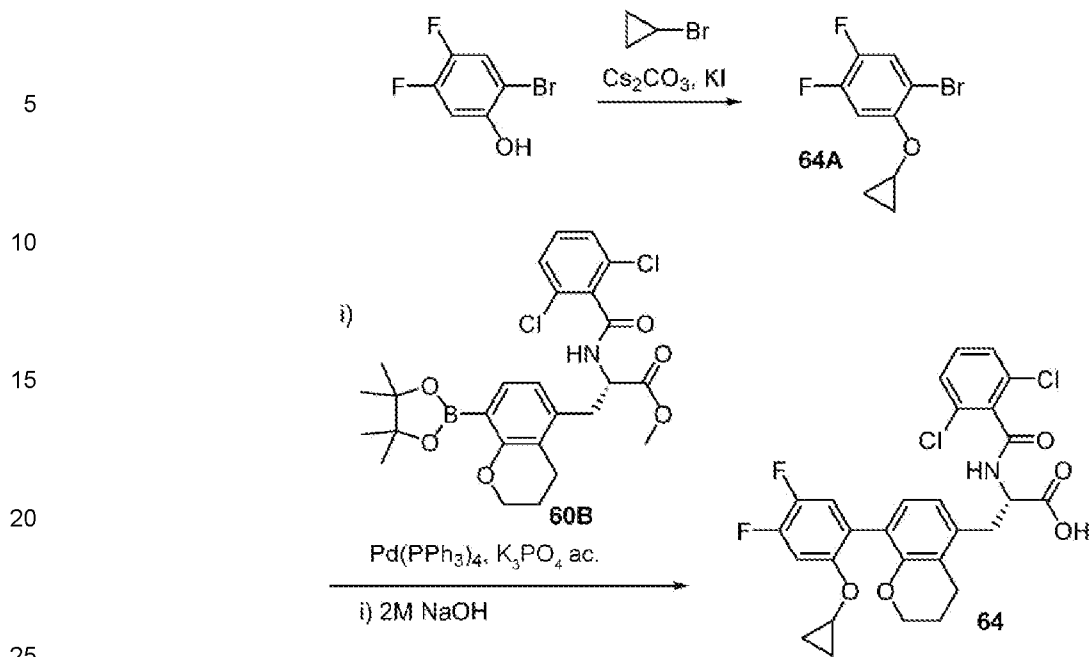
[0644] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(4-bromoisoquinolin-3-il)croman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (63): A un vial de microondas se le añadió 60B (100 mg, 0,19 mmol), 3,4-dibromoisoquinolina (70 mg, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,009 mmol), y K₃PO₄ ac. (0,37 ml, 1M) en DME (2 ml). La mezcla de la reacción se calentó en microondas a 120° C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a TA y se añadió NaOH 2 M ac. (1 ml). Después de 30 min, el pH se ajustó a ~3 con HCl 1M. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 599.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 16.5, 8.4 Hz, 2H), 7.97 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.53

[0645] - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 6.87 (m, 2H), 4.71 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H).



45 Ejemplo 64

[0646]

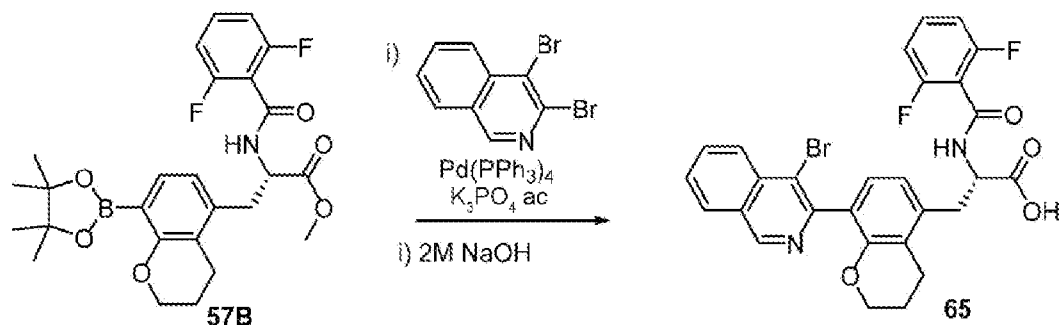


[0647] Síntesis de 1-bromo-2-ciclopropoxi-4,5-difluorobenceno (64A): A un vial de microondas con una solución de 2-bromo-4,5-difluorofenol (500 mg, 2,4 mmol) en DMF se le añadió KI (397 mg, 2,4 mmol), Cs_2CO_3 (426 mg, 7,2 mmol) y bromociclopropano (0,58 ml, 7,2 mmol). La mezcla de la reacción se calentó en el microondas durante 2 h a 180°C . Después de enfriarla a TA, a la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-10%) para dar el compuesto del título.

[0648] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2-ciclopropoxi-4,5-difluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (64): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 del Ejemplo 63 comenzando con 64A y 60A. MS (m/z) 562.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.09 (dd, $J = 11.2, 9.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 4.68 (td, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.82 (tt, $J = 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 14.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.90 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.72 (td, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 2H), 0.56 (dt, $J = 4.3, 2.8$ Hz, 2H).

Ejemplo 65

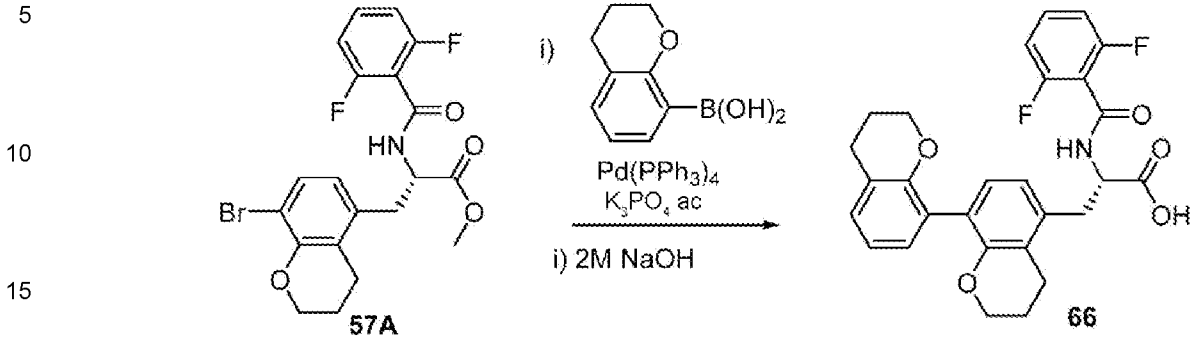
[0649]



[0650] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(4-bromoisoquinolin-3-il)croman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (65): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 del Ejemplo 63 comenzando con 3,4-dibromoisoquinolina y 57B. MS (m/z) 567.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 - 13.35 (s, 1H), 9.37 - 9.30 (m, 1H), 9.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 17.2, 8.3$ Hz, 2H), 7.96 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.50 (p, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 3H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.74 - 4.46 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.17 (ddd, $J = 25.6, 14.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 24.9, 14.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 3H).

Ejemplo 66

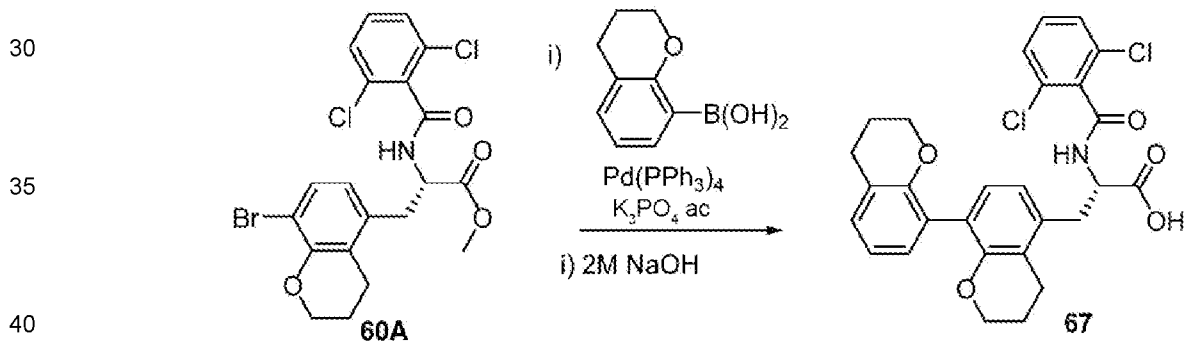
[0651]



[0652] Síntesis del ácido (S)-3-([8,8'-bicroman]-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (66): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 del Ejemplo 63 comenzando con ácido croman-8-ilborónico y 57A. MS (m/z) 494.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 4.56 (ddd, J = 9.8, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.3 Hz, 4H), 1.99 - 1.78 (m, 3H).

Ejemplo 67

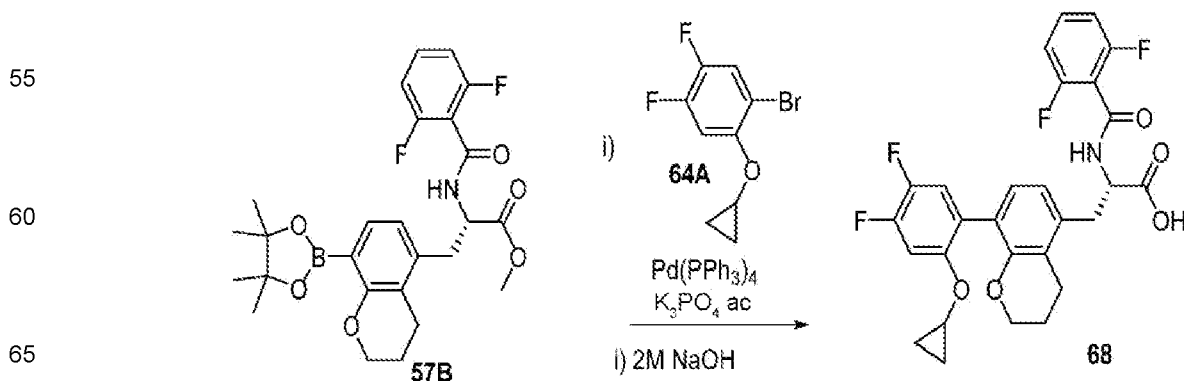
[0653]



[0654] Síntesis del ácido (S)-3-([8,8'-bicroman]-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (67): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 del Ejemplo 63 comenzando con ácido croman-8-ilborónico y 60A. MS (m/z) 526.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 - 12.60 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.87 - 6.70 (m, 4H), 4.68 (td, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 15.8, 5.1 Hz, 4H), 3.07 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.6, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 1.88 (dq, J = 17.3, 6.4, 5.5 Hz, 3H).

Ejemplo 68

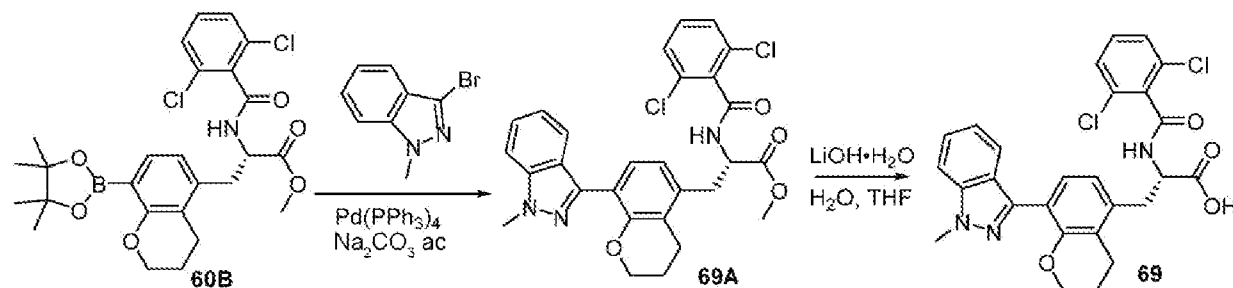
[0655]



[0656] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2-ciclopropoxi-4,5-difluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (68): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 del Ejemplo 63 comenzando con 64A y 57B. MS (m/z) 530.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 6.87 - 6.70 (m, 2H), 4.56 (ddd, J = 10.0, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (tt, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H), 0.55 (dqt, J = 3.9, 3.0, 1.5 Hz, 2H).

Ejemplo 69

[0657]



[0658] Síntesis de (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1-metil-1H-indazol-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (69A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 3-bromo-1-metil-1H-indazol y 60B.

[0659] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(1-metil-1H-indazol-3-il)croman-5-il)propanoico (69): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 69A. MS (m/z) 524.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.9 Hz, 0H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.33 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.09 (q, J = 5.8 Hz, 2H).

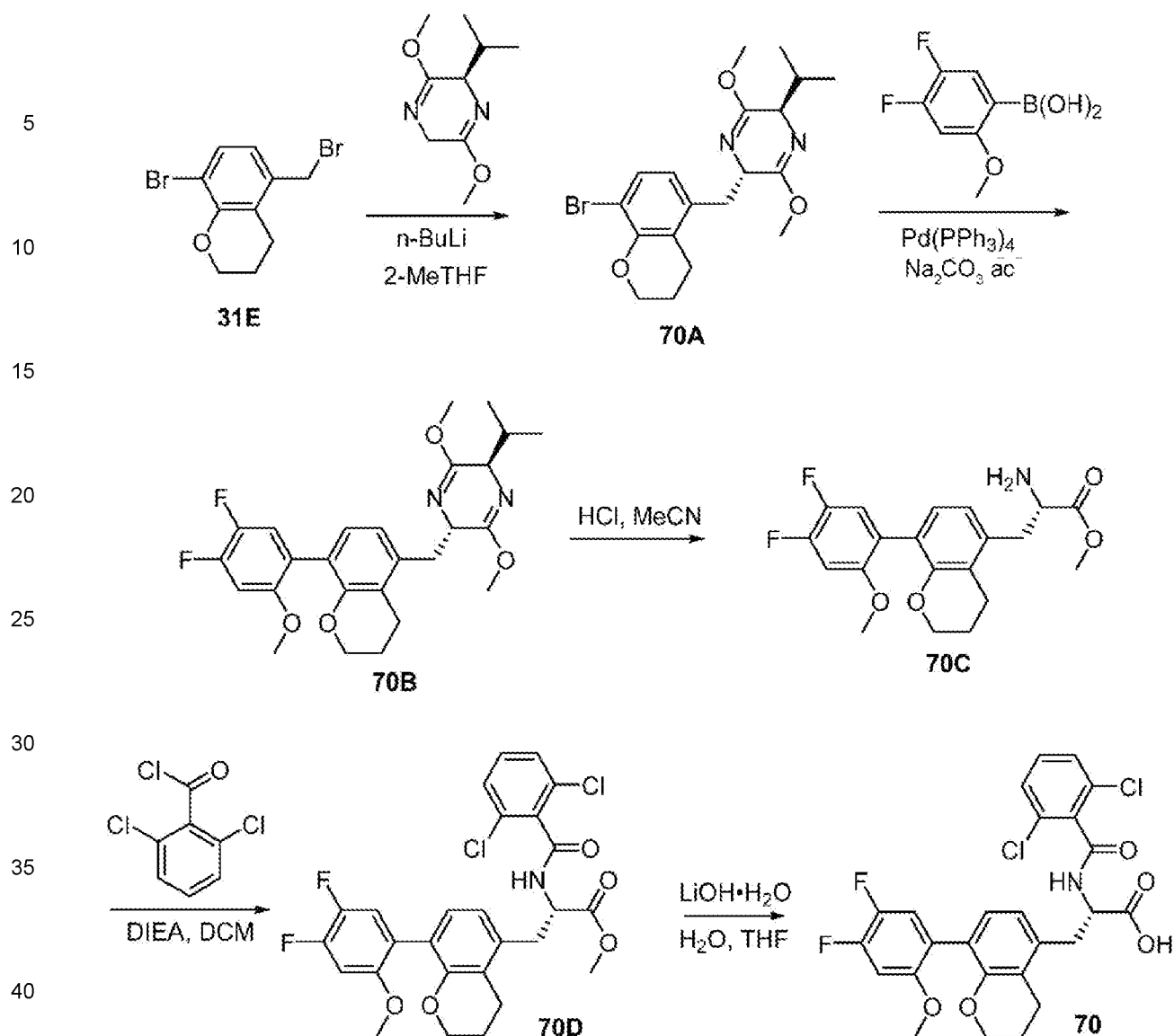
Ejemplo 70

[0660] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-bromocroman-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (70A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 31E.

[0661] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)croman-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (70B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 70A.

[0662] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)croman-5-il)propanoato de metilo (70C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 70B.

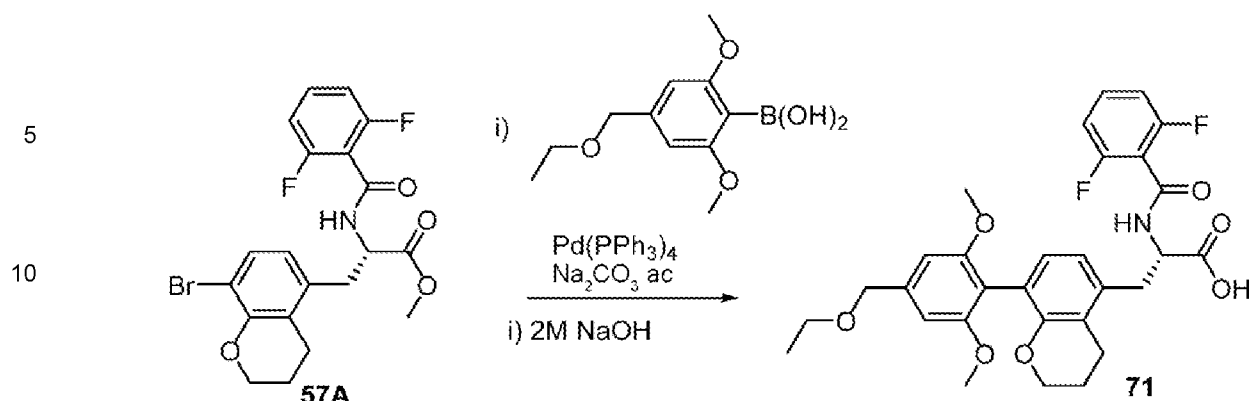
[0663] Síntesis de (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)croman-5-il)propanoato de metilo (70D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzilo y 70C.



[0664] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(8-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)croman-5-il)propanoico (70): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 70D. MS (m/z) 535.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.13 (ddd, J = 24.2, 12.1, 8.2 Hz, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 5.74 (s, 0H), 4.69 (ddd, J = 9.8, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.68 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.92 (q, J = 6.5, 6.0 Hz, 2H).

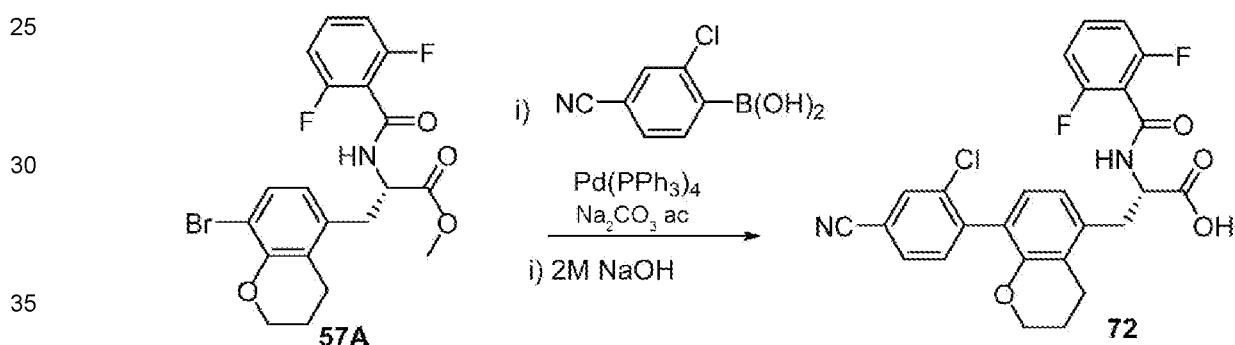
Ejemplo 71

[0665] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)croman-5-il)propanoico (71): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 comenzando con ácido (4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)borónico y 57A. MS (m/z) 556.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.83 - 6.64 (m, 2H), 6.60 (q, J = 1.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (dt, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 14.9, 4.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.9, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).



Ejemplo 72

[0666]

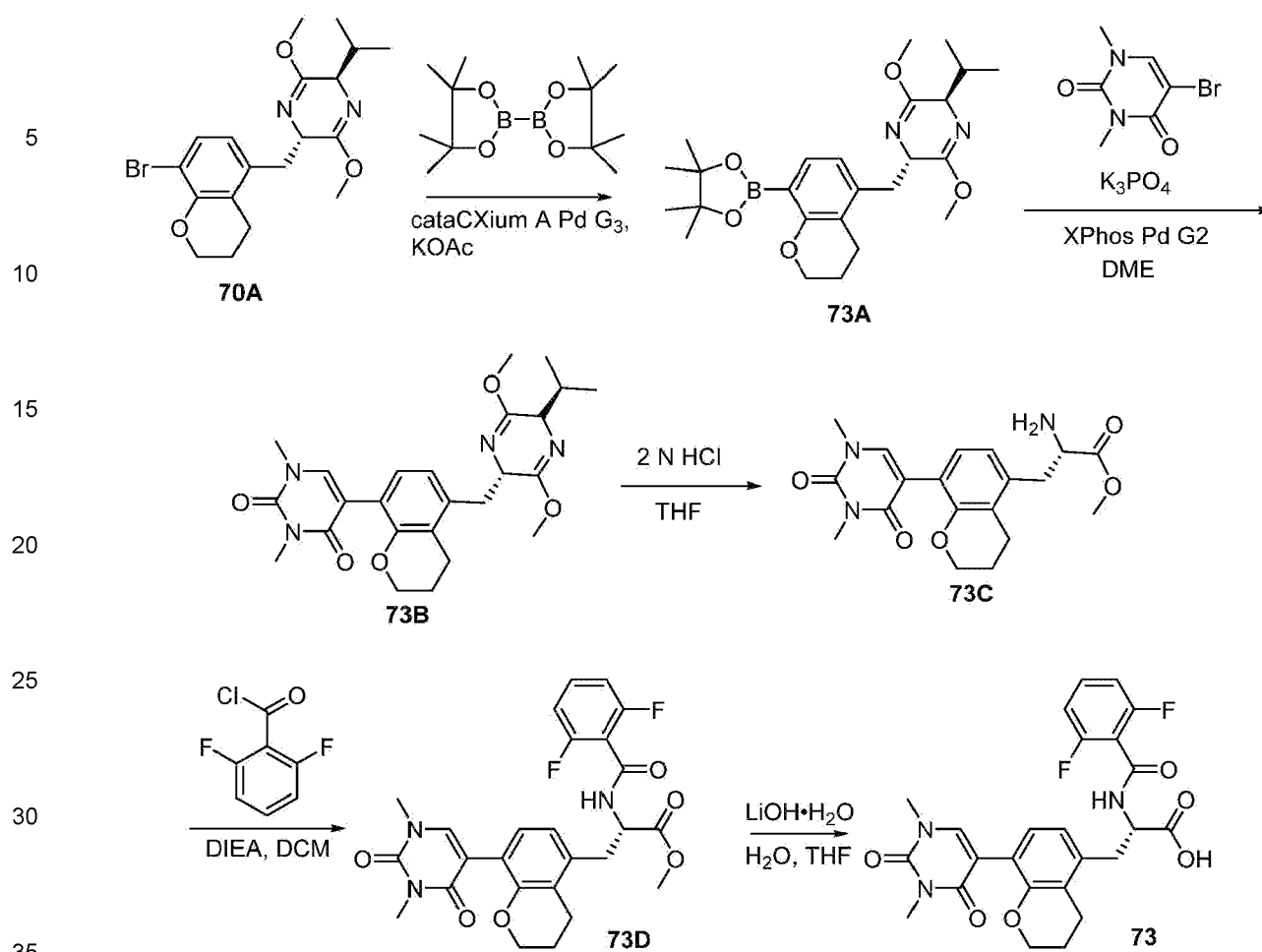


[0667] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2-cloro-4-cianofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (72): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 63 comenzando con ácido (2-cloro-4-cianofenil)borónico y 57A. MS (m/z) 497.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

Ejemplo 73

[0668] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)metil)-2,5-dihidropirazina (73A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 70A.

[0669] Síntesis de 5-(5-(((2S,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)croman-8-il)-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (73B): A un vial se añadió rac-(5S)-3,6-dimetoxi-2-(1-metiletil)-5-[[8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il]metil]-2,5-dihidropirazina 73A (0,1 g, 0,2 mmol), 5-bromo-1,3-dimetilpirimidina-2,4-diona (0,24 g, 1,1 mmol), fosfato potásico (0,23 g, 1,1 mmol), XPhos Pd G2 (0,01 g, 0,01 mmol) seguido de DME (2 ml). El sistema se purgó y se enjuagó con nitrógeno tres veces, se selló y se agitó a 85° C durante 4 h, después se diluyó con 5 ml de EtOAc y 5 ml de agua. Las mezclas se separaron y se lavó la capa acuosa con EtOAc (2x5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se purificaron sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 0 a 50%) para proporcionar el compuesto del título.



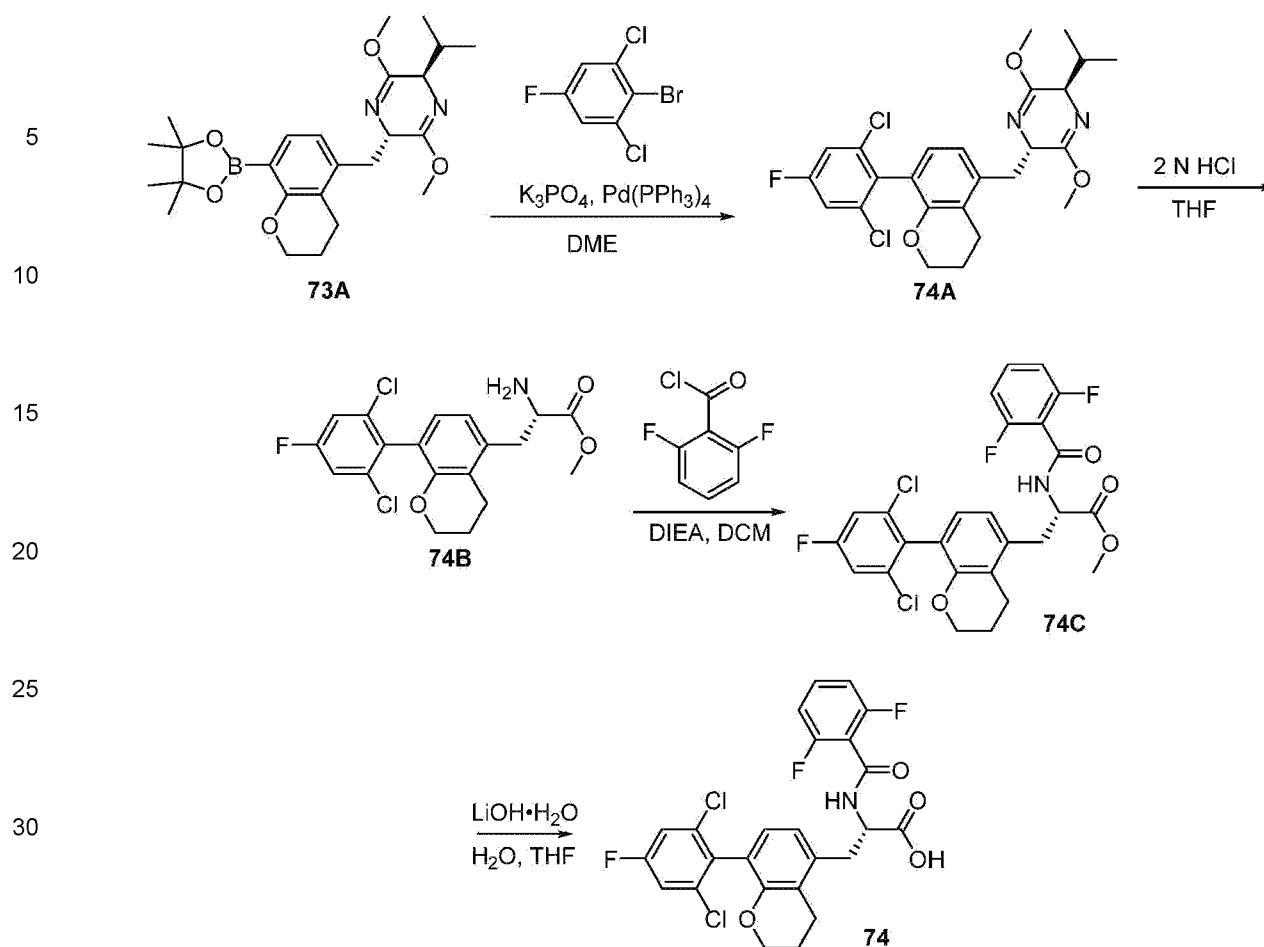
[0670] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoato de metilo (**73C**): A una solución de 1,3-dimetil-5-[5-[[rac-(2S)-3,6-dimetoxi-5-(1-metiletil)-2,5-dihidropirazin-2-il]metil]croman-8-il]pirimidina-2,4-diona (0,1 g, 0 mol) en THF se le añadió HCl 2 N en dioxano (0,58 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

[0671] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoato de metilo (**73D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenoilo y **73C**.

[0672] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (**73**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 comenzando con **73D**. MS (m/z) 500.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.02 (dt, J = 6.9, 3.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 74

[0673]



[0674] Síntesis de (2S,5S)-2-((8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (74A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 38 del Ejemplo 38 comenzando con 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno y 73A.

40 [0675] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)propanoato de metilo (74A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 38 comenzando con 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno y 73A.

45 [0676] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)propanoato de metilo (74B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 74A.

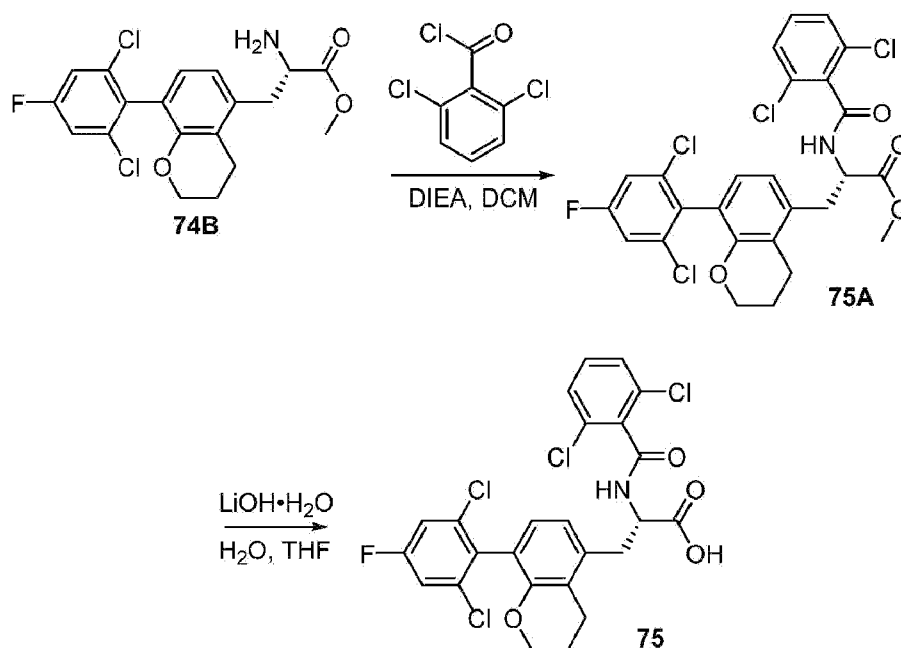
50 [0677] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (74C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 74B.

55 [0678] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (74): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 73D. MS (m/z) 524.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (tt, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.64 (ddd, J = 10.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo 75

60 [0679]

65

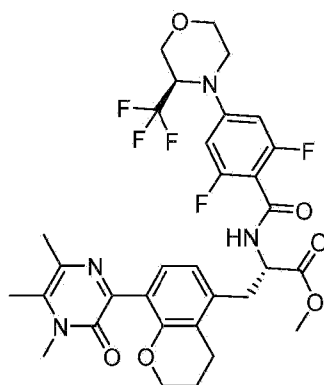


[0680] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (75A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzoylo y 74B.

[0681] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (74): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 75A. MS (m/z) 558.0 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (ddd, J = 10.6, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 1H), 2.01 - 1.74 (m, 2H).

Ejemplo 76

[0682]

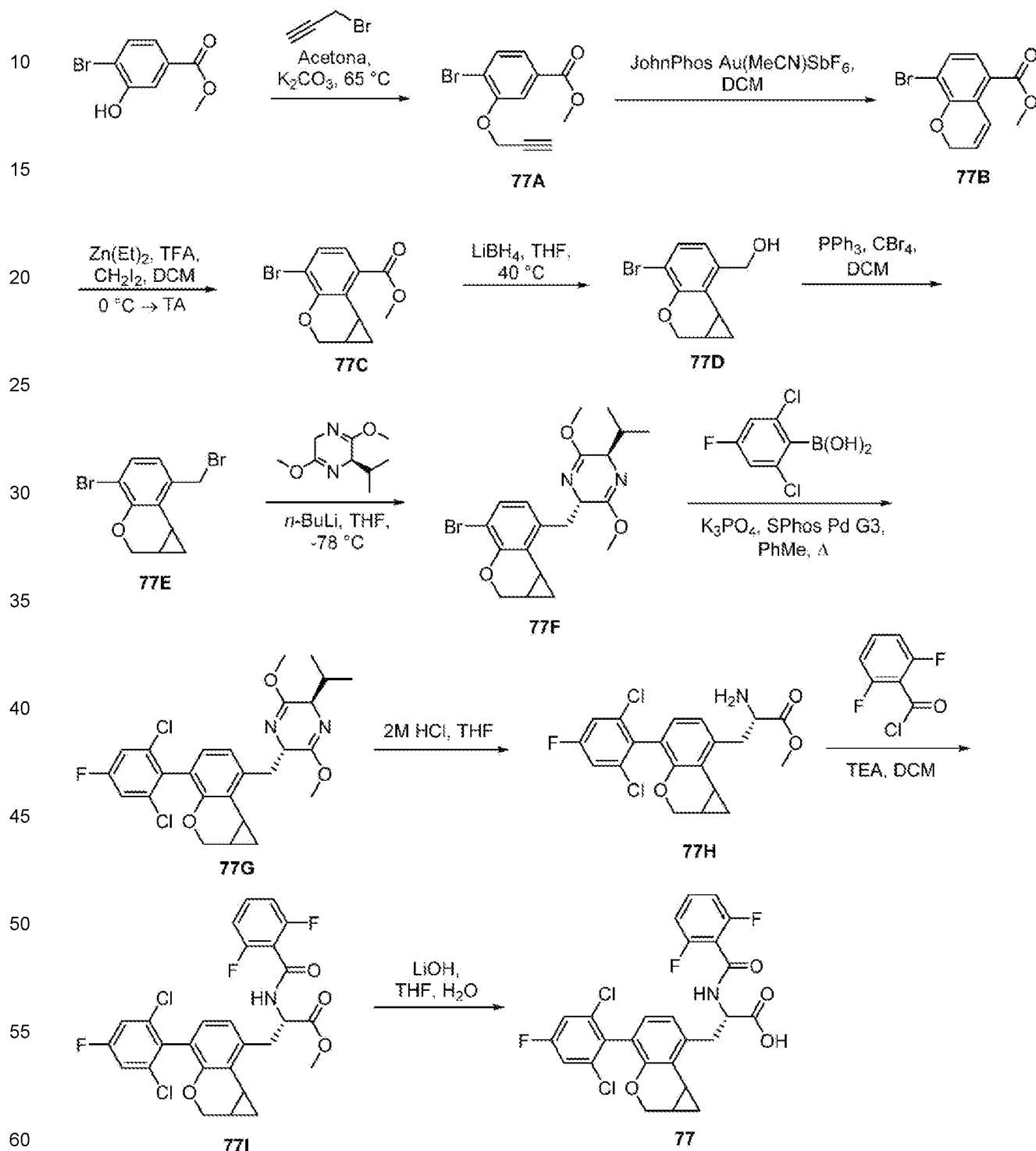


[0683] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (76): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 49A y 32B. MS (m/z) 665.2 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.65 (m, 3H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.58 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

Ejemplo 77

[0684] Síntesis de (4-bromo-3-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (77A): A una solución agitada de 4-bromo-3-

hidroxibenzoato de metilo (1,17 g, 5,08 mmol) en acetona (17 ml) se le añadió carbonato potásico (1,40 g, 10,15 mmol), seguido de bromuro de propargilo (0,56 ml, 7,36 mmol). El recipiente de la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65° C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.



[0685] Síntesis de 8-bromo-2H-cromo-5-carboxilato de metilo (77B): Se envolvió en papel de aluminio un recipiente de reacción que contenía una solución de 77A (209 mg, 0,778 mmol) en diclorometano (7,78 ml) para evitar la descomposición por la luz. A esta solución se le añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-terc-butilfosfina]oro(I) (30 mg, 0,039 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se

filtró a través de celite, enjuagando con DCM, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un 0-30% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

5 [0686] Síntesis de 4-bromo-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno-7-carboxilato de metilo (77C): Se enjuagó con nitrógeno una solución de dietilzinc (1,0 M en hexanos, 0,61 ml, 0,61 mmol) en diclorometano (0,61 ml) y se enfrió a 0° C. A esta solución se le añadió una solución de ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,61 mmol) en diclorometano (0,30 ml) y se agitó a 0° C durante 1 hora. A esto se le añadió una solución de diyodometano (0,05 ml, 0,61 mmol) en diclorometano (0,30 ml) y se agitó a 0° C durante 1 hora. A esto se añadió una solución de 77B (82 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (0,30 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y se diluyó con DCM. Se extrajo la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

15 [0687] Síntesis de (4-bromo-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)metanol (77D): A una solución agitada de 77C (2,81 g, 9,91 mmol) en THF (50 ml) bajo N₂ se le añadió borohidruro de litio en una porción (2,16 g, 99,1 mmol). La reacción se agitó a 40° C durante 2 horas. Se añadió gota a gota HCl 1M y la reacción se diluyó con EtOAc. Se extrajo la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

20 [0688] Síntesis de 4-bromo-7-(bromometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno (77E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13E del Ejemplo 13 comenzando con 77D.

25 [0689] Síntesis de (2S,5R)-2-((4-bromo-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (77F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 77E.

30 [0690] Síntesis de (2S,5R)-2-((4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (77G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4B del Ejemplo 4 comenzando con ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y 77F.

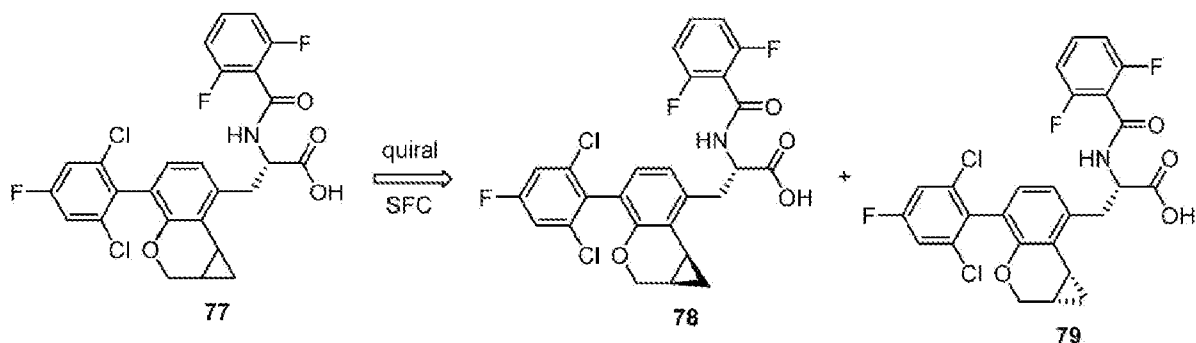
35 [0691] Síntesis de (2S)-2-amino-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)propanoato de metilo (77H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 77G.

40 [0692] Síntesis de (2S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (77I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenziloil y 77H.

45 [0693] Síntesis del ácido (2S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (77): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 77I. MS (m/z) 536.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 2H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.12 (td, J = 8.8, 7.5 Hz, 4H), 6.95 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.69 (td, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 10.7, 3.3, 1.8 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 10.7, 6.3, 2.5 Hz, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.9, 14.4, 4.6 Hz, 2H), 3.07 (dt, J = 14.5, 9.6 Hz, 2H), 2.19 (ddd, J = 13.7, 8.6, 5.1 Hz, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.15 (qd, J = 7.9, 4.2 Hz, 2H).

50 Ejemplos 78 y 79

[0694]

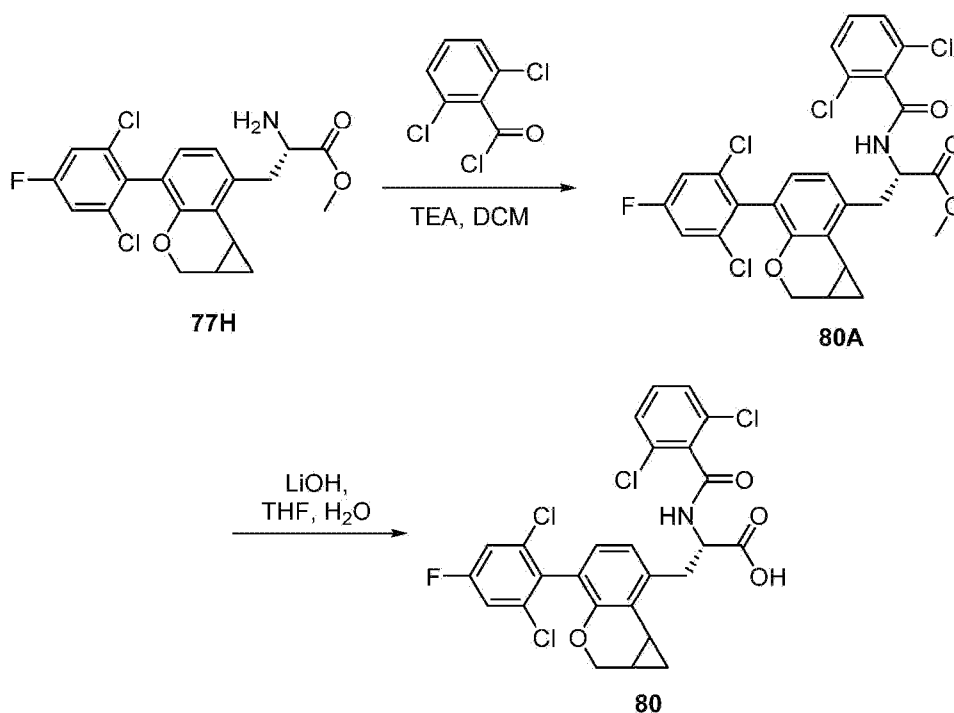


[0695] Preparación del ácido (S)-3-((1aR,7bS)-4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (78): 77 se separó en sus 2 diaestereómeros mediante cromatografía en fluido supercrítico usando un 15% de cosolvente de IPA, a un caudal de 3 ml/min, usando una columna IE 4.6x150 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de elución. MS (m/z) 536.1 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dtd, J = 8.9, 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.6, 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.85 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.14 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.79 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

[0696] Preparación del ácido (S)-3-((1aS,7bR)-4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (79): 77 se separó en sus 2 diaestereómeros mediante cromatografía en fluido supercrítico usando un 15% de cosolvente de IPA, a un caudal de 3 ml/min, usando una columna IE 4.6x100 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. MS (m/z) 536.1 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (dq, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.49 (tt, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 10.4, 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.5, 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.81 (dtt, J = 8.2, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.16 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.79 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

Ejemplo 80

[0697]

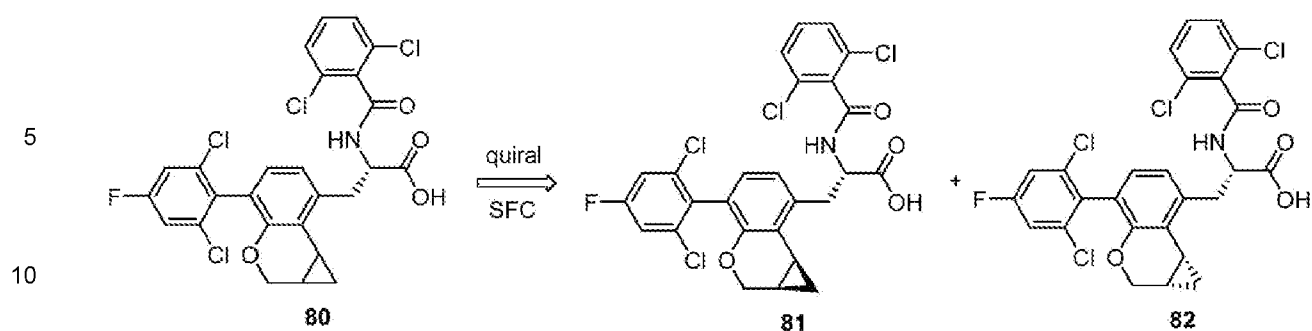


[0698] Síntesis de (2S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (80A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzilo y 80A.

[0699] Síntesis del ácido (2S)-3-(4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (80): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 80A. MS (m/z) 568.0 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 2H), 9.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 6H), 6.98 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (td, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 11.2, 1.8 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.4, 10.7, 2.6 Hz, 2H), 3.34 (td, J = 15.2, 4.3 Hz, 2H), 3.03 (ddd, J = 14.4, 10.4, 7.0 Hz, 2H), 2.19 (dtd, J = 13.0, 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 26.1, 8.3 Hz, 2H), 1.15 (qd, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 0.77 (dq, J = 9.2, 4.7 Hz, 2H).

Ejemplos 81 y 82

[0700]



15 [0701] Preparación del ácido (S)-3-((1aR,7bS)-4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (81): 80 se separó en sus 2 diaestereómeros por cromatografía de fluido supercrítico usando un 20% de cosolvente de EtOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. El compuesto del título se identificó como el primer pico de la elución. MS (m/z) 568.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.4, 10.1 Hz, 1H), 2.19 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 1.16 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.80 (q, J = 4.6 Hz, 1H).

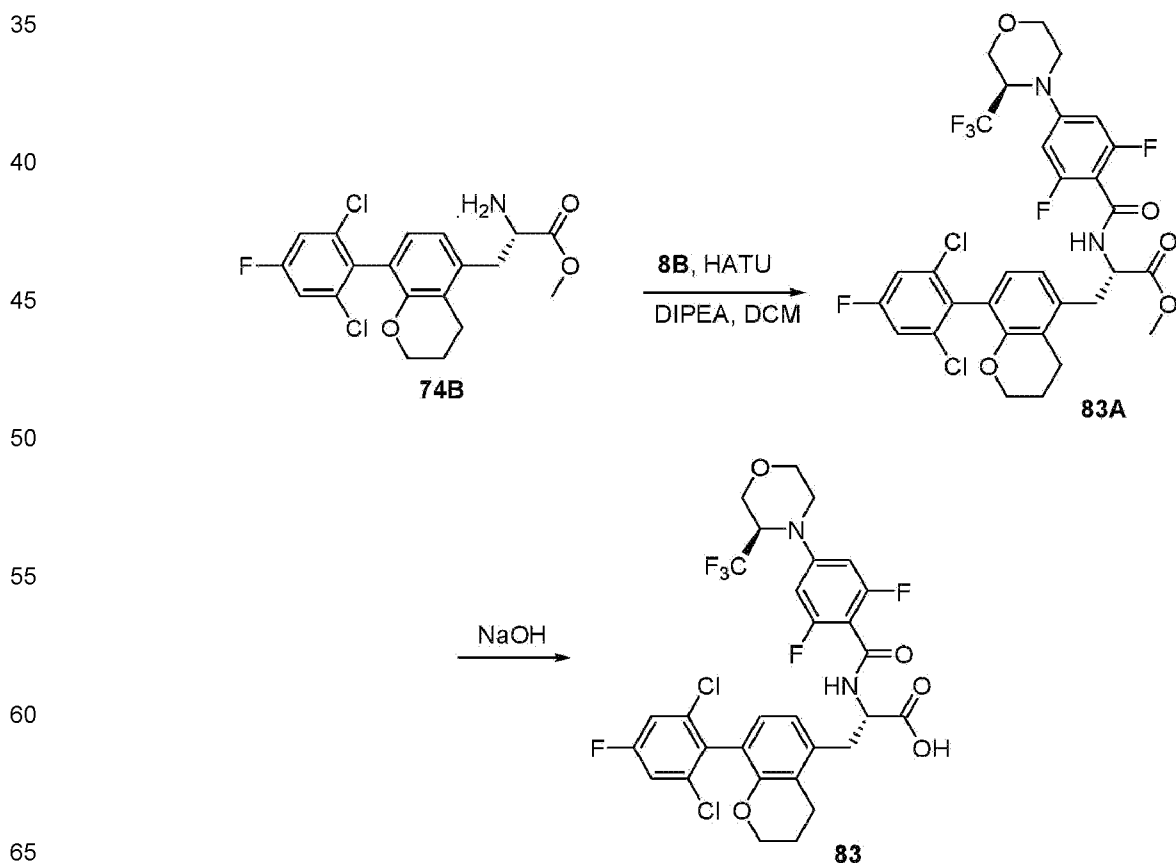
20

25 [0702] Preparación del ácido (S)-3-((1aS,7bR)-4-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-7-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (82): 80 se separó en sus 2 diaestereómeros por cromatografía de fluido supercrítico usando un 20% de cosolvente de EtOH, a un caudal de 60 ml/min, usando una columna IC 21x250 mm. El compuesto del título se identificó como el segundo pico de elución. MS (m/z) 568.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dq, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (ddd, J = 10.6, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 2.22 (td, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.81 (td, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 1.18 (td, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.78 (q, J = 4.7 Hz, 1H).

30

Ejemplo 83

[0703]

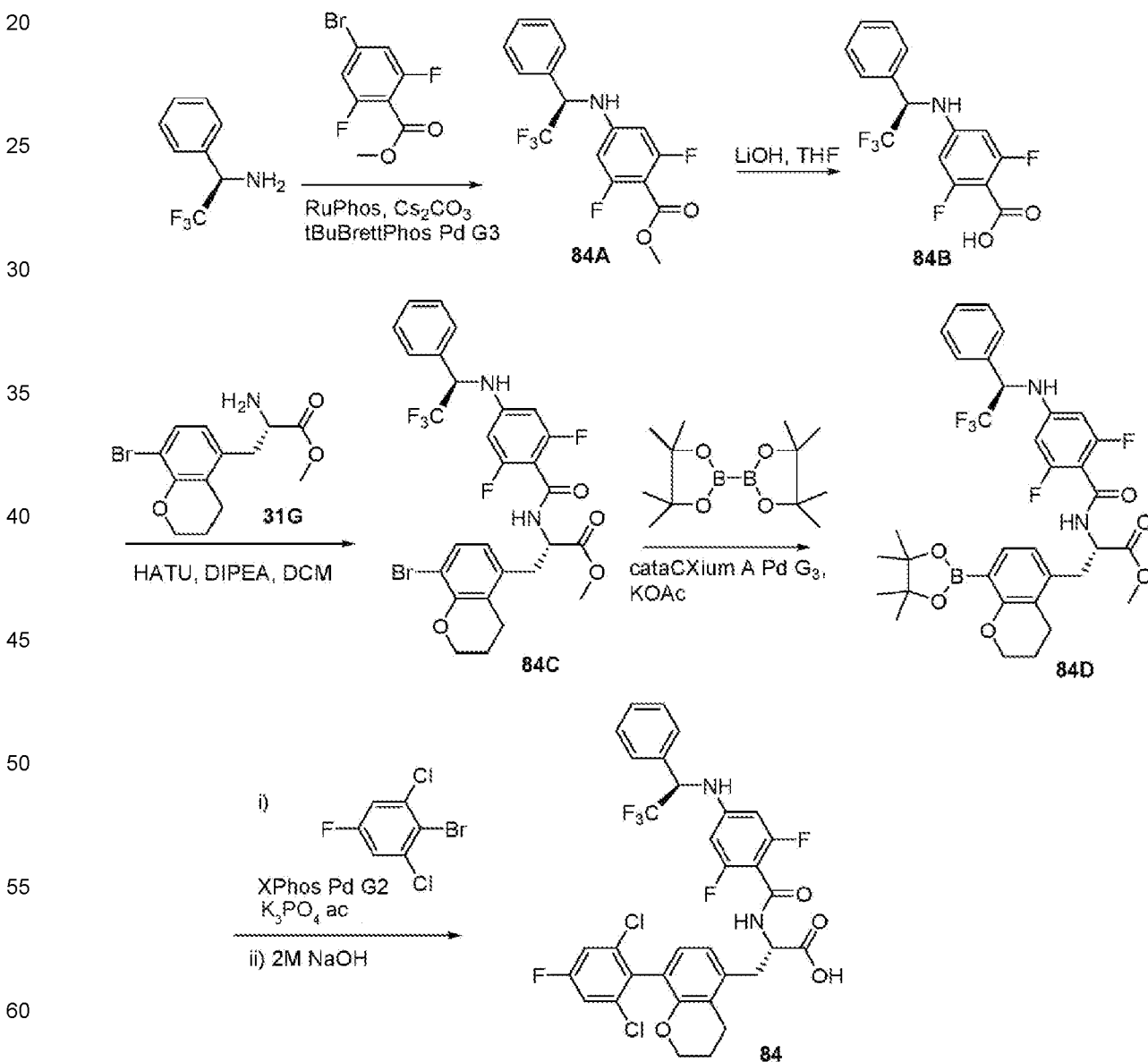


[0704] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoato de metilo (83A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 a partir de 8B y 83A.

5 [0705] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)propanoico (83): A una solución agitada de 83A (45 mg, 0,07 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,7 ml, 2M en agua). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 677.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.22 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 5.3 Hz, 2H).

15 Ejemplo 84

[0706]



[0707] Síntesis de (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzoato de metilo (84A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8A en el Ejemplo 8 comenzando

con (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina y 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo.

[0708] Síntesis del ácido (R)-2,6-difluoro-4-((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzoico (84B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8B en el Ejemplo 8 comenzando con 84A.

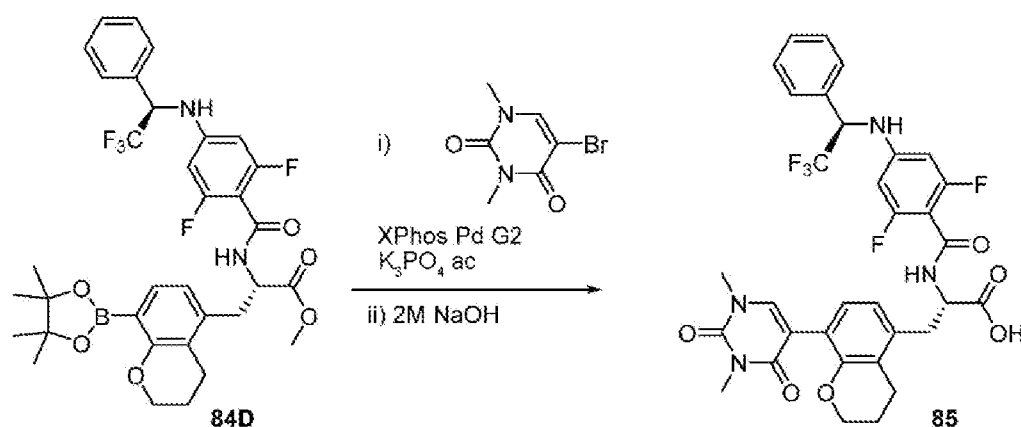
[0709] Síntesis de (S)-3-(8-bromocroman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoato de metilo (84C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F en el Ejemplo 8 a partir de 31G y 84B.

[0710] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)-3-(8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (84D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G en el Ejemplo 1 comenzando con 84C.

[0711] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoico (84): A un vial de microondas se añadió 84D (150 mg, 0,26 mmol), 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno (125 mg, 0,51 mmol), XPhos Pd G2 (20 mg, 0,026 mmol) y K_3PO_4 ac. (0,89 ml, 1M) en DME (1,3 ml). La mezcla de la reacción se calentó en microondas a 130°C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a TA y se añadió NaOH 2 M ac. (1 ml). Después de 30 min, el pH se ajustó a ~3 con HCl 1M. A la mezcla de la reacción se le añadió EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 697.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (q, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo 85

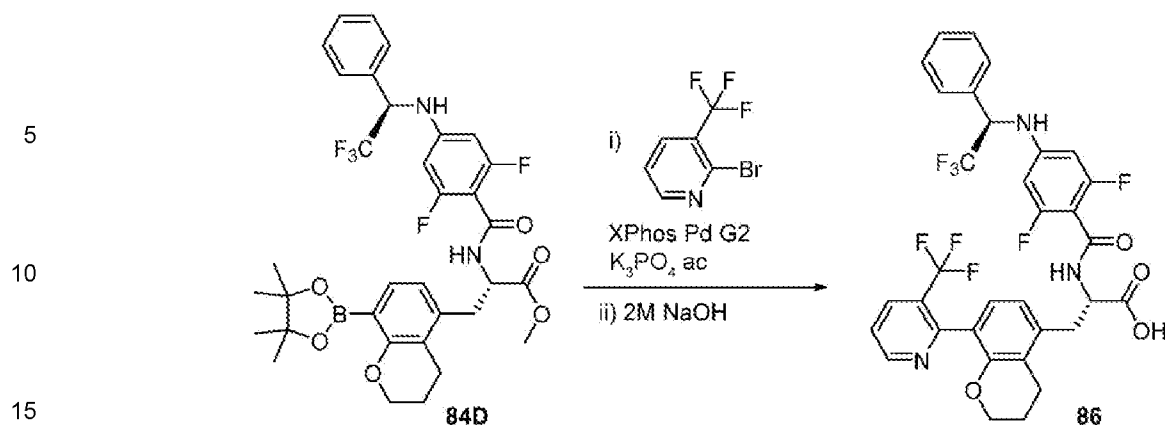
[0712]



[0713] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (85): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 5-bromo-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 84D. MS (m/z) 673.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 17.6, 8.7 Hz, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 1.90 (d, J = 2.6 Hz, 2H).

Ejemplo 86

[0714]

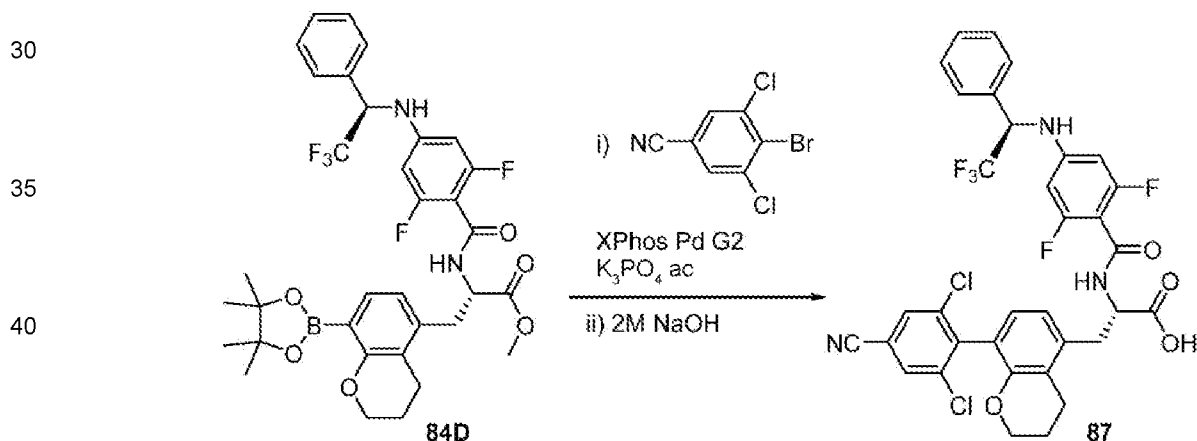


[0715] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)croman-5-il)propanoico (86): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina y 84D. MS (m/z) 680.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 6.55 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 3.9 Hz, 0H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.89 (s, 2H).

20

25 Ejemplo 87

[0716]



[0717] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-cianofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)benzamido)propanoico (87): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 4-bromo-3,5-diclorobenzonitrilo y 84D. MS (m/z) 704.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.76 - 5.59 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 2H).

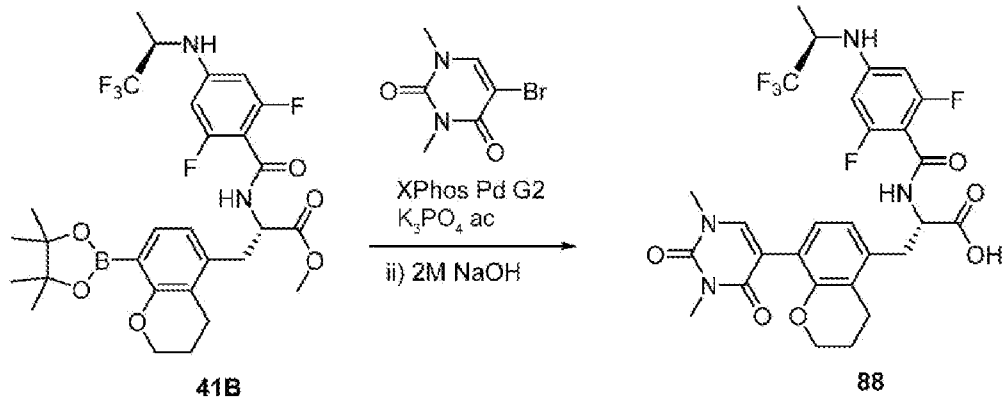
50

55 Ejemplo 88

[0718]

60

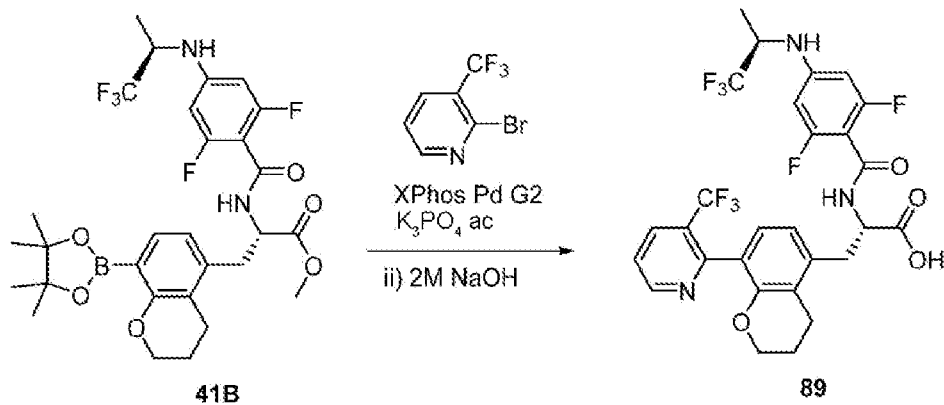
65



[0719] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)croman-5-il)propanoico (88): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 5-bromo-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 41B. MS (m/z) 611.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 17.9, 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.59 - 4.37 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.71 (s, 0H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 89

[0720]

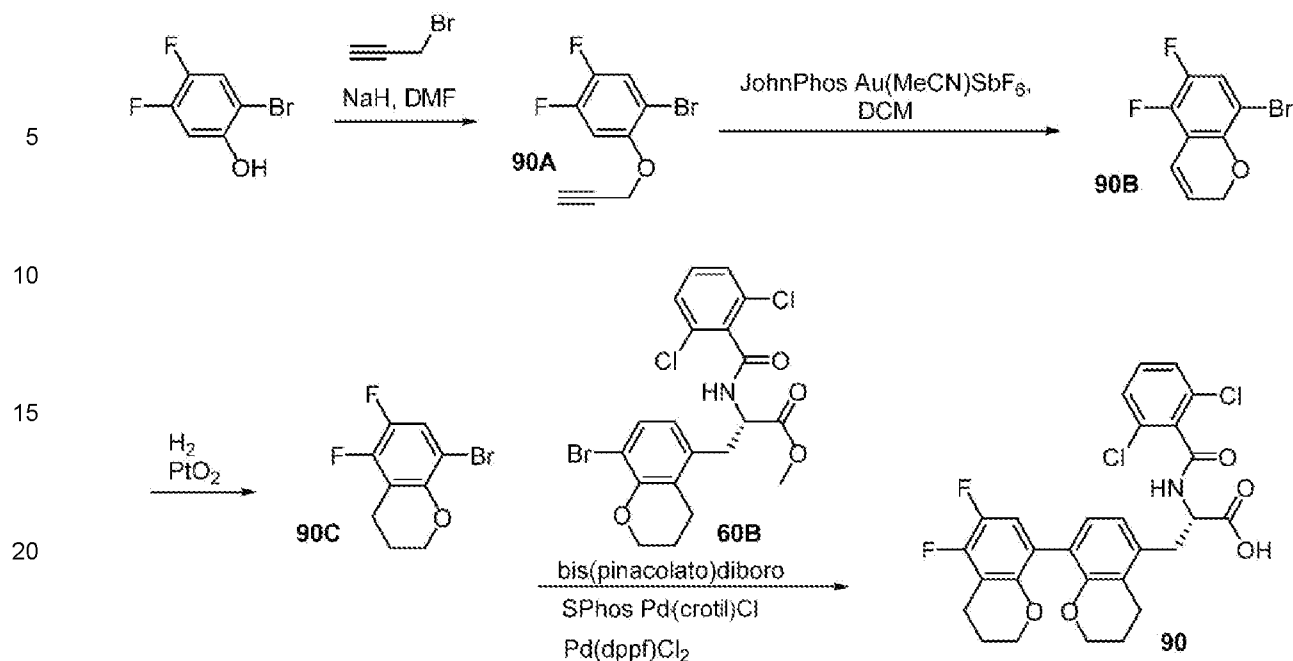


[0721] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)-3-(8-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)croman-5-il)propanoico (89): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina y 41B. MS (m/z) 618.2

[0722] [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.80 - 8.62 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 4H), 6.42 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 3H), 4.51 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 1H), 3.23 - 2.99 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 4H).

Ejemplo 90

[0723]



[0724] Síntesis de 1-bromo-2-(etiloxi)-4,5-difluorobenceno (90A): A una solución de 2-bromo-4,5-difluorofenol (1 g, 4,8 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (230 mg, 4,8 mmol) a TA. Después de agitar durante 10 min, se añadió 1-bromoprop-1-ino (0,5 ml, 5,7 mmol) y la agitación se mantuvo durante 10 min. Se añadió EtOAc y agua a la mezcla de la reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título.

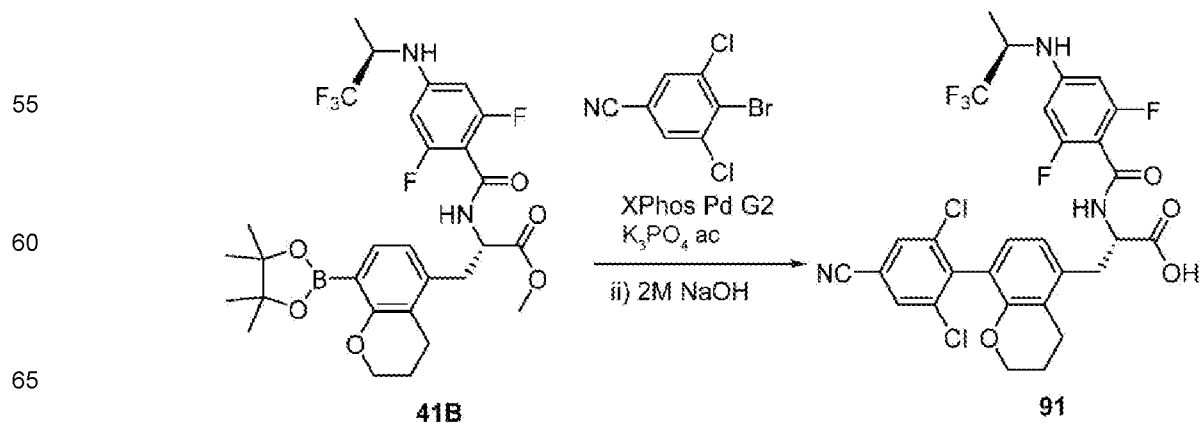
[0725] Síntesis de 8-bromo-5,6-difluoro-2H-cromo (90B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 77B en el Ejemplo 77 partiendo de 90A.

[0726] Síntesis de 8-bromo-5,6-difluoro-2H-cromo (90C): A una solución de 90B (242 mg, 0,98 mmol) en EtOAc (5 ml) en un matraz provisto de un globo bajo H_2 se le añadió PtO_2 (22 mg, 0,098 mmol). La reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de la reacción se filtró a través Celite y se concentró para dar el compuesto del título.

[0727] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-(5',6'-difluoro-[8,8'-bicroman]-5-il)propanoico (90): Se combinaron 90C (100 mg, 0,40 mmol), 60B (235 mg, 0,48 mmol), bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,40 mmol), SPhos Pd(crotil)Cl (49 mg, 0,08 mmol) en dioxano (4 ml). Se purgó la solución con N_2 durante 10 min y después se añadió dicloro[1,1'-bis(dialquil/diaril fosfino)ferroceno]paladio(II) (49 mg, 0,060 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 105°C durante 3 h. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 562.1. $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 11.1, 9.3$ Hz, 1H), 6.83 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.68 (td, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.01 (dt, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 4H), 3.08 (dd, $J = 14.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.59 (m, 6H), 1.99 - 1.74 (m, 2H).

Ejemplo 91

[0728]

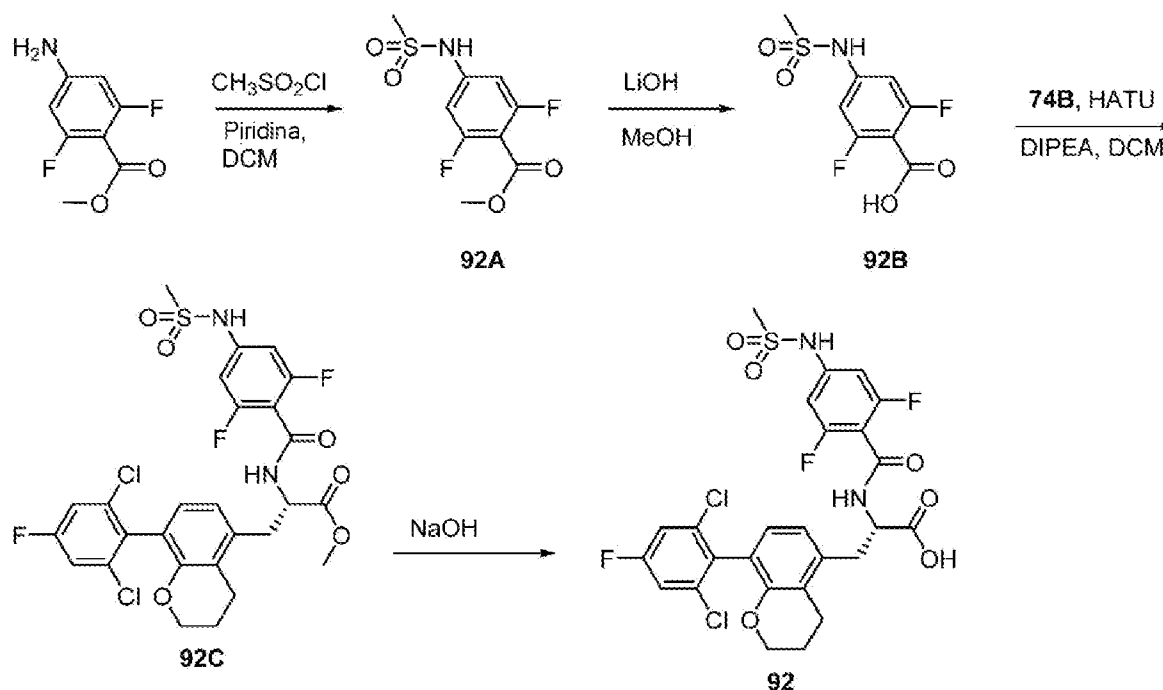


[0729] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-cianofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)benzamido)propanoico (91): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 84 del Ejemplo 84 comenzando con 4-bromo-3,5-diclorobenzonitrilo y 41B. MS (m/z) 642.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.41 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.41 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 92

[0730] Síntesis de 2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (92A): A una solución agitada de 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 0,3 mmol) en DCM se le añadió cloruro de metilsulfonilo (0,31 ml, 0,4 mmol), y piridina (1,08 ml, 1,3 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de la reacción se diluyó con EA, se lavó con HCl 1 M, bicarbonato sódico, salmuera y se secó, filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título.

[0731] Síntesis del ácido 2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzoico (92B): A una solución agitada de 92A (534 mg, 0,2 mmol) en THF se le añadió LiOH acuoso (5 ml, 2 M). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 M. El material se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EA/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.



[0732] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (92C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F en el Ejemplo 8 comenzando con 74B y 92B.

[0733] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)croman-5-il)-2-(2,6-difluoro-4-(metilsulfonamido)benzamido)propanoico (92): A una solución agitada de 92C (23 mg, 0,04 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución de NaOH ac. (0,4 ml, 2M). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 617.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 - 6.73 (m, 4H), 4.61 (ddd, J = 10.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.90 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.92 (q, J = 5.7 Hz, 2H).

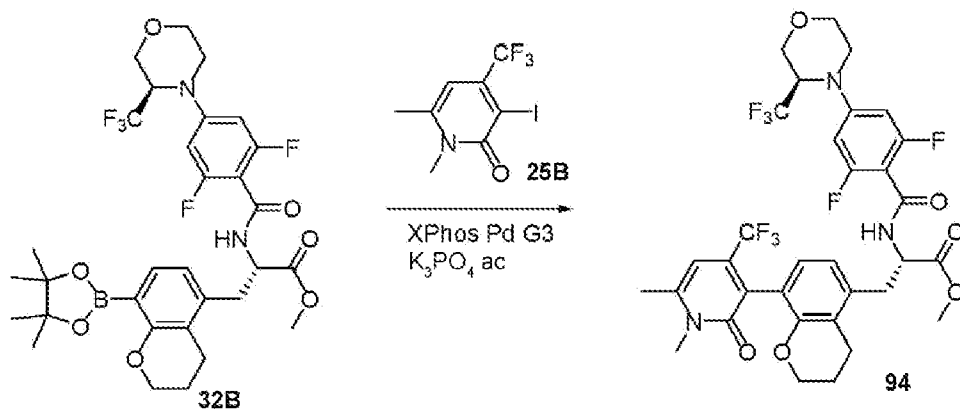
Ejemplo 93

[0734] Síntesis de 2-bromo-1,3-dimetoxi-5-((4-(trifluorometoxi)fenil)etil)benceno (93A): A una solución de 2-bromo-5-yodo-1,3-dimetoxibenceno (155 mg, 0,45 mmol), CuI (9 mg, 0,045 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 0,023 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 1-etil-4-(trifluorometoxi)benceno (84 mg, 0,45 mmol) seguido de

(d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 36.4, 7.8 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 3.07 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.89 (s, 2H).

Ejemplo 94

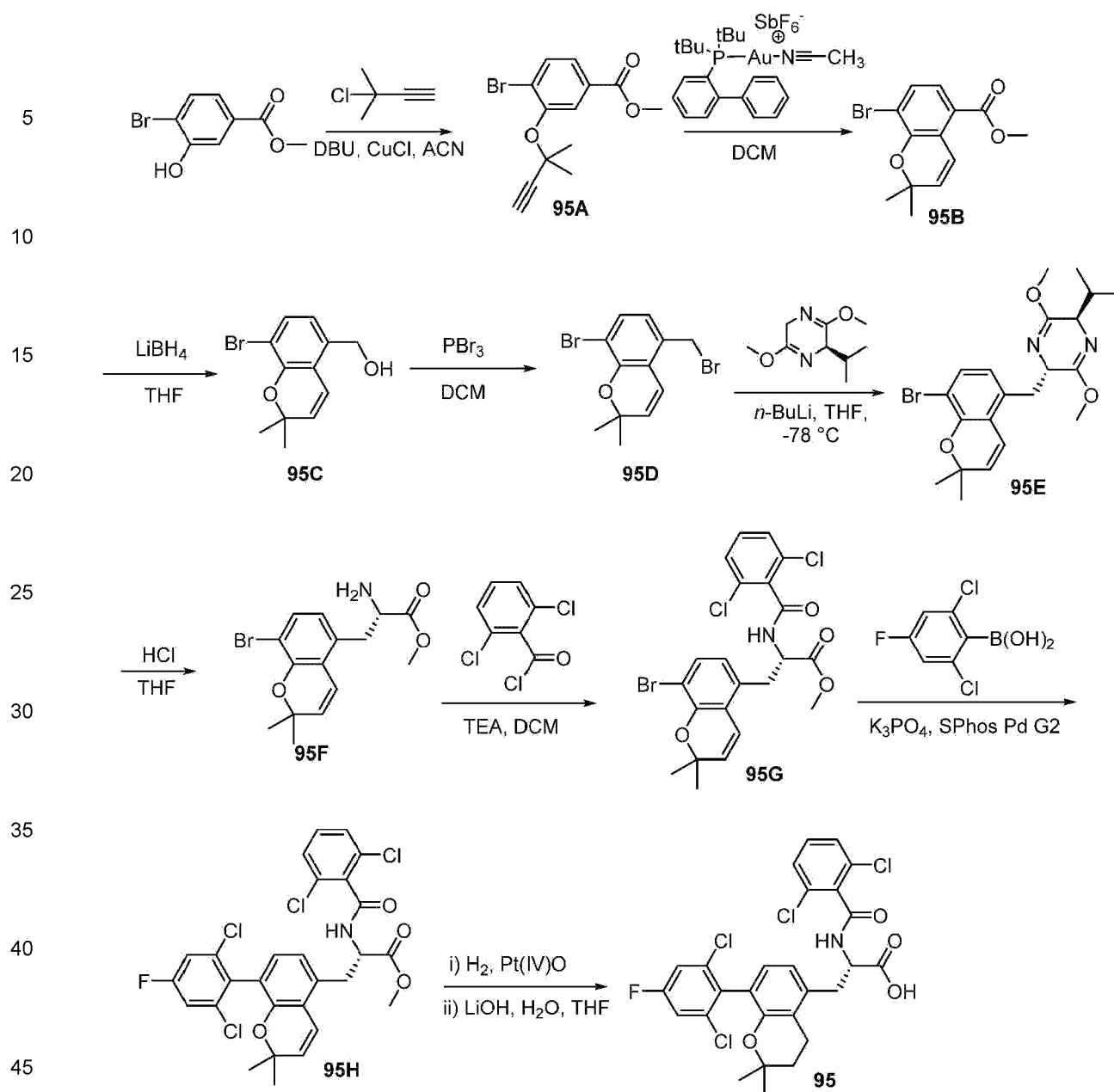
[0739]



[0740] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1,6-dimetil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)croman-5-il)propanoato de metilo (94): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 25B y 32B. MS (m/z) 718.3, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 4H), 6.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (dq, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.75 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H).

Ejemplo 95

[0741] Síntesis de 4-bromo-3-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (95A): A un matraz secado con llama que contenía 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2,3 g, 10 mmol) y ACN (100 ml) a 0° C se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,94 ml, 13 mmol) y cloruro de cobre(II) (13 mg, 0,1 mmol). A continuación se añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino (1,33 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título.



[0742] Síntesis de 8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromo-5-carboxilato de metilo (95B): A una solución agitada de 4-bromo-3-((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)benzoato de metilo (3 g, 10,1 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-terc-butilfosfina]oro(I) (0,39 g, 0,5 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-40%) para proporcionar el compuesto del título.

[0743] Síntesis de (8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metanol (95C): A una solución en agitación de 8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromo-5-carboxilato de metilo (600 mg, 2 mmol) y THF (5 ml) a 0° C se le añadió borohidruro de litio (5 ml, 5 mmol, 1 N) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió 1 ml de una solución concentrada de sal de Rochelle y la mezcla se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc, se concentró el eluyente y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-60%) para proporcionar el compuesto del título.

[0744] Síntesis de 8-bromo-5-(bromometil)-2,2-dimetil-2H-cromo (95D): A una solución agitada de (8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metanol (527 mg, 1,96 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (1N en DCM, 1,96 ml, 1,96 mmol) y la mezcla se agitó ON, se cargó directamente sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con EtOAc en hexanos (0-20%) para proporcionar el compuesto del título.

[0745] Síntesis de (2S,5R)-2-((8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-

dihidropirazina (95E): A un vial secado con llama que contenía (R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina (1,01 ml, 5,66 mmol) y THF (28 ml) a -78° C se le añadió n-butilitio 2,5 M en hexanos (2,26 ml, 5,66 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 20 minutos cuando se añadió 8-bromo-5-(bromometil)-2,2-dimetil-2H-cromo (1,044 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a -78° C y se añadió cloruro de amonio (sat.) y la mezcla se extrajo con EtOAc, se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-10%) para proporcionar el compuesto del título.

[0746] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)propanoato de metilo (95F):

[0747] A una solución agitada de (2S,5R)-2-((8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina y THF (20 ml) se le añadió HCl 2 N (11,5 ml, 23 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se trató con bicarbonato sódico (saturación) hasta que se volvió básica. La capa orgánica se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano (0-30%) para proporcionar el compuesto del título.

[0748] Síntesis de (S)-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (95G): A una solución agitada de (S)-2-amino-3-(8-bromo-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)propanoato de metilo (360 mg, 1,06 mmol) y DCM (5 ml) a 0° C se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,37 ml, 2,12 mmol), y cloruro de 2,6-diclorobenzilo (0,15 ml, 1,06 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 h y se añadió bicarbonato sódico (saturación, 1 ml). La capa orgánica se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-100%) para proporcionar el compuesto del título.

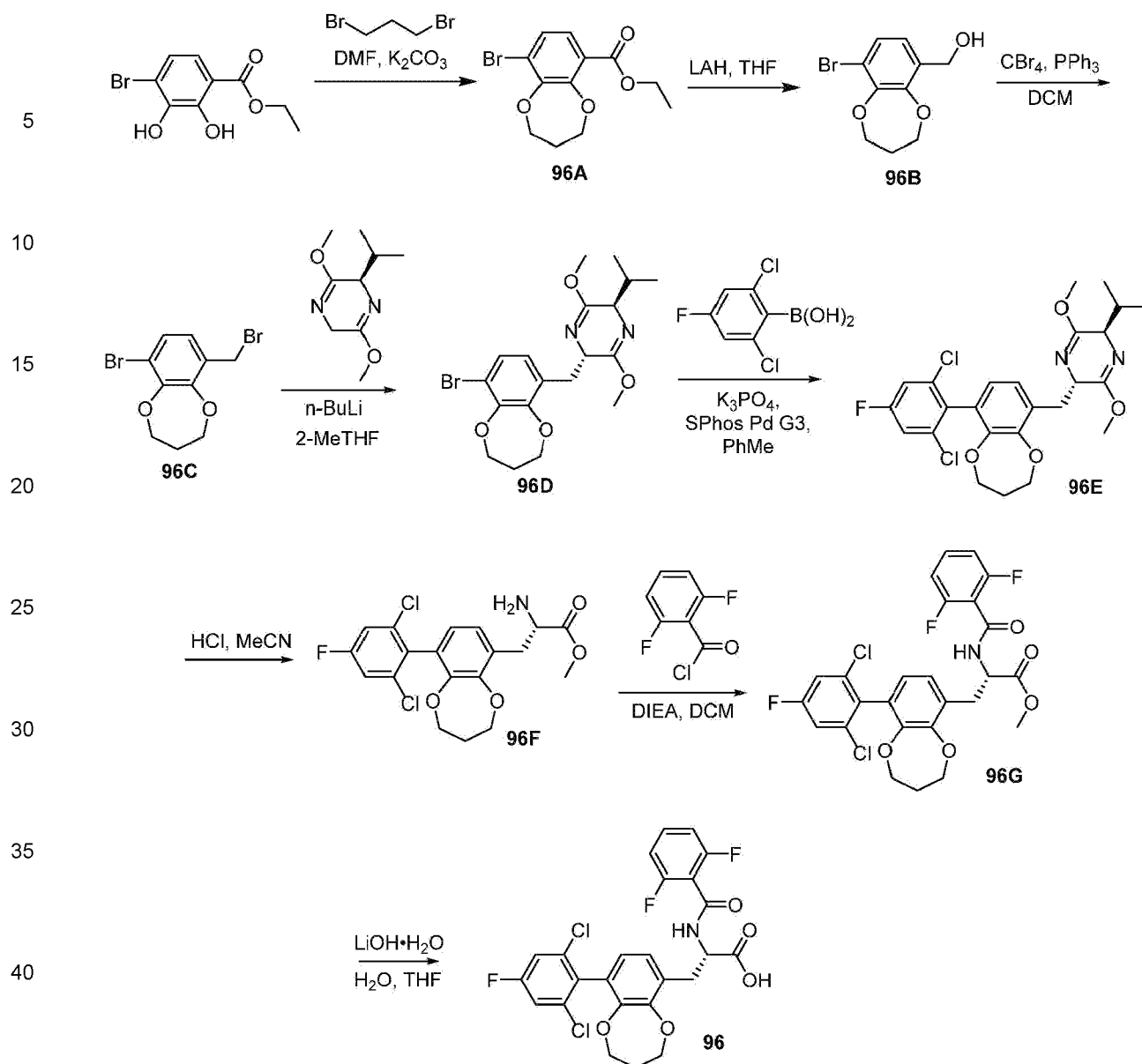
[0749] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetilcroman-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (95): Se purgó un vial que contenía THF (5 ml) y (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (129 mg, 0,216 mmol) con nitrógeno y se añadió óxido de platino (IV) (10 mg, 0,044 mmol). Después la mezcla se roció con hidrógeno gaseoso y se colocó bajo un globo de hidrógeno durante 4 h. Luego se añadió hidróxido de litio (1N, 0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó 2 h adicionales. La mezcla se concentró, se añadió TFA y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida y se cromatografió en fase inversa eluyendo con ACN y agua que contenía un 0,4% de TFA para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 586.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.4 Hz, 0H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 10.6, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.7, 4.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 1.78 (dq, J = 13.5, 6.9 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 2.0 Hz, 6H).

Ejemplo 96

[0750] Síntesis de 9-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-6-carboxilato de etilo (96A): A una solución agitada de 4-bromo-2,3-dihidroxibenzoato de etilo (1,10 g, 4,21 mmol) y carbonato potásico (2,91 g, 21,1 mmol) en DMF (10,5 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (1,28 g, 6,23 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla de la reacción se agite a 125° C durante 16 horas y se inactivó añadiendo agua (30,0 ml) y EA (30,0 ml). Se extrajo la capa acuosa con EA (30,0 ml, 3x), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo hexano/EA al 0-50% para proporcionar el compuesto del título.

[0751] Síntesis de (9-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metanol (96B): A una solución agitada de 96A (1,24 g, 4,32 mmol) en THF (28,8 ml) a 0° C se le añadió hidruro de litio y aluminio (4,76 ml, 4,76 mmol). Se dejó que la mezcla de la reacción se agite a 0° C durante 10 min. La mezcla de la reacción se inactivó a 0° C añadiendo gota a gota agua (0,90 ml), seguido de NaOH 1M (0,90 ml) y una segunda alícuota de agua (2,70 ml). Se añadió sulfato sódico anhidro y se dejó que la mezcla de la reacción se agite durante 45 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional.

[0752] Síntesis de 6-bromo-9-(bromometil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (96C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13E del Ejemplo 13 comenzando con 96B.



[0753] Síntesis de (2S,5R)-2-((9-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (96D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con 96C.

[0754] Síntesis de (2S,5R)-2-((9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (96E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4B del Ejemplo 4 comenzando con ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y 96D.

[0755] Síntesis de (S)-2-amino-3-(9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)propanoato de metilo (96F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 96E.

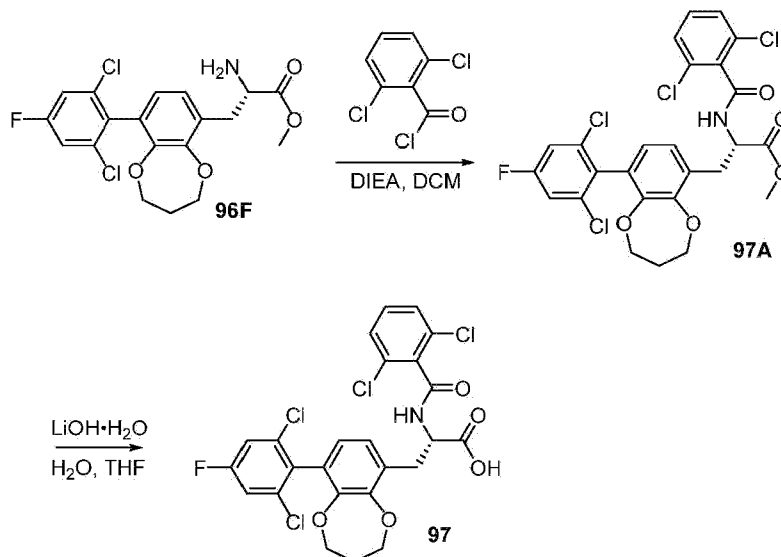
[0756] Síntesis de (S)-3-(9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (96G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 96F.

[0757] Síntesis del ácido (S)-3-(9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (96): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 96G. MS (m/z) 540.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 9.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (p, J = 5.9, 5.2 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.7, 10.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

5 Ejemplo 97

[0758]



[0759] Síntesis de (S)-3-(9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoato de metilo (97A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-diclorobenzilo y 96F.

[0760] Síntesis del ácido (S)-3-(9-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-2-(2,6-diclorobenzamido)propanoico (97): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 96G. MS (m/z) 572.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 11.0, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8, 11.0 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

40 Ejemplo 98

[0761]

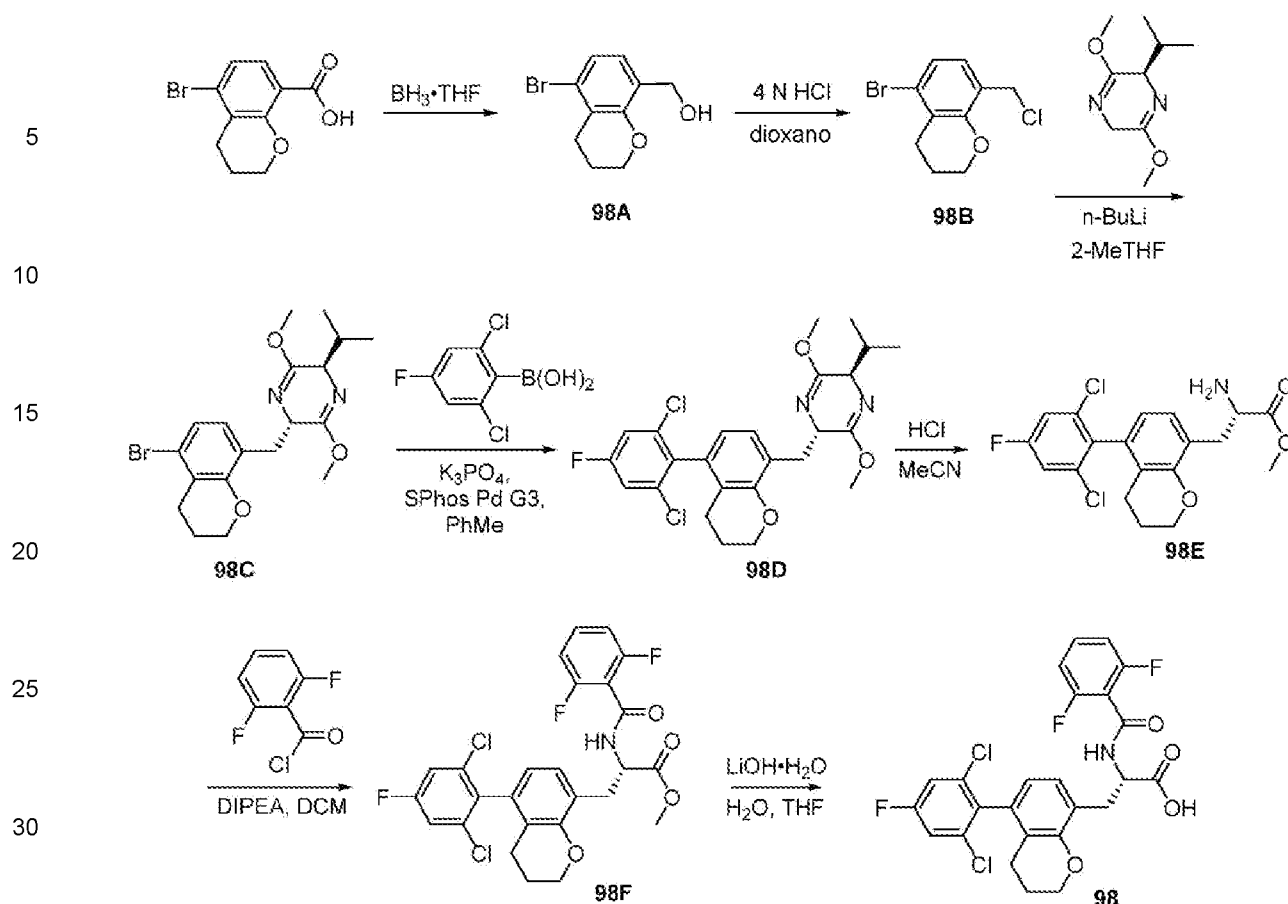
45

50

55

60

65



[0762] Síntesis de (5-bromocromano-8-il)metanol (98A): A una suspensión agitada de ácido 5-bromocromano-8-carboxílico (1,5 g, 5,8 mol) en THF (4 ml) se le añadió lentamente una solución de BH_3 1 M en THF (17,5 ml, 17,5 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 1 h. Una vez se hubo completado, la mezcla se enfrió a TA, se inactivó con HCl 6 M (10 ml) y se agitó durante 1 h. El pH de la mezcla se ajustó a ~13 con KOH. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el material bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mesh y se eluyó con EtOAc en hexano (10-100%) para proporcionar el compuesto del título.

[0763] Síntesis de 5-bromo-8-(clorometil)cromano (98B): Al compuesto 98A (597 mg, 2 mmol) se le añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (2,5 ml). Se dejó que la mezcla de la reacción agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

[0764] Síntesis de (2S,5R)-2-((5-bromocromano-8-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (98C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina y 98B.

[0765] Síntesis de (2S,5R)-2-((5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)cromano-8-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (98D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4B del Ejemplo 4 comenzando con ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)borónico y 98C.

[0766] Síntesis de (S)-2-amino-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)cromano-8-il)propanoato de metilo (98E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 98D.

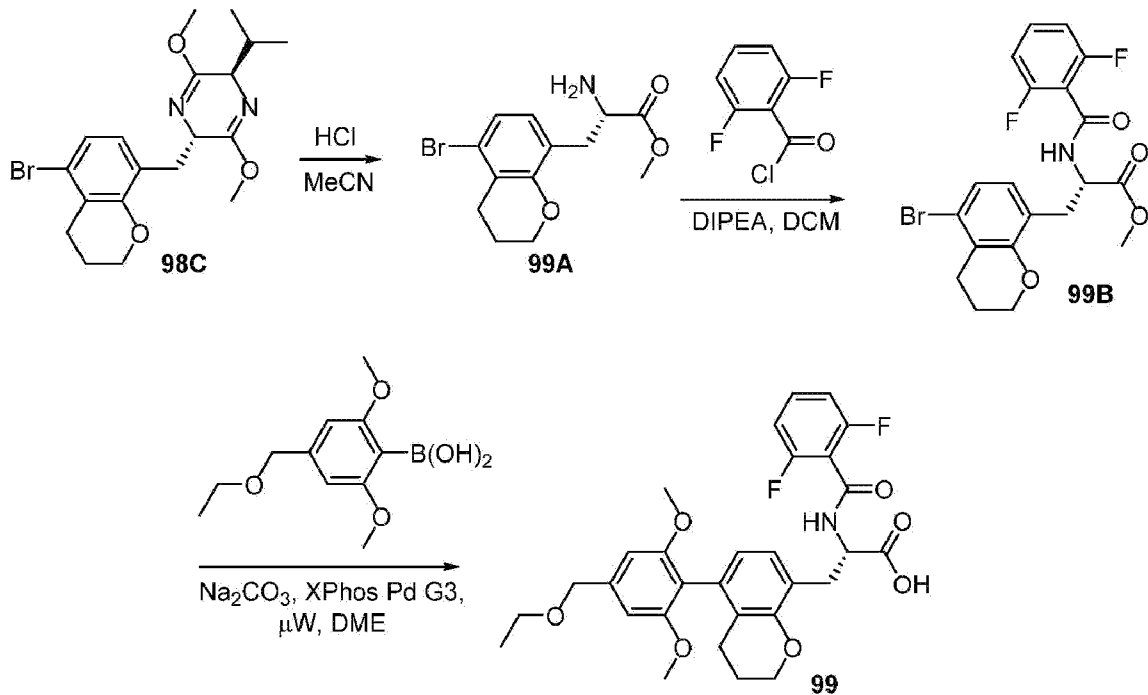
[0767] Síntesis de (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)cromano-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (98F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 98E.

[0768] Síntesis del ácido (S)-3-(5-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)cromano-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (98): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 98F. MS (m/z) 568.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J =

10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 1H).

Ejemplo 99

[0769]



[0770] Síntesis de (S)-2-amino-3-(5-bromocroman-8-il)propanoato de metilo (99A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 98C.

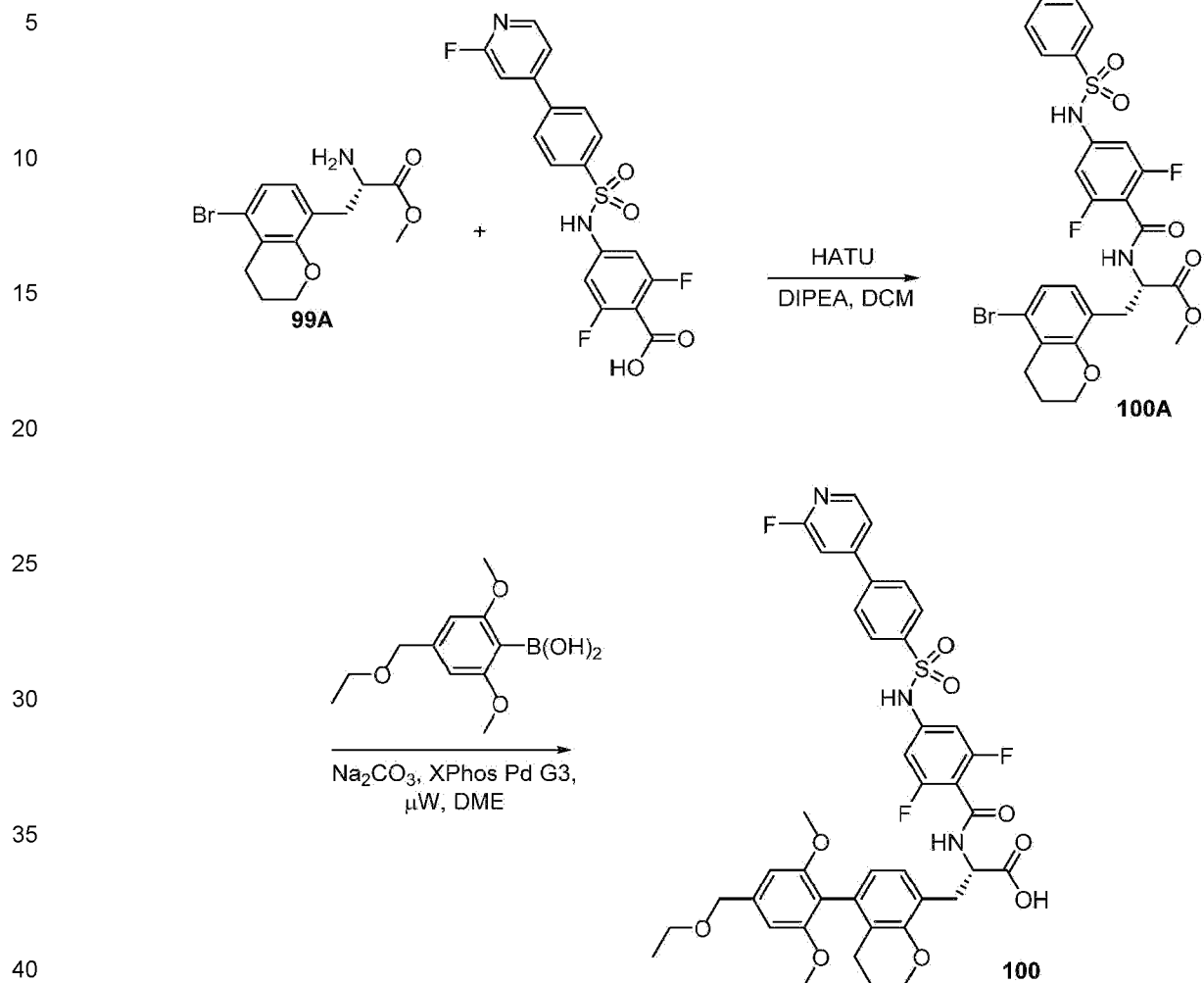
[0771] Síntesis de (S)-3-(5-bromocroman-8-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (99B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 99A.

[0772] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(5-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)croman-8-il)propanoico (99): A una solución 99B (103 mg, 0,23 mmol) en DME (1,5 ml) en un tubo de microondas se le añadió ácido 4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenilborónico (60 mg, 0,25 mmol), XPhos Pd G3 (10 mg, 0,011 mmol) y Na₂CO₃ ac. (0,4 ml, 2 M). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó en microondas a 130° C durante 30 min. El material se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 556.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (ddd, J = 15.0, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 3H), 6.64 (s, 2H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 2H), 3.62 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 14.9, 8.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 100

[0773] Síntesis de (S)-3-(5-bromocroman-8-il)-2-(2,6-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)propanoato de metilo (100A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F del Ejemplo 8 comenzando con ácido 2,6-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzoico y 99A.

[0774] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)fenil)sulfonamido)benzamido)-3-(5-(4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenil)croman-8-il)propanoico (100): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 99 del Ejemplo 99 comenzando con ácido 4-(etoximetil)-2,6-dimetoxifenilborónico y 100A. MS (m/z) 806.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (dt, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.50 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 1.0 Hz, 6H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.2, 9.6 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).



Ejemplo 101

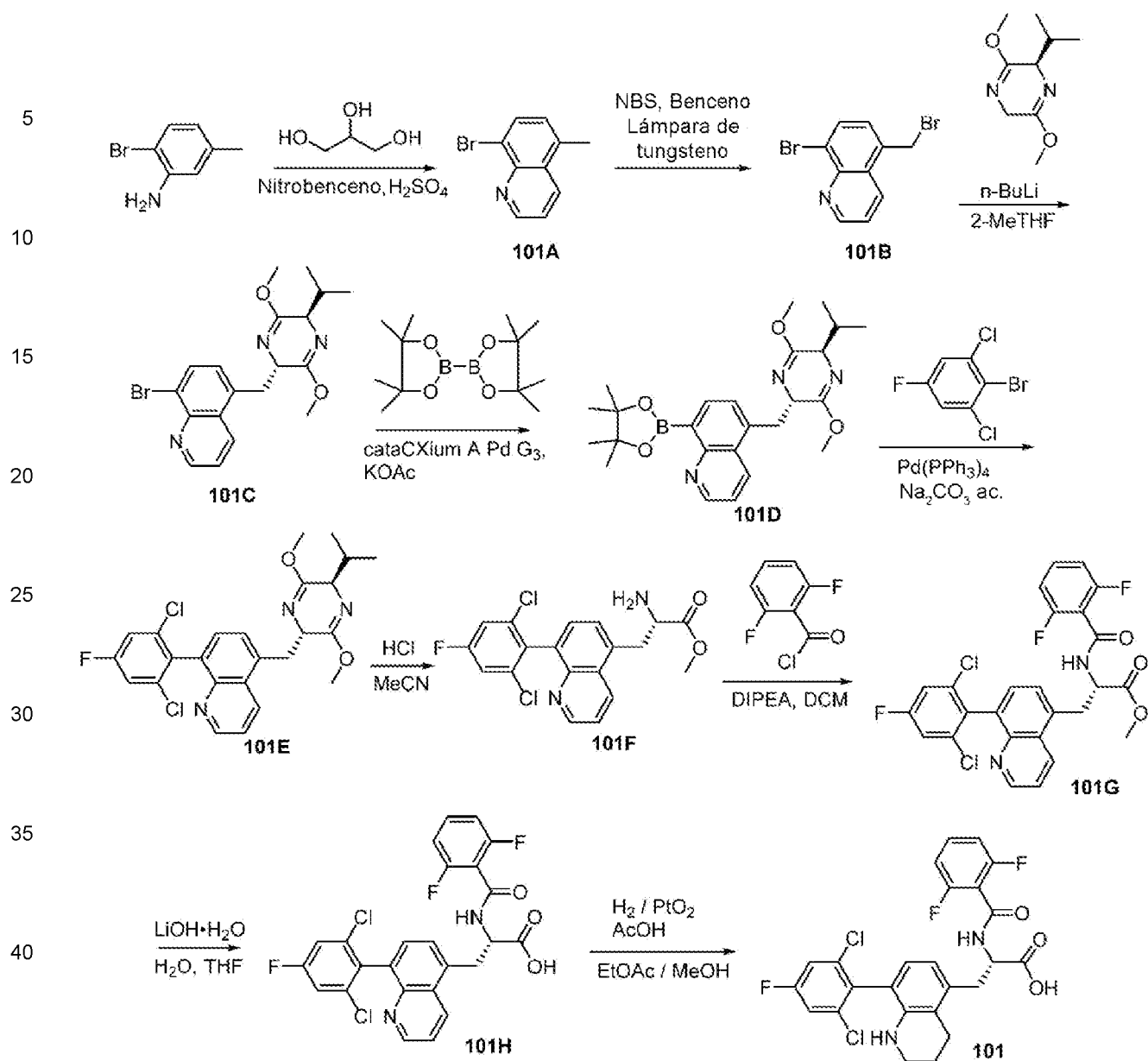
45 [0775] Síntesis de 8-bromo-5-metilquinolina (101A): A una solución agitada de 2-bromo-5-metil anilina (1200 g, 6,45 mol) en nitrobenceno (660 ml) y 75% de H_2SO_4 (3,6 l) se le añadió glicerol (1180 g, 6,45 mol) a TA y después se calentó lentamente a 150°C durante 3 h. Precaución: reacción altamente exotérmica. La mezcla se enfrió a TA y se vertió en agua con hielo manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . El pH se ajustó ~ 10 con NaOH 10N al acuoso y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener material bruto. Este material se disolvió en DCM/hexanos (5:1) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 101A.

50

55

60

65



[0776] Síntesis de 8-bromo-5-(bromometil)quinolina (101B): A una solución agitada del compuesto 101A (500 g, 2,25 mol) en benceno (7,5 l) se le añadió NBS (481 g, 2,7 mol) a TA. La mezcla de la reacción se calentó a 80° C bajo lámpara de tungsteno durante 12 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener material bruto. Este material se trituroó con EtOAc al 20% en hexano a temperatura ambiente, se lavó con hexano y se secó a presión reducida para proporcionar 101B.

[0777] Síntesis de 8-bromo-5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinoleína (101C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina y 101B.

[0778] Síntesis de 5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoleína (101D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G en el Ejemplo 1 comenzando con 101C.

[0779] Síntesis de 8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)quinoleína (101E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G en el Ejemplo 1 comenzando con 2-bromo-1,3-dicloro-5-fluorobenceno y 101D.

[0780] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-5-il)propanoato de metilo (101F): El

compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 101E.

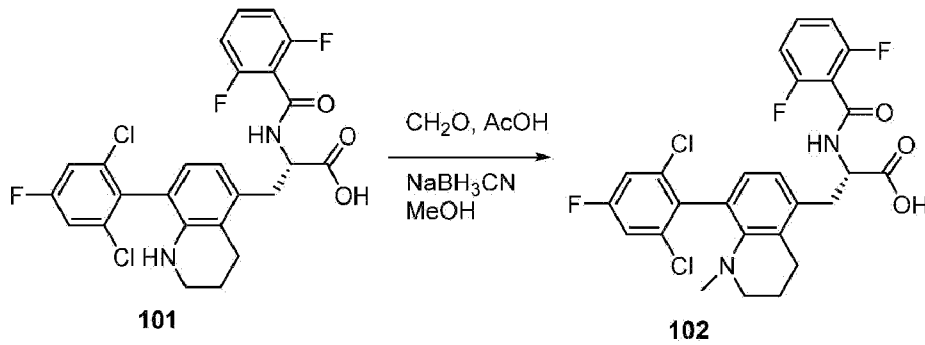
5 [0781] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (101G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzilo y 101F.

10 [0782] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)quinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (101H): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 101G.

15 [0783] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (101): El compuesto 101H (61 mg, 0,18 mmol) se añadió a un frasco agitador Parr, seguido de EtOAc (15 ml) y MeOH (10 ml). Se añadieron PtO₂ (12 mg, 0,06 mmol) y AcOH (varias gotas) y el frasco se puso en el agitador bajo 60 psi de gas hidrógeno, agitando a TA ON. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó con HPLC preparativa para dar el compuesto del título. MS (m/z) 524.7 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.57 - 6.44 (m, 2H), 4.58 (ddd, J = 9.8, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.83 (dd, J = 14.7, 9.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 1.80 (q, J = 5.9 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 102**

25 [0784] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (102): A una solución de 101 (70 mg, 0,134 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió CH₂O (solución ac. al 37%, 0,02 ml, 0,67 mmol) y HOAc (0,01 ml, 0,134 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a 0° C antes de añadir NaBH₃CN (25 mg, 0,4 mmol). Después de 1 h, el solvente se eliminó a presión reducida. La reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado y después se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron con HPLC preparativa para obtener el producto deseado. MS (m/z) 538.4 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 9.9, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 2.72 (q, J = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.83 (q, J = 6.1 Hz, 2H).



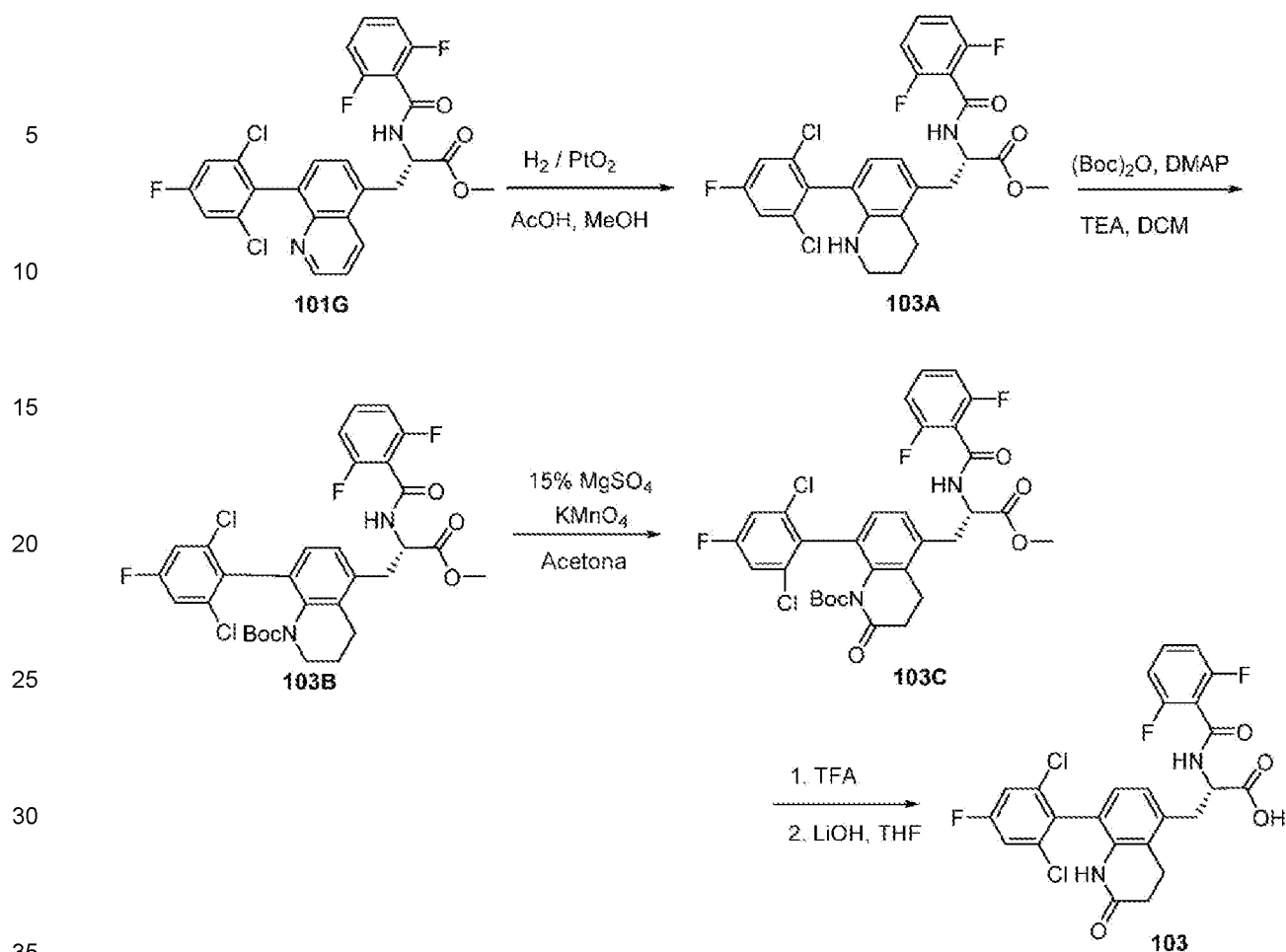
50 **Ejemplo 103**

[0785]

55

60

65



[0786] Síntesis de (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo (103A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de 101 comenzando con 101G.

40 [0787] Síntesis de (S)-8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-(2-(2,6-difluorobenzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (103B): A una solución agitada de 103A (188 mg, 0,35 mmol) en DCM, se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (115 mg, 0,53 mmol), TEA (0,15 ml, 1,05 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a ta durante 2 horas. El solvente se evaporó y el bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-30% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

45 [0788] Síntesis de (S)-8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-(2-(2,6-difluorobenzamido)-3-metoxi-3-oxopropil)-2-oxo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (103C): A una solución agitada de 103B (154 mg, 0,24 mmol) en acetona, se añadieron MgSO_4 al 15% (0,24 ml, 1,95 mmol), KMnO_4 (191 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a ta durante 2 horas. Se evaporó el solvente y el bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 0-50% de EtOAc en Hexanos para proporcionar el compuesto del título.

50 [0789] Síntesis del ácido (S)-3-(8-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-(2,6-difluorobenzamido)propanoico (103): A una solución agitada de 4 (115 mg, 0,18 mmol) en DCM, se le añadió TFA (0,41 ml, 5,3 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a ta durante 2 h. Se eliminó el solvente y el bruto se volvió a disolver en THF, se añadió LiOH (0,65 ml, 1M) y se agitó durante 1 h. Se evaporó el solvente y el bruto se purificó con HPLC preparativa para dar el producto deseado. MS (m/z) 537.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 10.0, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H).

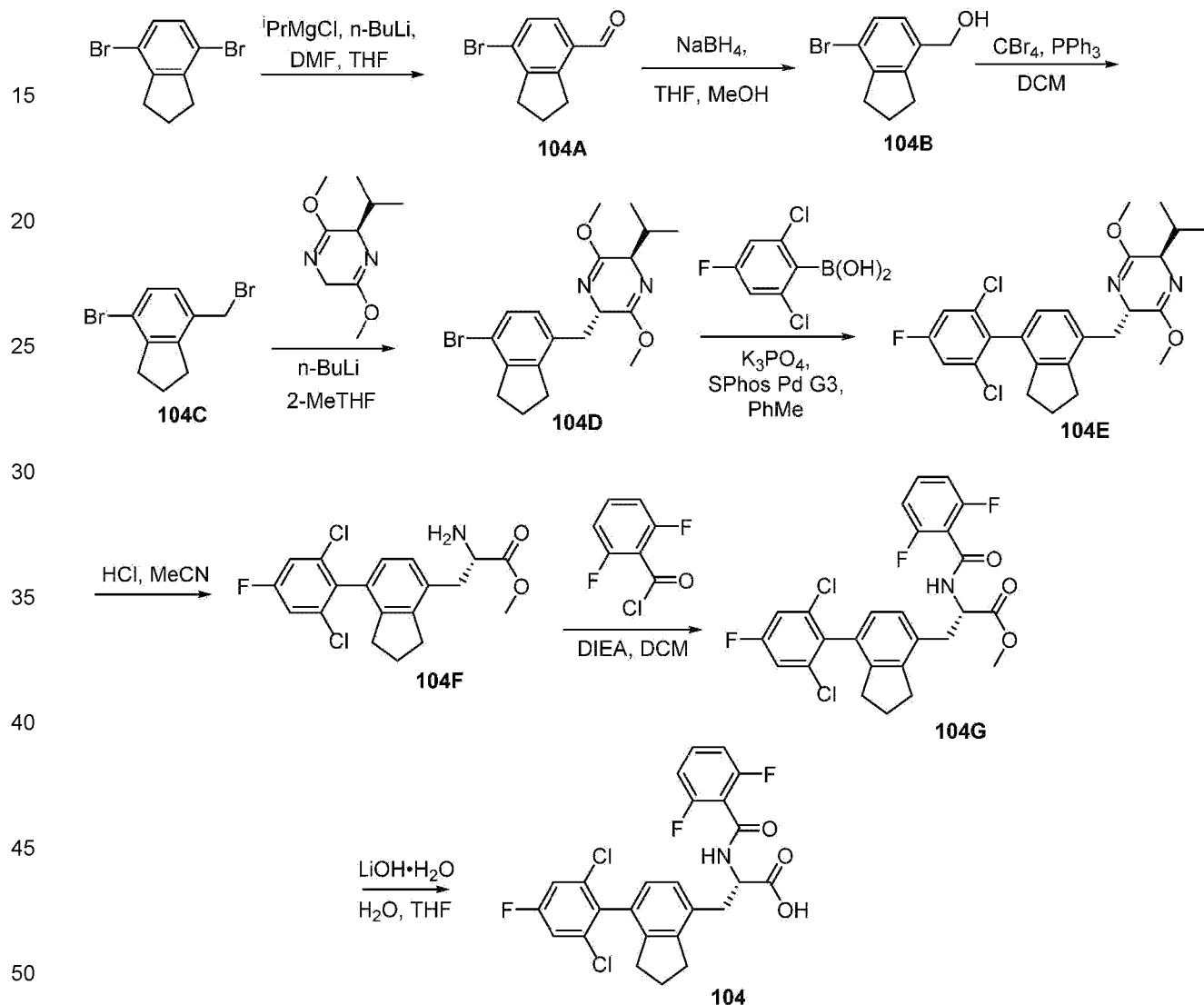
60 Ejemplo 104

[0790] Síntesis de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído (104A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de 13C del Ejemplo 13 comenzando con 4,7-dibromo-2,3-dihidro-1H-indeno.

[0791] Síntesis de (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)metanol (104B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de 13D del Ejemplo 13 comenzando con 104A.

5 [0792] Síntesis de 4-bromo-7-(bromometil)-2,3-dihidro-1H-indeno (104C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de 13E del Ejemplo 13 comenzando con 104B.

10 [0793] Síntesis de (2S,5R)-2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)metil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (104D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4A del Ejemplo 4 comenzando con (R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina y 104C.



55 [0794] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de metilo (104F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 104E.

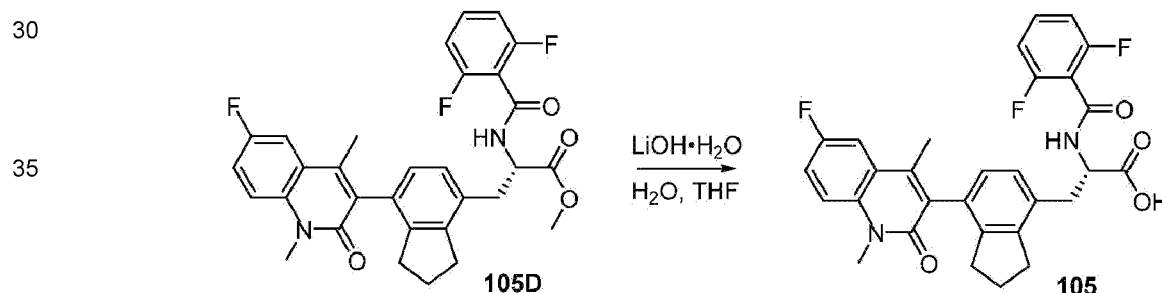
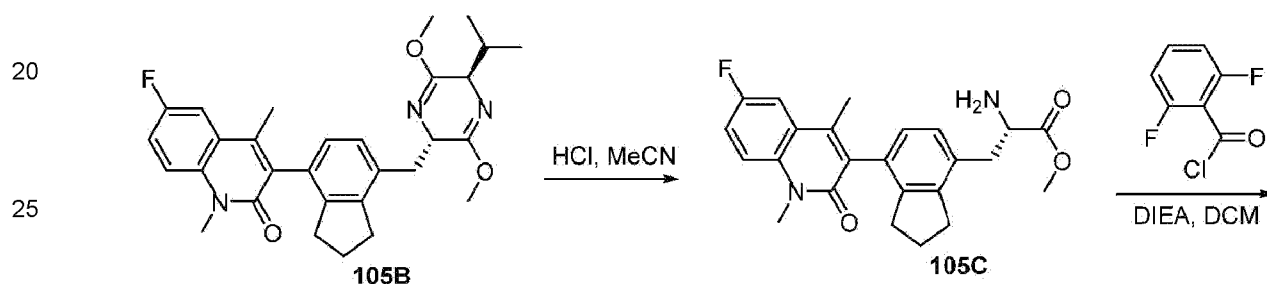
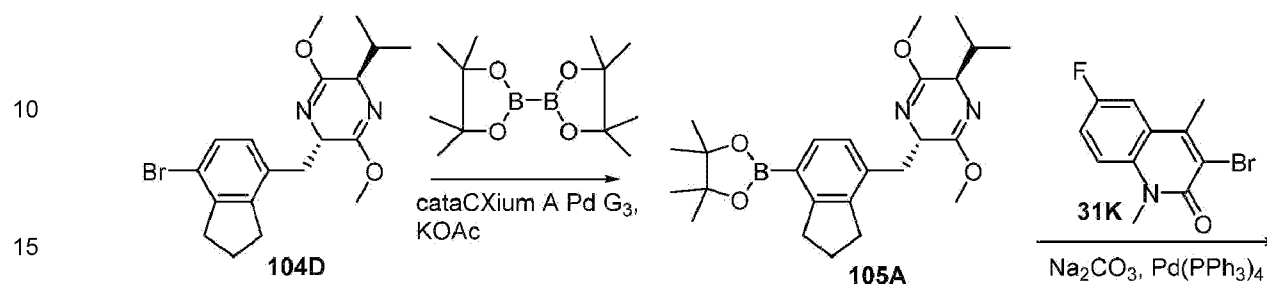
60 [0795] Síntesis de (S)-3-(7-(2,6-difluorobenzamido)propanoato de metilo)-7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno (104G): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con cloruro de 2,6-difluorobenzamido y 104F.

65 [0796] Síntesis del ácido (S)-3-(7-(2,6-difluorobenzamido)propanoico)-7-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno (104): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 104G. MS (m/z) 508.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 14.9, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 9.5, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 3H),

2.55 - 2. (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo 105

5 [0797]



[0798] Síntesis de (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)metil)-2,5-dihidropirazina (105A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1G del Ejemplo 1 comenzando con 104D.

45 [0799] Síntesis de 6-fluoro-3-(7-(((2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1,4-dimetilquinolin-2(1H)-ona (105B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1H del Ejemplo 1 comenzando con 31K y 105A.

50 [0800] Síntesis de (S)-2-amino-3-(7-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de metilo (105C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C del Ejemplo 4 comenzando con 105B.

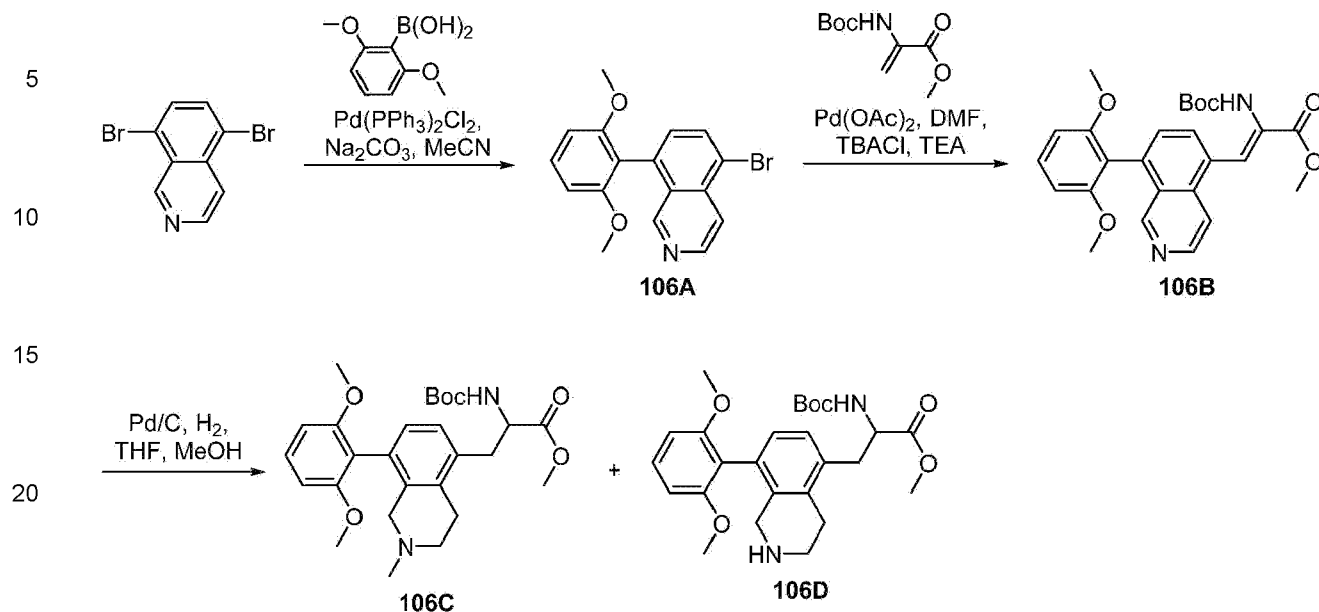
55 [0801] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(7-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de metilo (105D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1F del Ejemplo 1 comenzando con 105C.

60 [0802] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-(7-(6-fluoro-1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (105): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 105D. MS (m/z) 535.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.43 (m, 4H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.17 (td, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98 (q, J = 6.7 Hz, 2H).

Ejemplo 106

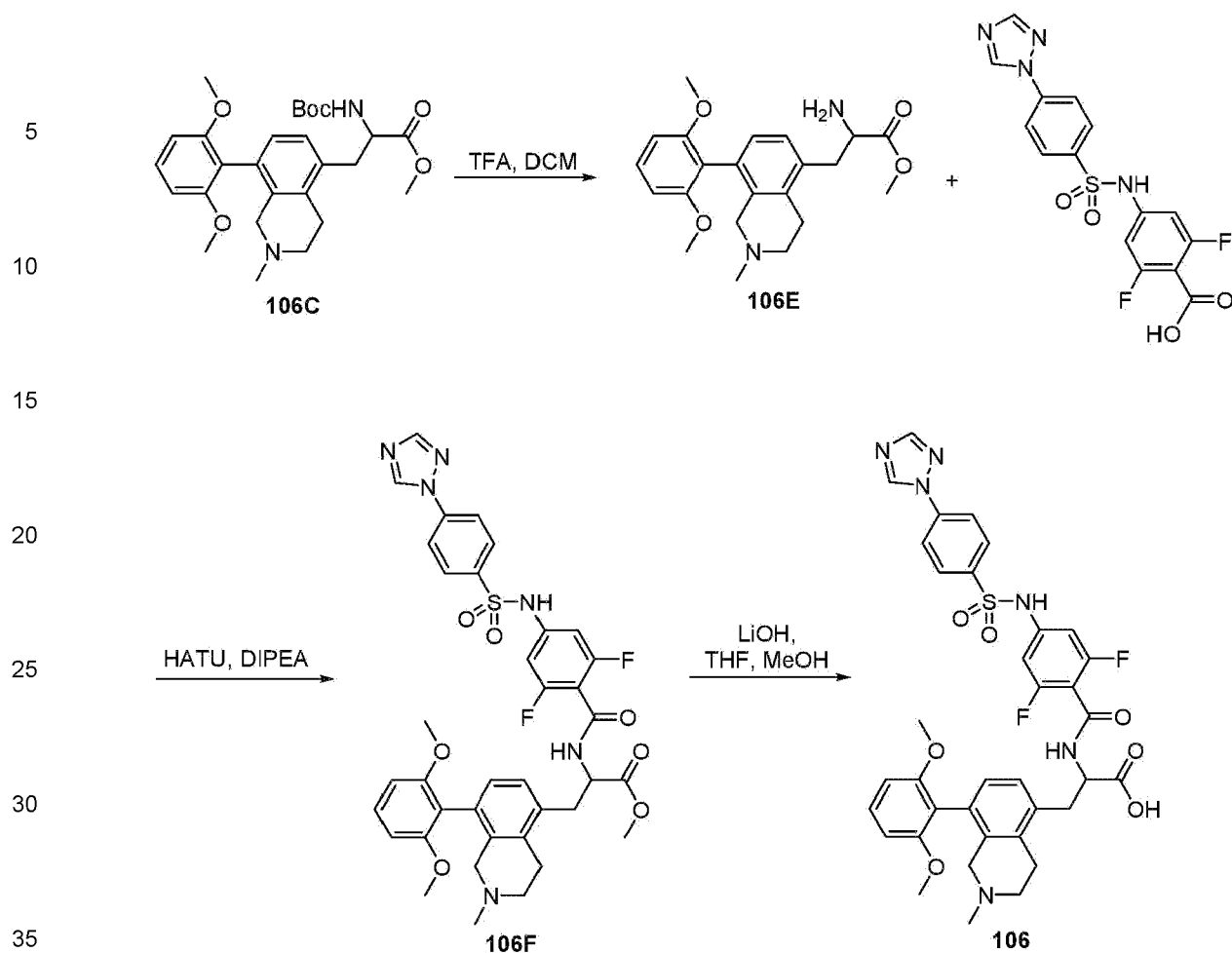
65

[0803]



[0804] Síntesis de 5-bromo-8-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolina (106A): A una solución agitada de 5,8-dibromoisoquinolina (1,58 g, 5,50 mmol) y ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico (1,00 g, 5,50 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (193 mg, 0,275 mmol). Se añadió una solución ac. 2,0 M de carbonato sódico (5,77 ml, 11,54 mmol) y la reacción se sometió a irradiación de microondas a 120° C durante 30 minutos. De la mezcla de la reacción se decantó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

[0805] Síntesis de (Z)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)isoquinolin-5-il)acrilato de metilo (106B): A una solución agitada de 106A (250,0 mg, 0,726 mmol) en DMF (2,70 ml) se le añadió acetato de paladio(II) (24,5 mg, 0,109 mmol). Esto se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. En un recipiente separado, se agitaron 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (292,3 mg, 1,45 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (242,2 mg, 0,872 mmol) en DMF (2 ml). La solución de bromuro se añadió a la solución de acrilato y se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,843 mmol). El recipiente de la reacción se selló y se calentó a 90° C durante 16 horas. El material se cargó directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.



[0806] Síntesis de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoato de metilo (106C) y 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoato de metilo (106D): A una solución agitada de 106B (200,0 mg, 0,431 mmol) en THF (2,70 ml) y MeOH se añadió paladio sobre carbono (25,5 mg, 0,022 mmol). El recipiente de reacción se agitó en un hidrogenador Parr a 65 psi durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 10-100% en hexanos, seguido de MeOH al 0-20% en DCM para obtener los dos compuestos.

[0807] Síntesis de 2-amino-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoato de metilo (106E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 3D en el Ejemplo 3 comenzando con 106C.

[0808] Síntesis de 2-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoato de metilo (106F): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F en el Ejemplo 8 comenzando con ácido 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzoico y 106E.

[0809] Síntesis del ácido 2-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoico (106): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 106F. MS (m/z) 733.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 11.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.11 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 5H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.66 (m, 4H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 6H), 3.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 4H).

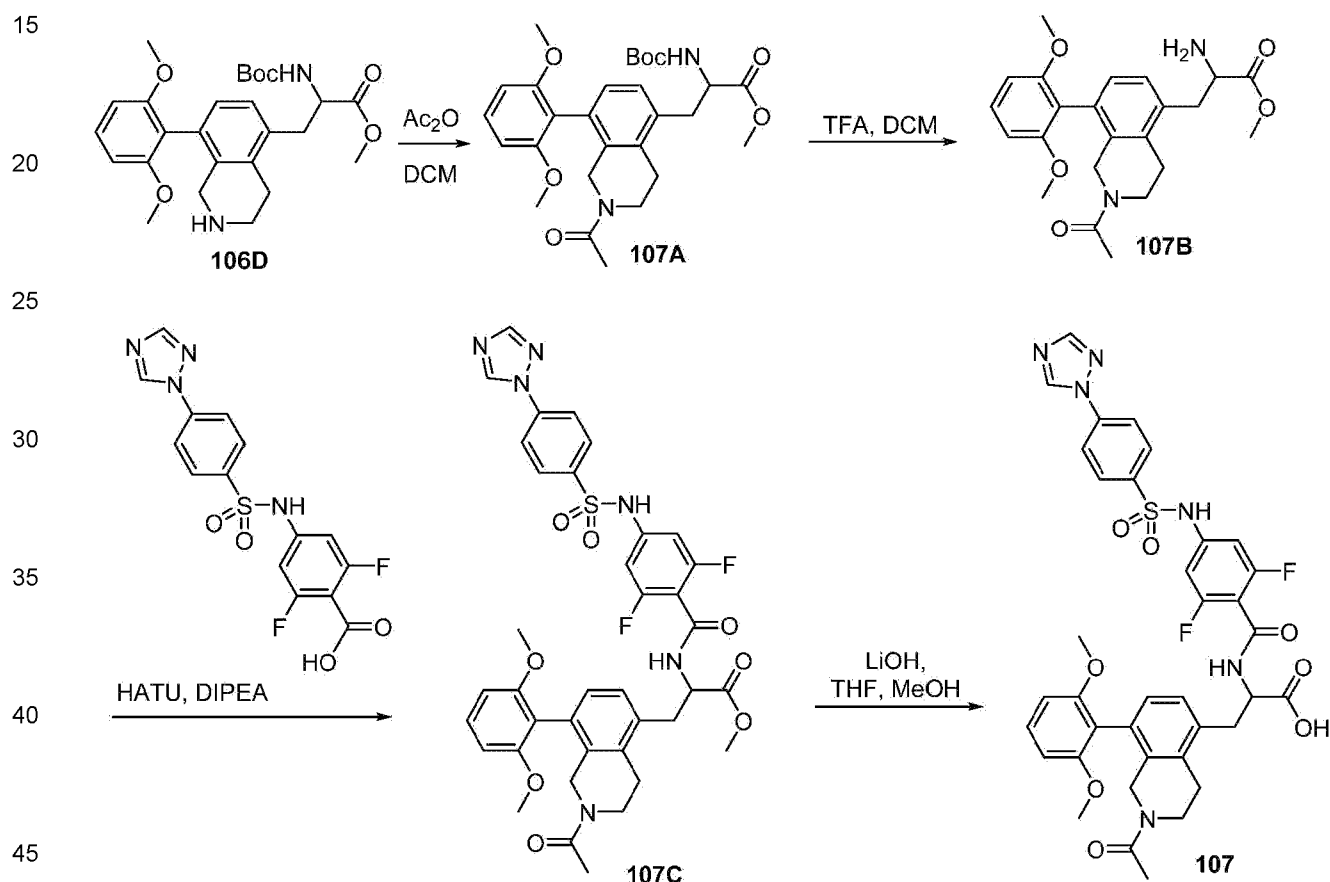
Ejemplo 107

[0810] Síntesis de 3-(2-acetil-8-(2,6-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (107A): A una solución agitada de 106D (95 mg, 0,20 mmol) en DCM (6

ml) se le añadió anhídrido acético (0,03 ml, 0,3 mmol). Se dejó que la mezcla de la reacción agitase durante 1 h, después se añadieron EtOAc y NH₄OH sat. ac. a la mezcla de la reacción. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título sin purificación adicional.

5 [0811] Síntesis de 3-(2-acetil-8-(2,6-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-aminopropanoato de metilo (107B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 4C en el Ejemplo 4 comenzando con 107A.

10 [0812] Síntesis de 2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(2-acetil-8-(2,6-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoato de metilo (107C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 8F en el Ejemplo 8 comenzando con ácido 4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzoico y 107B.



50 [0813] Síntesis del ácido 2-(4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)sulfonamido)-2,6-difluorobenzamido)-3-(8-(2,6-dimetoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoico (107): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 107. MS (m/z) 761.3. [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 4H), 7.32 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.12 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.76 (s, 1H).

55 Ejemplo 108

60 [0814] Síntesis de (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)croman-5-il)propanoato de metilo (108A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 13K del Ejemplo 13 a partir de 49A y 32B.

65 [0815] Síntesis del ácido (S)-2-(2,6-difluoro-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(4,5,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)croman-5-il)propanoico (108): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 1 del Ejemplo 1 comenzando con 108A. MS (m/z) 651.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 3H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (d, J = 1.3 Hz, 4H),

3.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H).

5

10

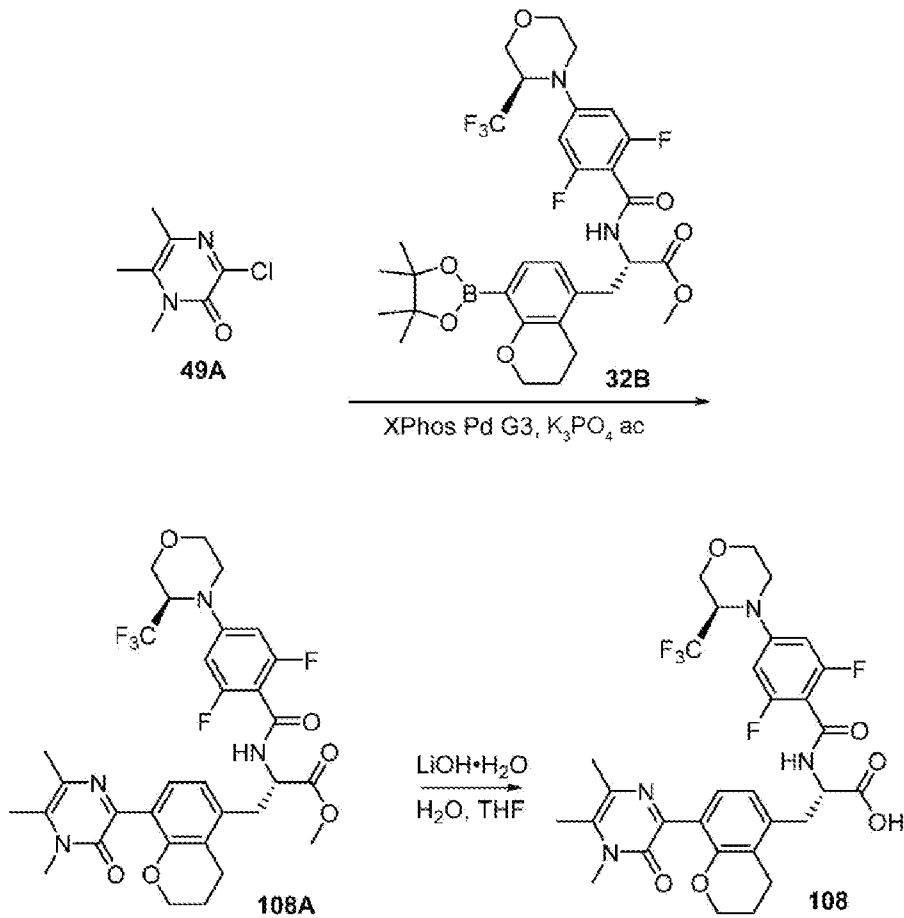
15

20

25

30

35



Ejemplo 114

40

[0816] Síntesis de (S)-3-(8-((difenilmetileno)amino)croman-5-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (114B): Se calentó a 95° C durante 22 horas una solución de 114A (6,30 g, 11,3 mmol), imina de benzofenona (4,10 g, 22,6 mmol), carbonato de cesio (11,1 g, 34,0 mmol) y Pd-176 (456 mg, 0,566 mmol) en dioxano (80 ml). La mezcla de la reacción se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo la capa acuosa con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

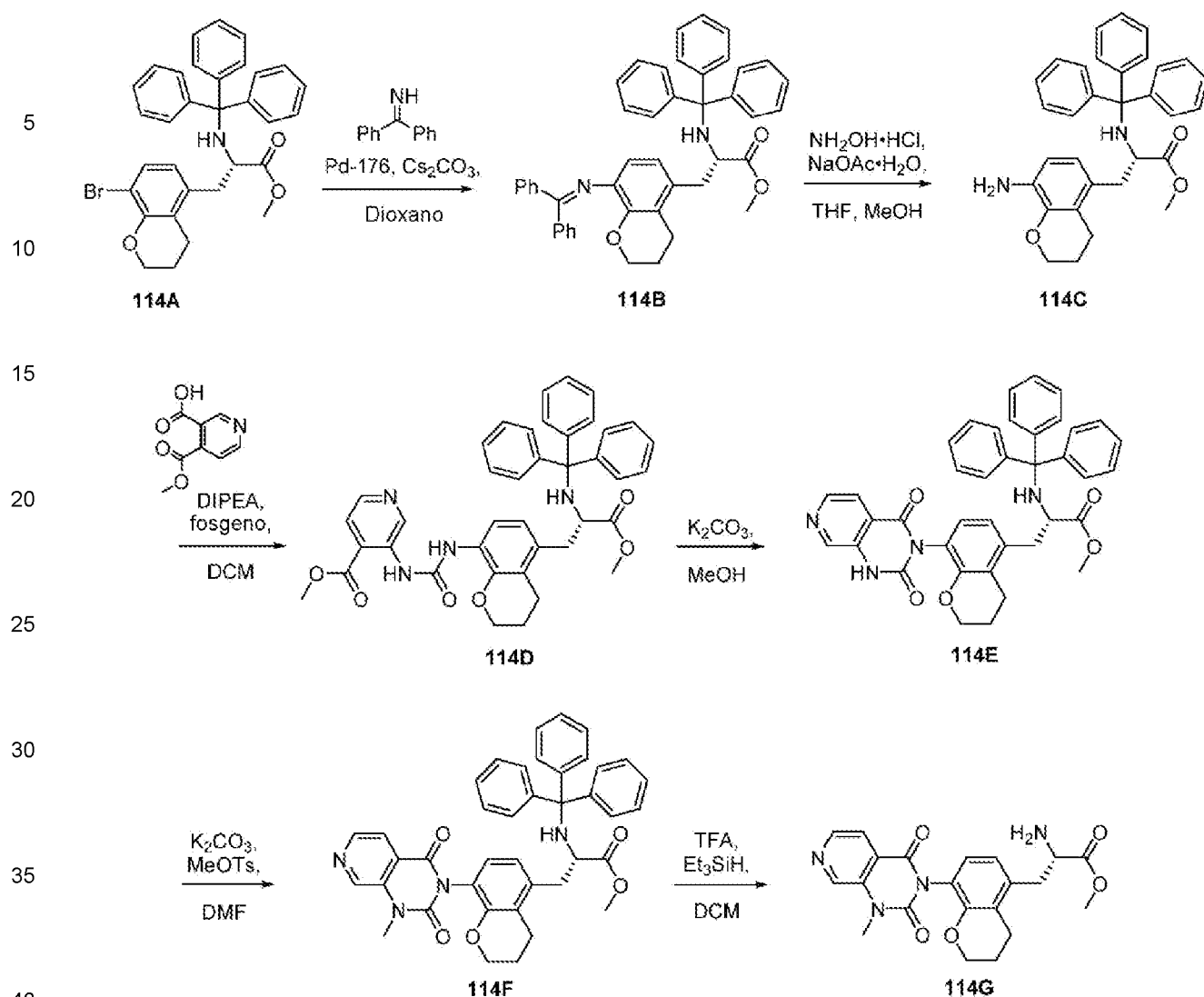
45

50

55

60

65



[0817] Síntesis de (S)-3-(8-aminocroman-5-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (114C): A una solución de 114B (7,44 g, 11,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,57 g, 22,6 mmol), seguido de trihidrato de acetato sódico (4,62 g, 34,0 mmol) y metanol (20 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

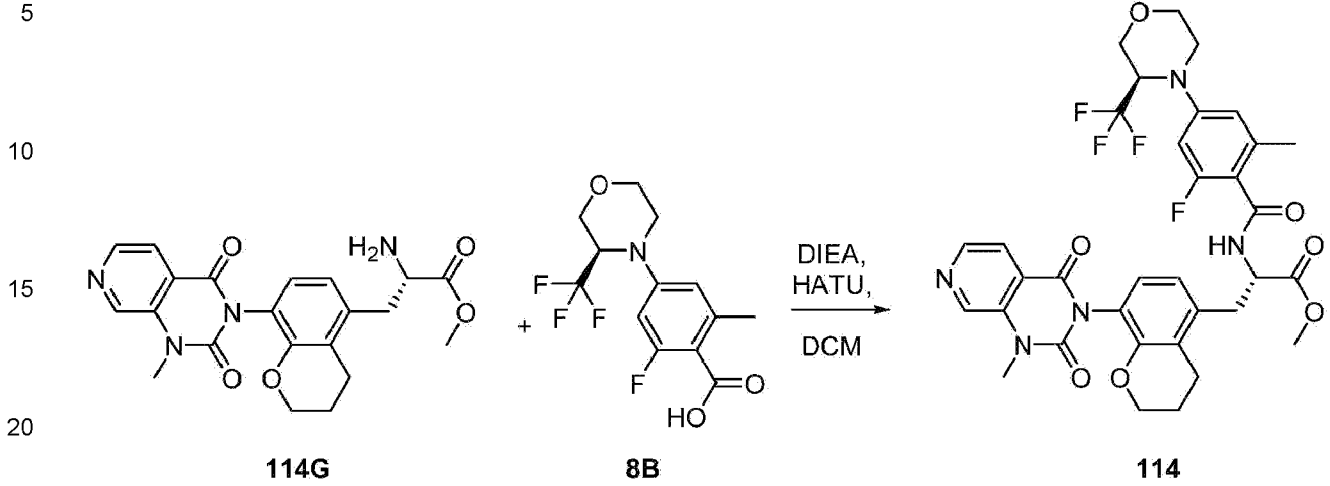
[0818] Síntesis de (S)-3-(3-(5-(3-metoxi-3-oxo-2-(tritolamino)propil)croman-8-il)ureido)isonicotinato de metilo (114D): En condiciones anhidras, se añadió diisopropiletilamina (1,06 ml, 6,09 mmol) a una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)nicotínico (618 mg, 4,06 mmol) en DCM (2,00 ml), seguido de la adición de fosgeno (2,90 ml, 4,06 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió 114C (1,00 g, 2,03 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

[0819] Síntesis de (S)-3-(8-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)croman-5-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (114E): Se añadió carbonato potásico (773 mg, 5,59 mmol) a una solución de 114D (750 mg, 1,12 mmol) en metanol (25,0 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

[0820] Síntesis de (S)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)croman-5-il)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (114F): A una solución de 114E (696 mg, 1,09 mmol) en DMF (1,50 ml) se le añadió carbonato potásico (753 mg, 5,45 mmol) y tosilato de metilo (0,16 ml, 1,09 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

[0821] Síntesis de (S)-2-amino-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)croman-5-

il)propanoato de metilo (114G): A una solución de 114F (110 mg, 0,169 mmol) en DCM (5,00 ml) se le añadió TFA (0,13 ml, 1,69 mmol) y trietilsilano (2 gotas). La reacción se agitó a TA durante 10 minutos y después se concentró. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.



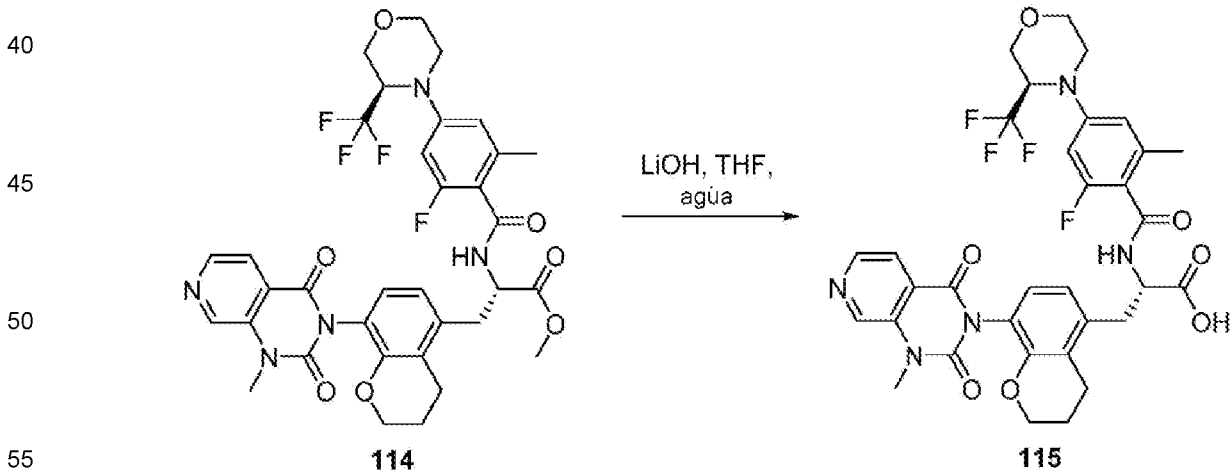
25 [0822] Síntesis de (S)-2-(2-fluoro-6-metil-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)croman-5-il)propanoato de metilo (114): A una solución de 7 (692 mg, 1,69 mmol) en DCM (15,0 ml) se le añadió 8B (630 mg, 2,02 mmol), HATU (769 mg, 2,02 mmol) y diisopropiletilamina (1,76 ml, 10,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando MeCN en agua como eluyente para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 701.3 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 - 8.47 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 6H), 5.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 6H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.57 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H).

30

35

Ejemplo 115

[0823]



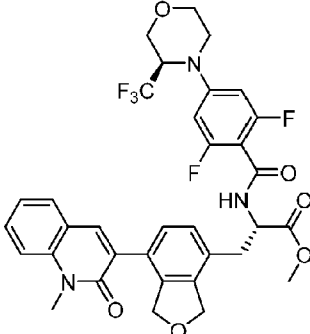
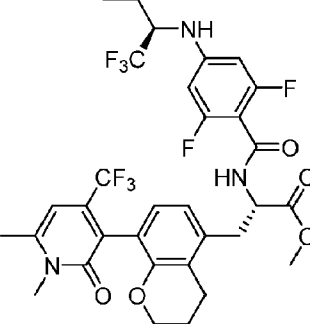
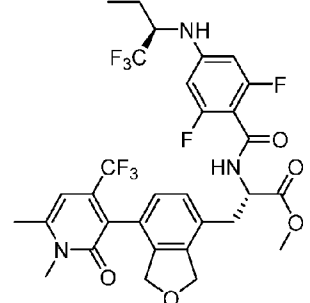
60 [0824] Síntesis del ácido (S)-2-(2-fluoro-6-metil-4-((R)-3-(trifluorometil)morfolino)benzamido)-3-(8-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)croman-5-il)propanoico (115): A una solución de 114 (293 mg, 0,416 mmol) en THF (2,00 ml) se le añadió solución 1,5 M ac. de LiOH (0,56 ml, 0,833 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Después se añadió HCl 4N en dioxano (0,21 ml, 4,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadió más HCl 4N en dioxano (0,42 ml, 8,33 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 686.6 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.5

65

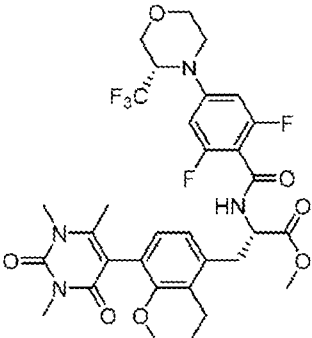
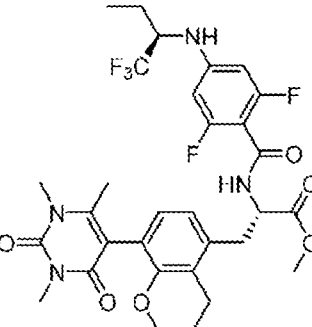
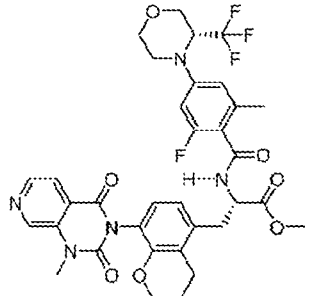
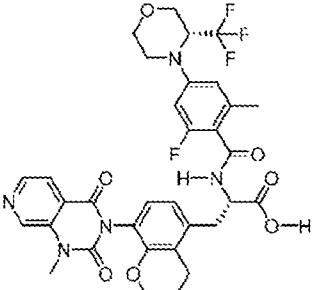
Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 1.93 (s, 3H).

5 [0825] Los compuestos de la tabla 1 siguiente se prepararon mediante los procedimientos descritos en la presente.

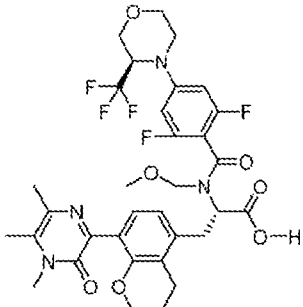
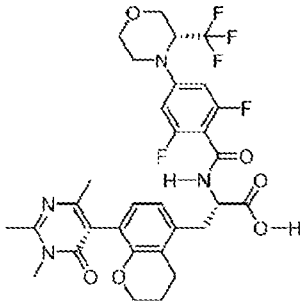
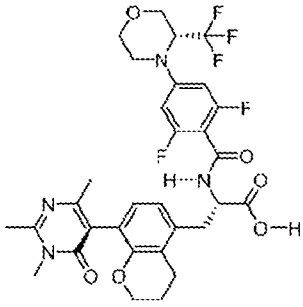
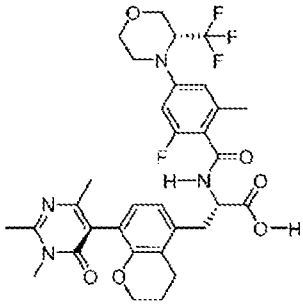
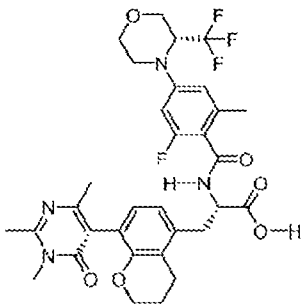
TABLA 1

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
109		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.18 - 5.03 (m, 2H), 4.99 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.68 (ddd, J = 9.6, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (td, J = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H).</p>	672.3
110		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.67 (m, 3H), 6.47 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.58 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.96 (dtt, J = 33.5, 10.5, 6.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.10 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.54 (tt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	690.9
111		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.05 (dt, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 14.0, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.7, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	676.3

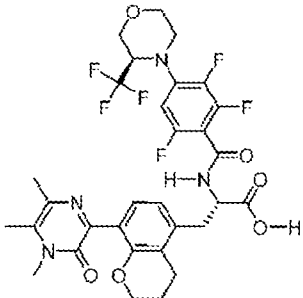
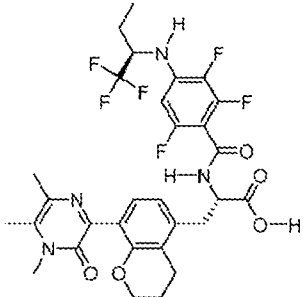
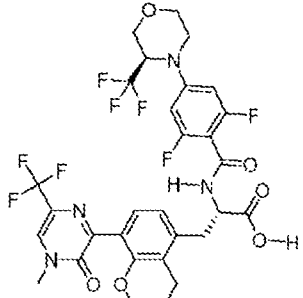
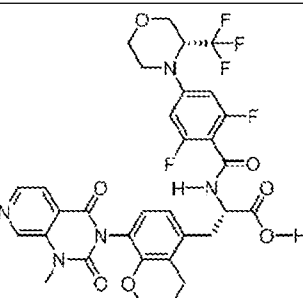
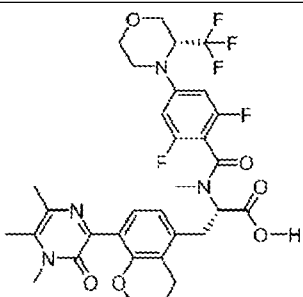
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
112		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (qd, J = 5.6, 2.8 Hz, 4H), 4.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.19 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.08 (td, J = 16.8, 15.8, 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.01 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.92 (s, 2H).</p>	681.3
113		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 4.59 (ddd, J = 13.5, 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.63 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 19.9, 14.3, 9.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 18.1, 11.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.7, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	653.2
114		<p>1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 - 8.47 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 6H), 5.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 6H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.57 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H).</p>	701.3
115		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 1.93 (s, 3H).</p>	686.6

(continuación)

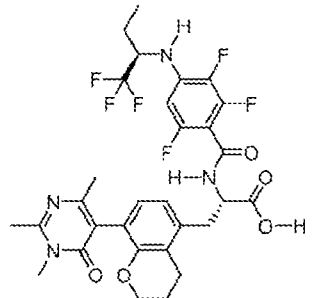
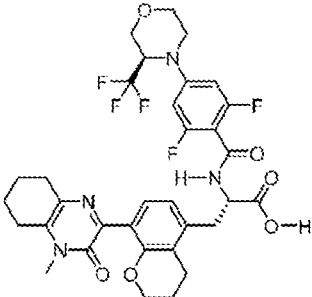
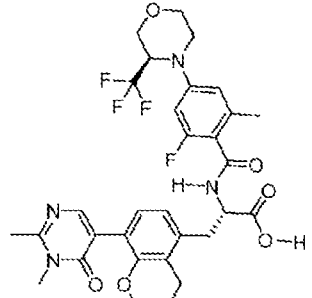
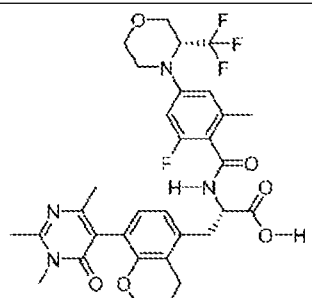
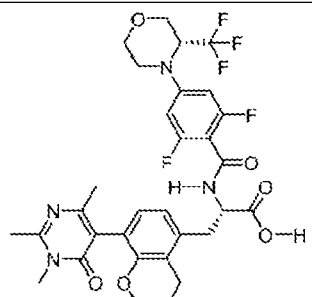
Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.93 - 6.73 (m, 4H), 4.91 (dt, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.92 (d, J = 6.7 Hz, 2H).</p>	695.2
20 25 30		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.72 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (dtd, J = 13.5, 9.4, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (td, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.93 (s, 2H).</p>	651.2
35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92-12.53 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 1H).</p>	650.9
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95-12.37 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 9.5, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.90 (ddd, J = 19.4, 14.8, 10.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 1H).</p>	647.3
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92-12.52 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 19.7, 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 3H), 2.08 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.93-1.87 (m, 1H).</p>	647.3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.12 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H).</p>	669.2
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.75 (m, 3H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	641.2
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 4H), 3.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H).</p>	691.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 5H), 3.75 (d, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H).</p>	690.6
55 60		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.97 - 6.69 (m, 5H), 5.11 - 4.77 (m, 3H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.97 (dt, J = 11.7, 4.8 Hz, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 6H), 3.63 - 3.39 (m, 6H), 3.33 - 2.93 (m, 5H), 2.82 - 2.62 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 - 1.71 (m, 4H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.94 - 6.72 (m, 4H), 4.97 (d, J = 54.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.38 (m, 5H), 3.35 - 2.88 (m, 5H), 2.84 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (m, 3H).</p>	665.3

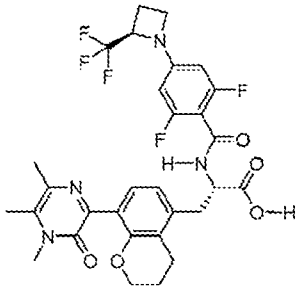
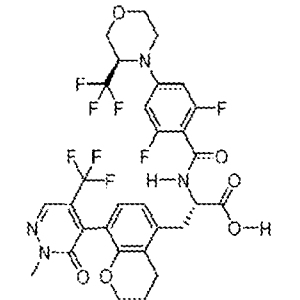
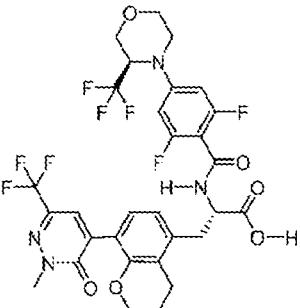
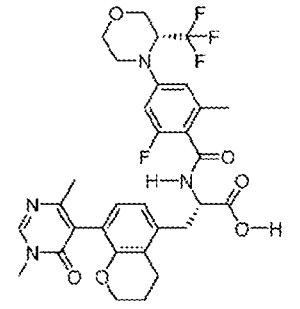
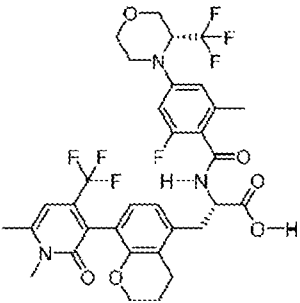
65

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
126		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 6.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.12 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.89 (q, J = 13.2 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 15.5, 5.9 Hz, 5H), 1.78 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	641.5
127		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 3H), 4.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.75 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 4H).</p>	677.2
128		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 9.2, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 4H), 3.31 (dd, J = 32.8, 12.4 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (p, J = 6.0 Hz, 2H).</p>	633.6
129		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.09-12.5 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 23.5, 8.0 Hz, 2H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 4.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 9.6, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 2H).</p>	647.2
130		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02-12.48 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 13.9, 13.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (td, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 5H).</p>	651.2

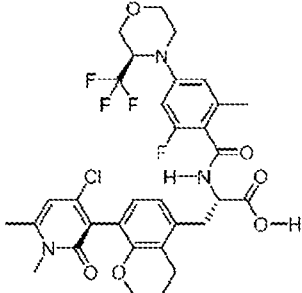
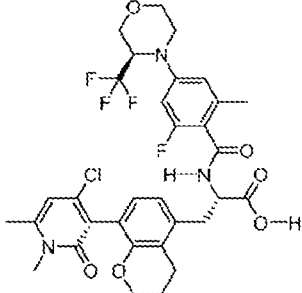
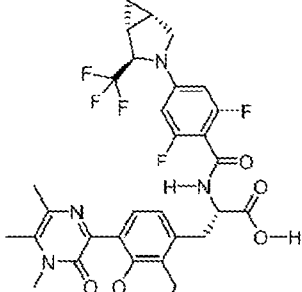
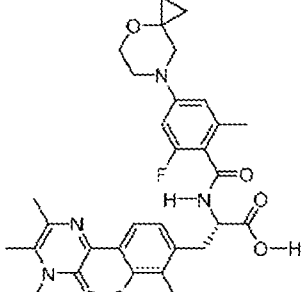
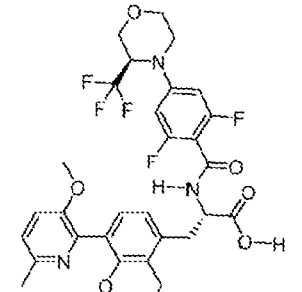
65

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (q, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H).</p>	621.1
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 21.3, 10.7, 4.7 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.11 (dt, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H).</p>	690.9
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H).</p>	691
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 19.9, 8.1 Hz, 2H), 6.75 - 6.54 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.54 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 30.0 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 4H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.66 (m, 4H), 2.09 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 5.3 Hz, 3H).</p>	633.2
55 60		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 19.5, 6.8 Hz, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 21.9, 9.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (qd, J = 11.7, 6.5 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.42 - 3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H).</p>	700.2

65

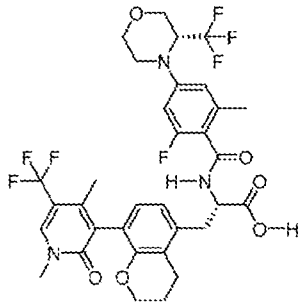
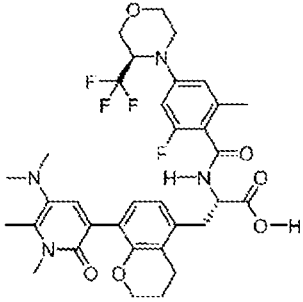
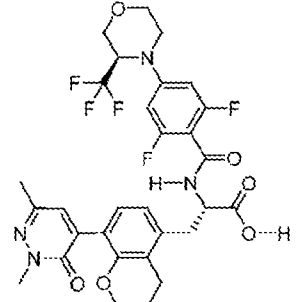
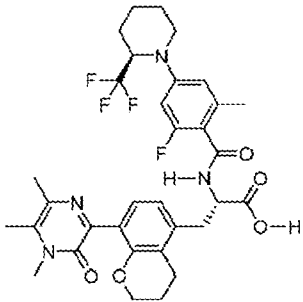
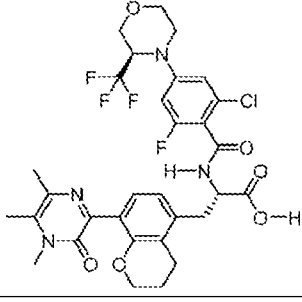
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (td, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 6.63 (qd, J = 17.7, 15.3, 6.2 Hz, 4H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.82 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 16.7, 11.9 Hz, 3H), 1.94 - 1.67 (m, 2H).</p>	660.1
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 11.7, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.97 (qd, J = 12.0, 11.4, 4.7 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 14.1, 9.2, 4.1 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.91 (h, J = 5.6 Hz, 2H).</p>	666.1
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.02 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (tq, J = 12.6, 6.7 Hz, 3H), 0.89 (td, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H).</p>	647.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.57 (td, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 2.90 (dd, J = 14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H).</p>	605.3
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.92 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 5.3, 4.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (dq, J = 16.8, 9.9, 8.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.05 - 1.88 (m, 2H).</p>	636.2

(continuación)

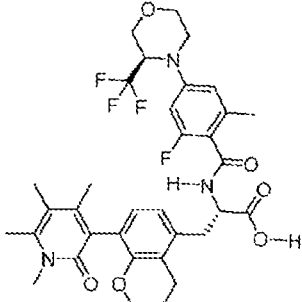
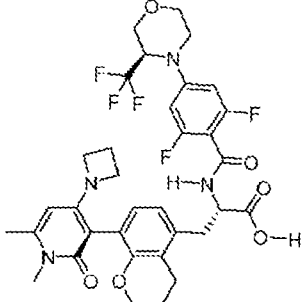
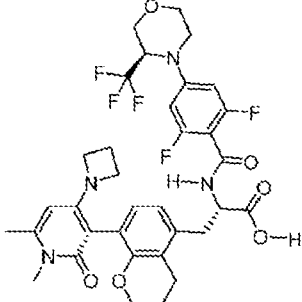
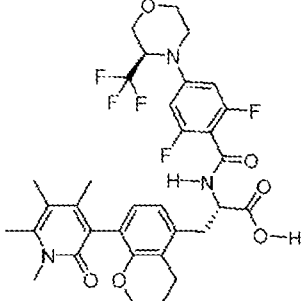
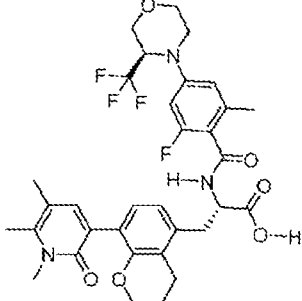
Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15 141		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H).	670.2
20 25 142		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.56 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 2H).	666.2
30 35 40 143		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 4H), 5.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 8.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 2H).	685.2
45 50 144		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 4H), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.94 (q, J = 6.1 Hz, 2H).	685.2
55 60 65 145		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 - 8.62 (m, 1H), 6.80 - 6.59 (m, 4H), 5.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 3.31 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 0H), 3.06 - 2.64 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (q, J = 8.4, 7.9 Hz, 5H).	687.3

(continuación)

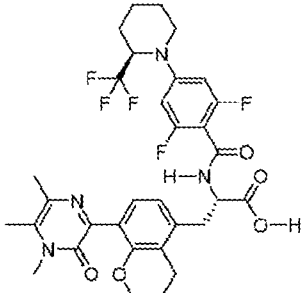
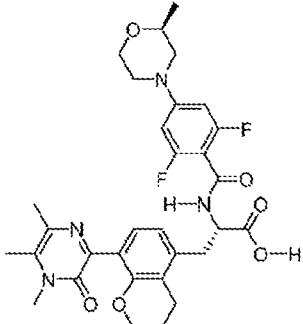
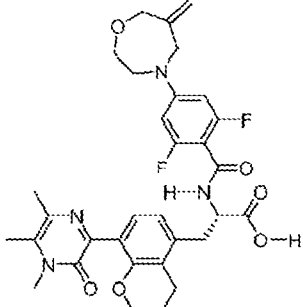
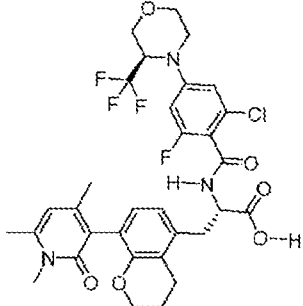
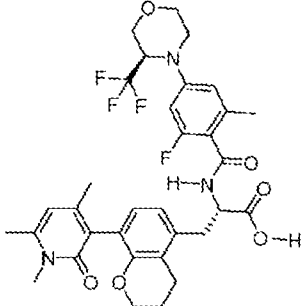
Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.0-12.42 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.1, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 23.0, 14.5, 4.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.08 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 4H).</p>	700.2
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (ddd, J = 10.0, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H).</p>	675.3
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.91 (qd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 (dq, J = 7.4, 5.2, 3.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 9.9 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H).</p>	637.3
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.43 (m, 4H).</p>	645.2
55 60		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 4H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H).</p>	667.2

65

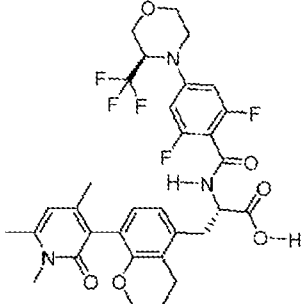
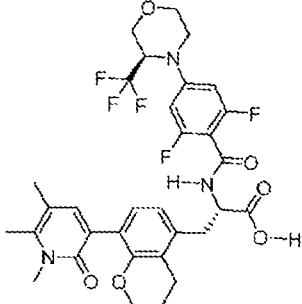
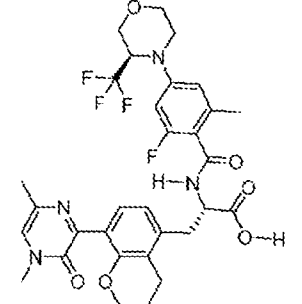
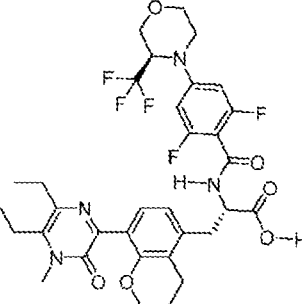
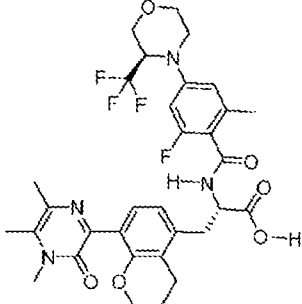
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 3H), 4.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 26.7, 15.1 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (d, J = 19.1 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 4.6 Hz, 3H).</p>	660.3
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.54 (m, 4H), 5.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 6H), 3.31 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.91 - 2.63 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (d, J = 9.1 Hz, 7H).</p>	691.3
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 11.9, 8.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.59 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (dq, J = 38.6, 14.0, 11.8 Hz, 5H), 3.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 30.5, 23.8, 14.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 5H).</p>	691.3
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.09 (td, J = 15.4, 4.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).</p>	664.2
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 2H).</p>	646.3

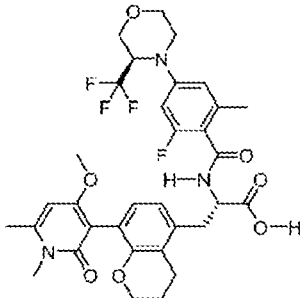
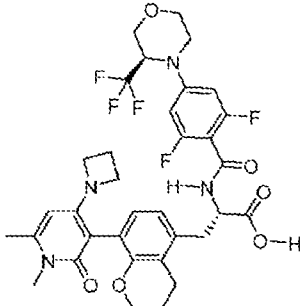
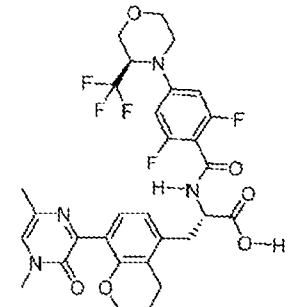
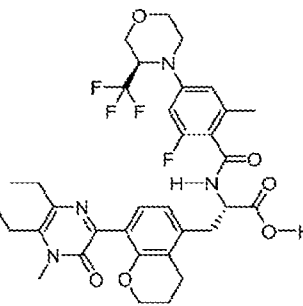
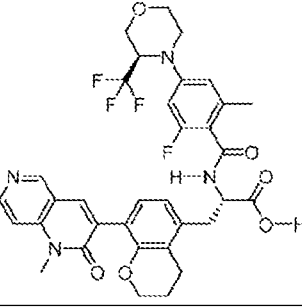
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.71 (m, 4H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 4.51 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 23.5, 11.3 Hz, 3H).</p>	649.2
20 25 30		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.51 (td, J = 8.8, 8.3, 4.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.39 (dd, J = 12.4, 10.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H).</p>	597.2
35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.45 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, J = 6.1, 2.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H).</p>	609.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (p, J = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 3.1 Hz, 3H).</p>	666.2
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 3.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).</p>	645.2 1

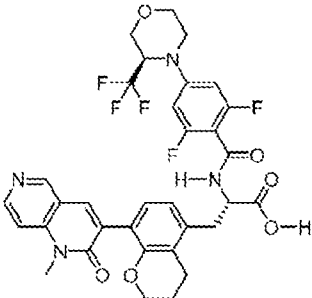
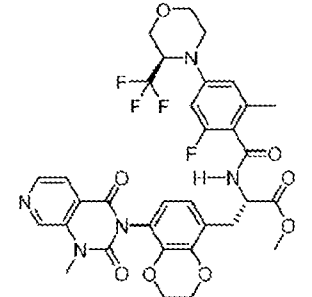
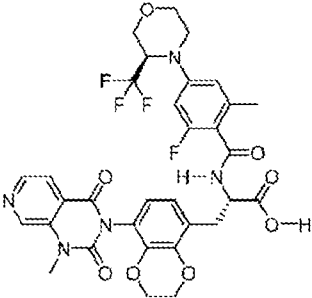
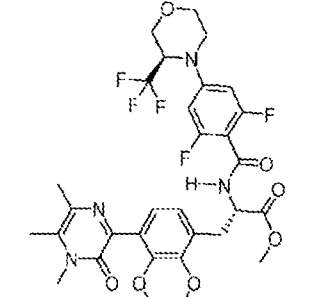
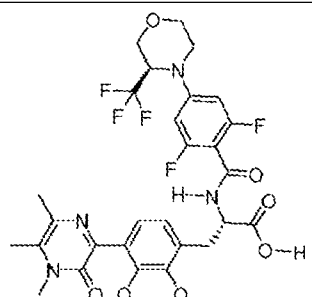
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).</p>	650.2 0
20 25 30		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 3H), 4.91 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H).</p>	650.2
35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 4.90 - 4.77 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 10.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 2H).</p>	633.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 3H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).</p>	679.2
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 4.90 - 4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 2H).</p>	647.3

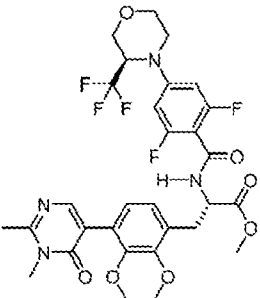
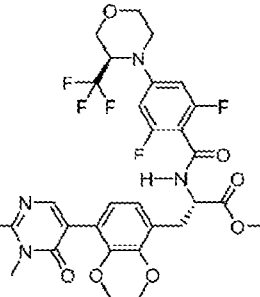
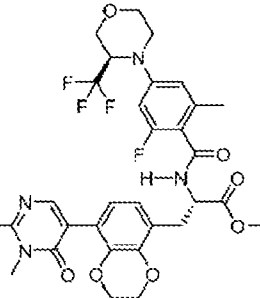
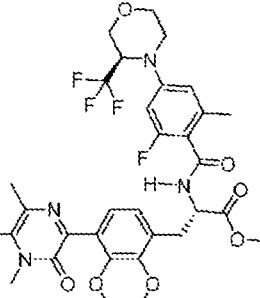
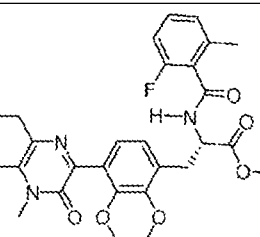
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.54 (m, 4H), 6.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.55 (td, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.9, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 14.7, 10.4, 8.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.90 (q, J = 6.1 Hz, 2H).</p>	662.3
20 25 30		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.60 (m, 4H), 5.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.49 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 6H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.33 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (q, J = 7.9, 7.2 Hz, 4H).</p>	691.3
35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 3H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).</p>	637.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95-12.468 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.8, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.74 (dp, J = 23.2, 8.0, 7.4 Hz, 4H), 2.56 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 3H).</p>	675.3
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.5, 10.4 Hz, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H).</p>	669.2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (br s, 1H) 9.03 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 2H).</p>	673.2
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).</p>	702.0 22
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).</p>	687.9 16
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 3H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.1, 2.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H).</p>	667.2
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.69 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.24 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.9, 9.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 3H).</p>	653.2

(continuación)

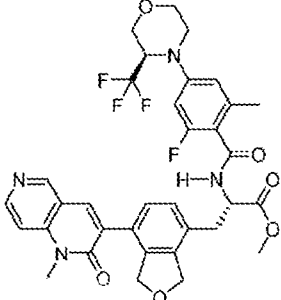
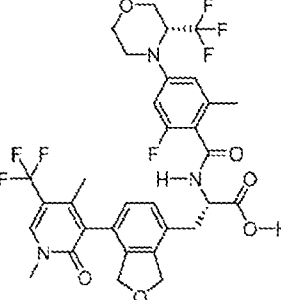
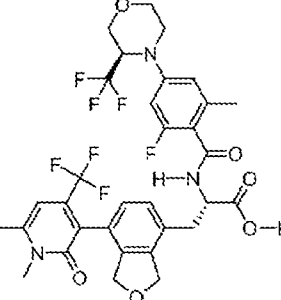
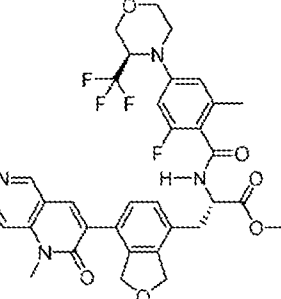
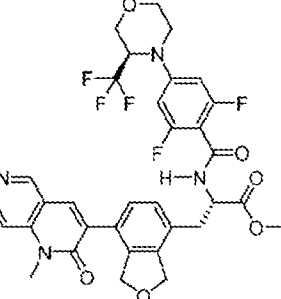
Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.65 (m, 4H), 4.92 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 4.27 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.3 Hz, 3H).</p>	653.2
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 0H), 6.85 - 6.66 (m, 4H), 4.91 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 3H).</p>	639.2
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.28 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 3H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 2.83 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.06 (s, 3H).</p>	635.1
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 3H), 4.84 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 2.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).</p>	649.2
55 60		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.9, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 13.9, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (dt, J = 17.0, 7.5 Hz, 6H).</p>	524.2

65

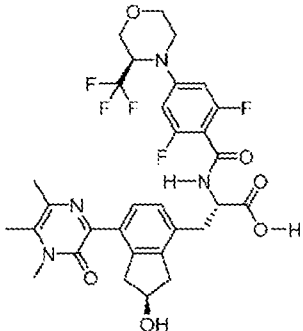
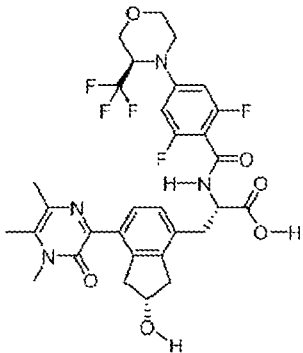
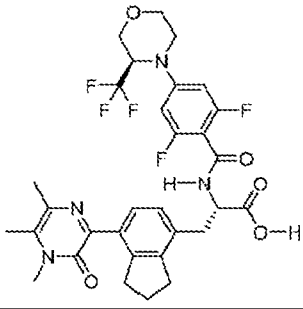
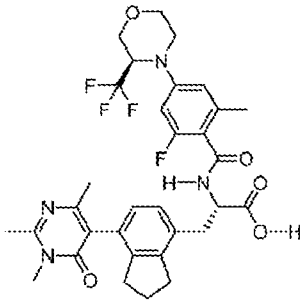
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
181		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	496.2
182		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.97 - 4.75 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H).	676.3
183		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.71 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 5.11 (q, J = 13.3, 12.9 Hz, 2H), 4.89 - 4.64 (m, 4H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01 (d, J = 8.9 Hz, 6H).	633.3
184		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.00 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H).	651.3
185		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 8.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 28.0, 13.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.55 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 1.99 (d, J = 8.5 Hz, 3H).	637.3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 5.13 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.90 - 4.72 (m, 2H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 7H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).</p>	669.4
20 25 30		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02-12.56 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 4.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.89 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H).</p>	686.1
35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 10.2, 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.92 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 5H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (d, J = 5.7 Hz, 3H).</p>	686.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 5.13 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 - 2.30 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.4, 10.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).</p>	655.2
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.12 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 1H).</p>	659.2

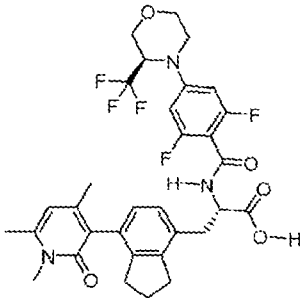
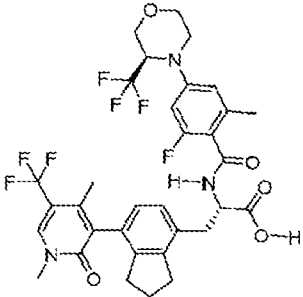
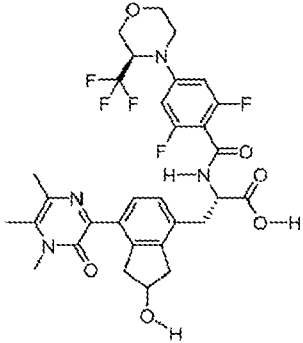
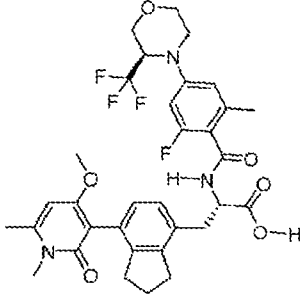
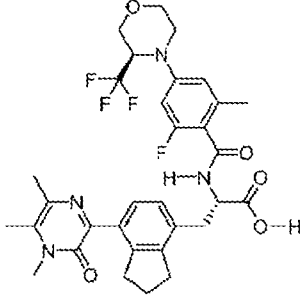
(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15	 <p>Chemical structure of compound 191: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group, a 2,4-difluoro-5-(2,2,2-trifluoroethylamino)phenyl group, and a 2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl group. The benzimidazole ring also has a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 5-position.</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.12 (td, J = 17.2, 6.0 Hz, 3H), 2.94 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 4H).</p>	651.2
20 25 30	 <p>Chemical structure of compound 192: Similar to 191, but with a different substitution pattern on the benzimidazole ring, specifically a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 5-position.</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 4.50 (ddt, J = 27.6, 10.9, 5.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 17.3, 13.8, 5.7 Hz, 3H), 2.93 (dd, J = 14.1, 9.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 16.5, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).</p>	651.2
35 40	 <p>Chemical structure of compound 193: Similar to 191, but with a different substitution pattern on the benzimidazole ring, specifically a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 5-position.</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 25.6, 8.5 Hz, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (q, J = 7.9 Hz, 2H).</p>	635.3
45 50 55	 <p>Chemical structure of compound 194: Similar to 191, but with a different substitution pattern on the benzimidazole ring, specifically a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 5-position.</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94-12.40 (s, 1H), 8.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.04 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.95 (s, 2H).</p>	631.3

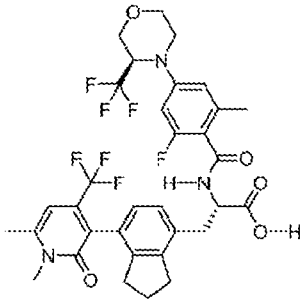
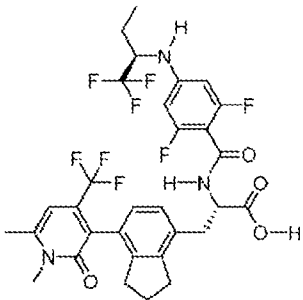
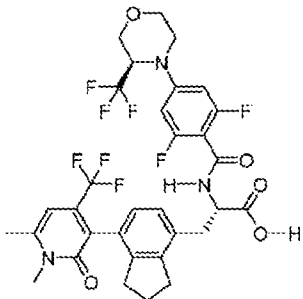
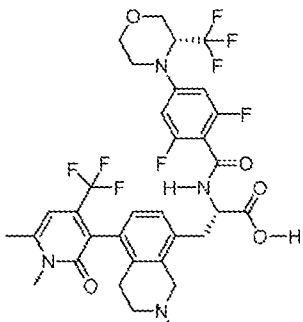
60

65

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H).</p>	634.2
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.67 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.03 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H).</p>	684.2
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.12 (td, J = 17.0, 6.1 Hz, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 16.9, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).</p>	651.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.67 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.55 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 2H).</p>	646.3
55 60 65		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (q, J = 7.8, 7.0 Hz, 5H), 2.67 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 2H).</p>	631.3

(continuación)

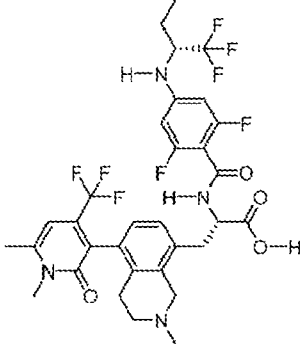
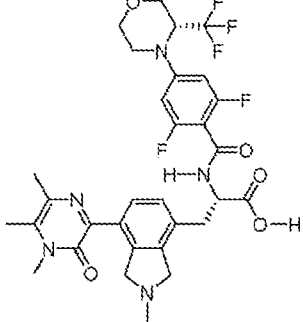
Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
5 10 15		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 - 8.69 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 25.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 2H).</p>	684.2 0
20 25		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 - 8.65 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).</p>	660.2
30 35 40		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 - 8.82 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.76 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 20.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 2H).</p>	688.2
45 50		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.22 - 8.77 (m, 1H), 8.77 - 8.49 (m, 1H), 7.71 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 4H), 3.42 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.96 (q, J = 4.2 Hz, 3H).</p>	717.2

55

60

65

(continuación)

Ejemplo	Estructura	1H-NMR	M/Z [M+H] +
204		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (s, 1H), 8.93 - 8.60 (m, 1H), 7.25 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.86 - 4.62 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.52 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).</p>	689.2
205		<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.86 - 6.71 (m, 2H), 4.93 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 4.76 - 4.47 (m, 3H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).</p>	650.0

Ensayo de captura de células de integrina

[0826] La potencia de los inhibidores para impedir la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ con MadCAM-1 se midió monitorizando la captura de células que expresaban la integrina $\alpha 4\beta 7$ en una placa recubierta con el dominio extracelular MadCAM-1 recombinante.

[0827] Se recubrieron placas de 384 pocillos (Corning 3702) con el dominio extracelular MadCAM-1 dispensando 20 μ l de MADCAM-1 a 1,0 μ g/ml por pocillo y se incubaron durante la noche a 4° C. A continuación se lavaron las placas con PBS y se bloquearon con BSA al 3% durante 2 horas antes de volver a lavarlas.

[0828] Las células RPMI8866 se centrifugaron y se volvieron a suspender en medio de ensayo (DMEM+0,5% de FBS+0,5 mM $MnCl_2$) a una densidad de $0,5 \times 10^6$ células/ml. A continuación, las células se dispensaron (60 μ l/pocillo) en una placa de 384 pocillos (Greiner 781280) que se había manchado previamente con 60 nl de compuesto de ensayo por pocillo. Las placas se incubaron a 37° C durante 1 hora. Se transfirieron 50 μ l de células a las placas bloqueadas y recubiertas con MadCAM-1 y se incubaron durante 30 minutos a 37° C. Se añadieron 10 μ l de glutaraldehído al 12% que contenía Hoechst 33342 (0,06 mg/ml) a las células (concentraciones finales de glutaraldehído al 2% y 0,01 mg/ml). Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron 3 veces con 70 μ l de PBS por pocillo y se obtuvieron imágenes en un instrumento Cellomics ArrayScan. Se contaron las células que se habían unido a la placa y se representaron gráficamente frente a la concentración del compuesto para determinar la EC_{50} de los compuestos de prueba. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados de Ensayo de Captura de células $\alpha 4\beta 7$ Integrina

Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de $\alpha 4\beta 7$ (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de $\alpha 4\beta 7$ (nM)
1	11.036	53	3.283	105	2.436	157	1.824
2	3.756	54	0.607	106	0.587	158	0.502
3	6.486	55	0.152	107	0.812	159	0.226
4	26.308	56	0.961	108	0.26	160	0.189
5	55.415	57	4.193	109	NA	161	0.364
6	444.38	58	2.56	110	NA	162	0.78
7	37.768	59	1.505	111	NA	163	0.731
8	0.301	60	4.119	112	NA	164	0.482
9	0.431	61	2.294	113	NA	165	0.25
10	0.864	62	3.302	114	NA	166	0.195
11	29.308	63	7.985	115	0.027	167	0.521
12	13.917	64	110.24	116	19.009	168	0.946
13	0.388	65	19.572	117	0.203	169	0.356
14	0.38	66	119.66	118	0.142	170	0.14
15	0.939	67	40.917	119	0.089	171	0.201
16	31.135	68	56.518	120	0.089	172	NA
17	126.7	69	157.8	121	0.758	173	0.056
18	5.222	70	30.524	122	0.271	174	NA
19	0.193	71	9.184	123	0.978	175	0.205
20	0.242	72	53.32	124	0.065	176	NA
21	5.997	73	17.254	125	94.934	177	0.593
22	1.349	74	79.673	126	0.379	178	0.348
23	0.692	75	67.735	127	0.455	179	0.267
24	100	76	N/A	128	0.446	180	5.038
25	2.846	77	70.28	129	0.189	181	4.338
26	1.045	78	120.14	130	0.341	182	0.277
27	0.822	79	33.119	131	1.565	183	0.106
28	94.932	80	67.67	132	0.193	184	NA
29	0.817	81	109.2	133	1.416	185	0.282
30	1.738	82	41.979	134	0.374	186	NA
31	8.814	83	35.508	135	0.094	187	0.41
32	1.776	84	64.049	136	0.337	188	0.227
33	2.724	85	0.53	137	0.089	189	0.242
34	0.236	86	3.338	138	0.964	190	0.338
35	1.964	87	12.823	139	1.997	191	0.371
36	24.751	88	2.419	140	0.55	192	0.228
37	1.603	89	8.468	141	0.529	193	0.264
38	20.572	90	16.036	142	0.25	194	0.099
39	0.126	91	11.016	143	4.723	195	0.198
40	0.889	92	9.192	144	0.552	196	0.264
41	0.594	93	491.4	145	0.714	197	0.308

(continuación)

Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de α 4 β 7 (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de α 4 β 7 (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de α 4 β 7 (nM)	Nº de Ejemplo	EC ₅₀ de α 4 β 7 (nM)
42	1.415	94	N/A	146	0.416	198	0.081
43	0.633	95	624.72	147	2.421	199	0.19
44	0.29	96	42.327	148	0.76	200	0.083
45	0.964	97	62.025	149	0.715	201	0.63
46	0.25	98	97.797	150	0.14	202	0.144
47	0.58	99	9.331	151	0.144	203	0.36
48	1.23	100	1.668	152	0.791	204	1.34
49	0.83	101	26.925	153	0.551	205	1.27
50	43.425	102	266.93	154	0.358		
51	34.049	103	96.001	155	0.358		
52	1.631	104	88.702	156	0.84		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

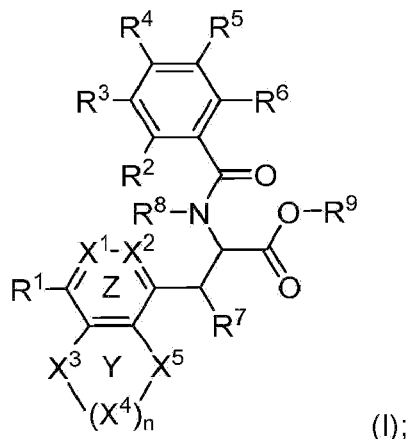
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente entre CR^{10} y N;

X^3 y X^5 se seleccionan cada uno independientemente entre NR^{11} , O, S, $C(O)$ y $C(R^{10})_2$;

cada X^4 se selecciona independientemente entre NR^{11} , O, S, $C(O)$ y $C(R^{10})_2$;

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

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

en donde * indica un punto de unión de L a A^1 , A^2 , A^3 , o A^4 ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 cada arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros de R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^b; y

20 cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-12 miembros de R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a seis grupos seleccionados independientemente de =CR^{b1}R^{b2}, y R^b;

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

30 cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros;

35 cada alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₆ de R^{b1} y R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{b5}; y

40 cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 3-8 miembros de R^{b1} y R^{b2} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros;

45 R^{b3} es alqueno C₁₋₄;

50 R^{b4} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b4} está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{b6};

55 cada R^{b5} se selecciona independientemente entre ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros de R^{b5} está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y fenilo; y

60 cada R^{b6} se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^{b6} está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; o

65 R² y R³, R³ y R⁴, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆ o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, alqueno C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₁₋₄-C₆₋₁₀ arilo, y alqueno C₁₋₄-(heteroarilo de 5-6 miembros);

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

65

R⁹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-C(O)NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquileo C₁₋₄-O-C(O)-alquileo C₁₋₄-NR^{a1}R^{a2}, -alquileo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros, y -alquileo C₁₋₄ (heterociclilo de 4-6 miembros);

5 en donde cada cicloalquilo C₃₋₈, -alquileo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros y -alquileo C₁₋₄ (heterociclilo de 4-6 miembros) de R⁹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; o

10 R⁹ junto con el N que se une a R⁸ forma un heterociclilo de 5 miembros;

15 en donde el heterociclilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀; en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

20 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, -C(O)R^{b1}, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-6 miembros está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

25 o dos R¹⁰ o unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes forman un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un heterociclilo de 3-10 miembros; en donde cada cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxilo C₁₋₄; cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^{b1} y haloalquilo C₁₋₄; en donde cada C₁₋₄ alquilo, -C(O)R^{b1}, y haloalquilo C₁₋₄ de R¹¹ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, -NR^{a1}R^{a2}, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆; o

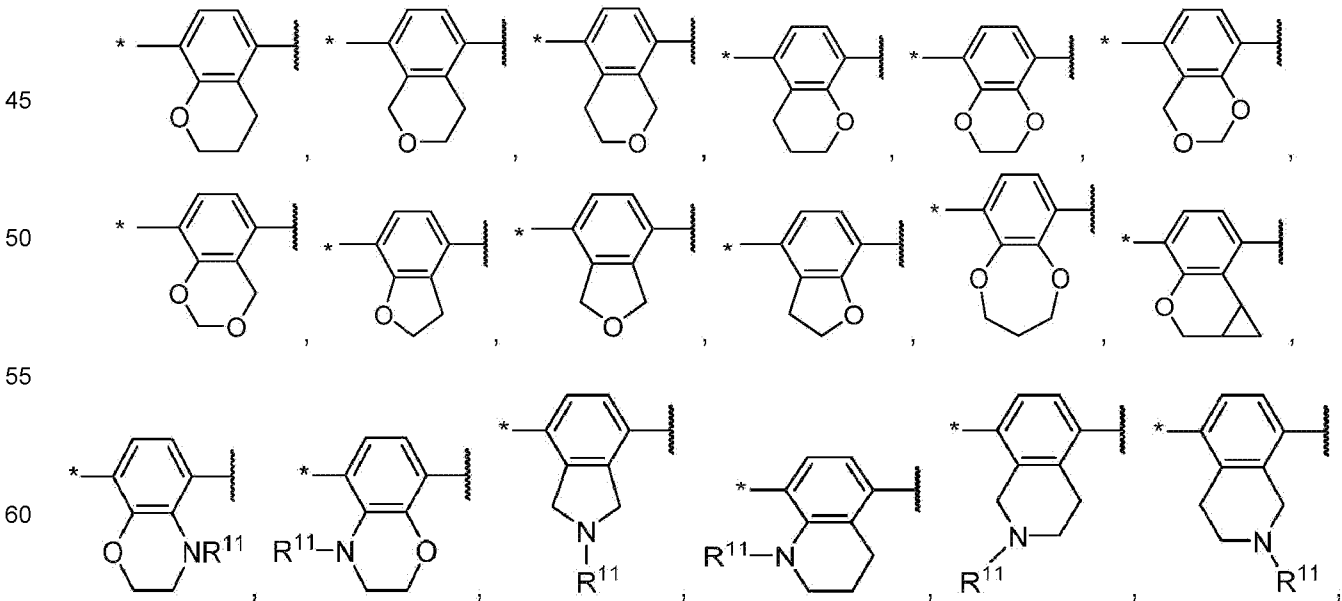
30 cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

35 n se selecciona entre 1, 2 y 3;

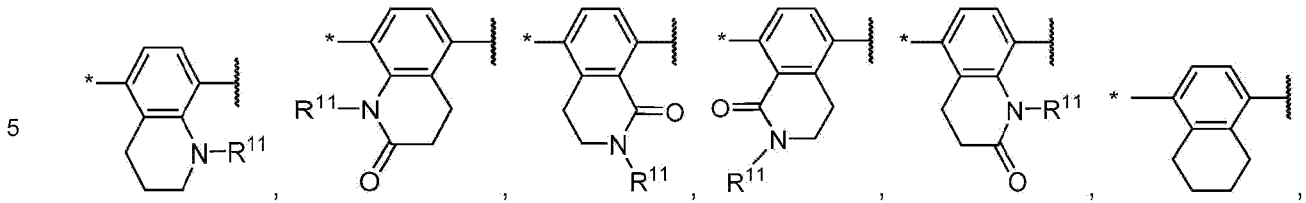
m se selecciona entre 0, 1 y 2; y

v se selecciona entre 1 y 2.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo formado por Y y Z se selecciona entre:



65



10 y



20 en donde * indica un punto de unión a R¹;

en donde cada grupo está opcionalmente sustituido con de 1 a 7 R¹⁰; y

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

30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una de las fórmulas siguientes:

(1)

35 **Formula (II)**

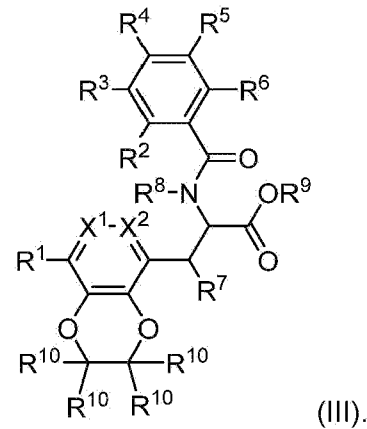


55 (2)

60

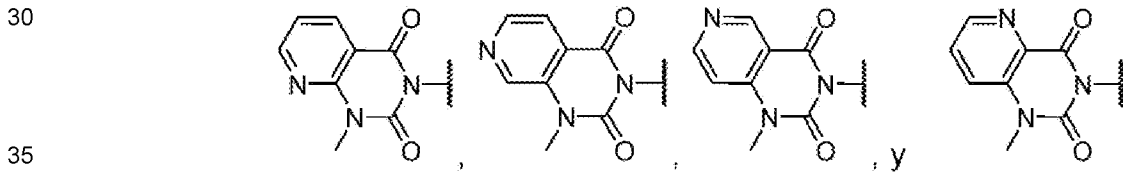
65

Formula (III)



20 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona entre fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzotiazolilo, piridinonilo, quinolinonilo, isoquinolinonilo, quinazolinonilo, pirazinonilo, pirimidinonilo, pirimidinedionilo, piridazinonilo, quinazolinonilo, benzofuranoilo, tetrahidrociclopenta[b]piridinonilo, naftiridinonilo, cromanilo, isocromanilo y cromenonilo, y en donde cada R¹ está independientemente opcionalmente sustituido con de uno a cuatro R^a.

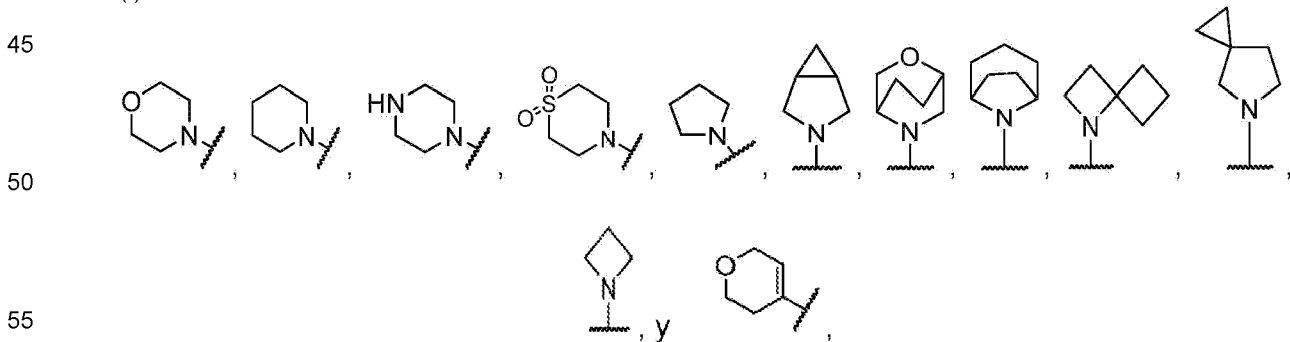
25 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona entre



6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R² y R⁶ se selecciona independientemente entre -CH₃, -CD₃, F y Cl.

40 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

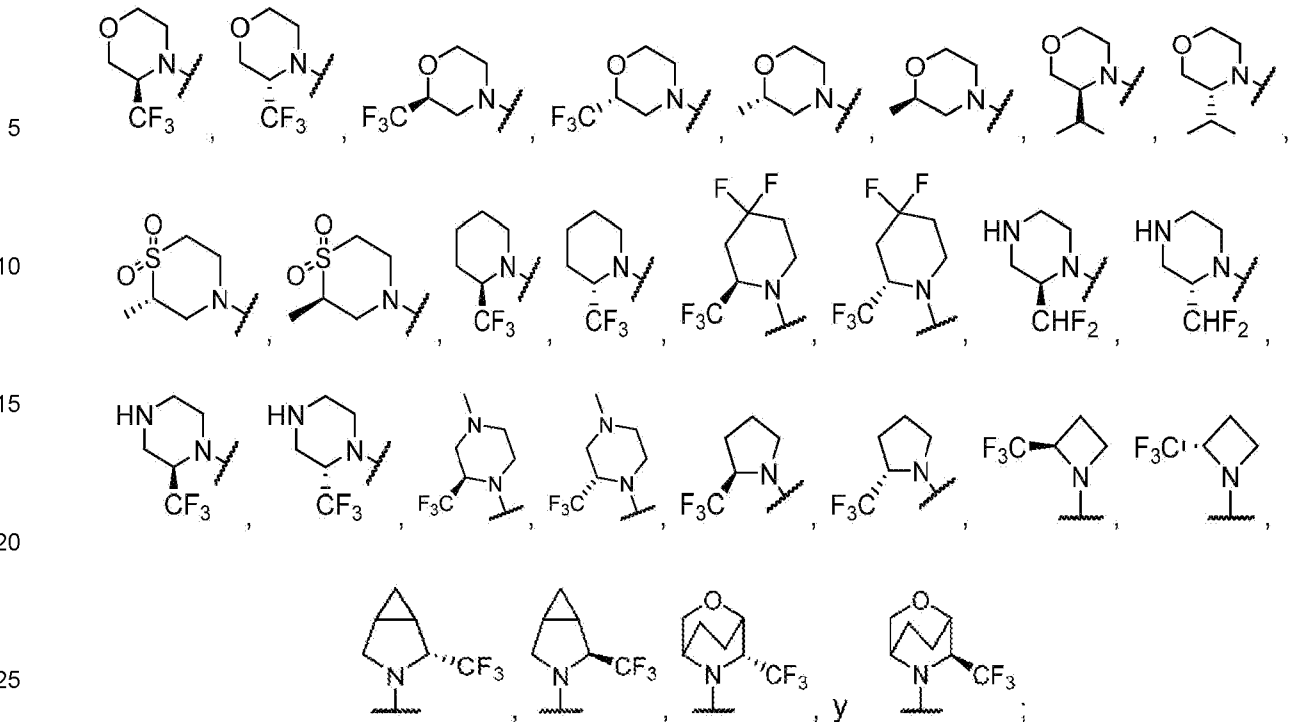
(i) R⁴ se selecciona entre



60 en donde cada R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, ciano, hidroxilo, NH₂, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, cicloalquilo C₃₋₆ y -CH₂cicloalquilo C₃₋₆;

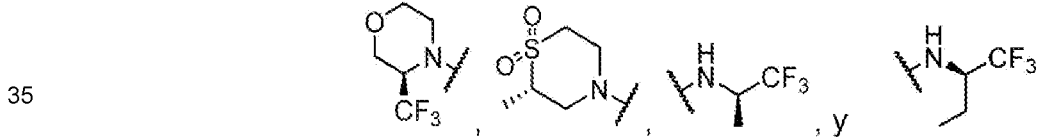
(ii) R⁴ se selecciona entre

65

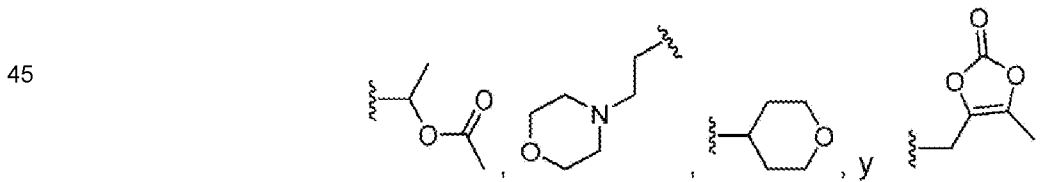


o

(iii) R⁴ se selecciona entre



8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-O-C(O)CH₃, -(CH₂)₂-O-C(O)CH₃, -CH₂-O-C(O)C(CH₃)₃, -(CH₂)₂-O-C(O)C(CH₃)₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH₂CH₃, -CH₂-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-C(O)-O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂C(O)CH₃,



o

R⁹ es H.

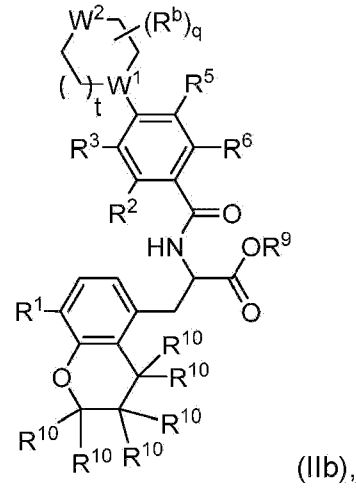
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una de las estructuras siguientes:

(1)

60

65

Formula (IIb):



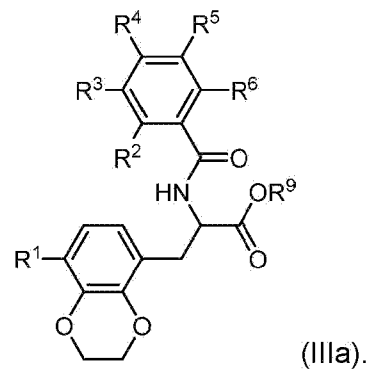
en donde:

25
30

W¹ se selecciona entre CR³¹ y N;
W² se selecciona entre CR³¹R³¹, NR³², O y S(O)₂;
cada R³¹ se selecciona independientemente entre H, y R^b;
R³² se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, y haloalquilo C₁₋₄;
q se selecciona entre 0, 1, 2, y 3; y
t es 0 o 1;

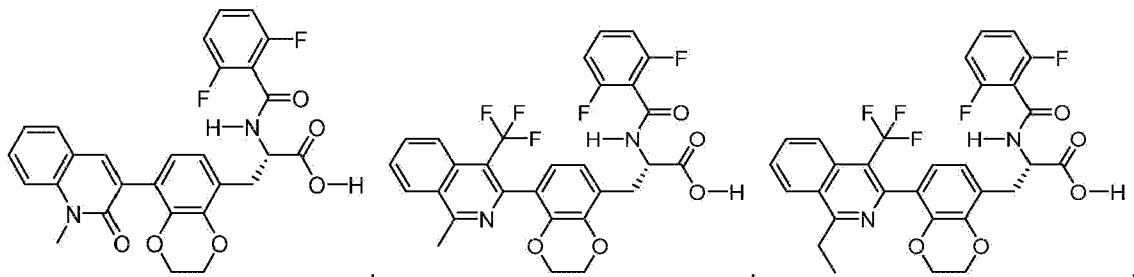
(2)

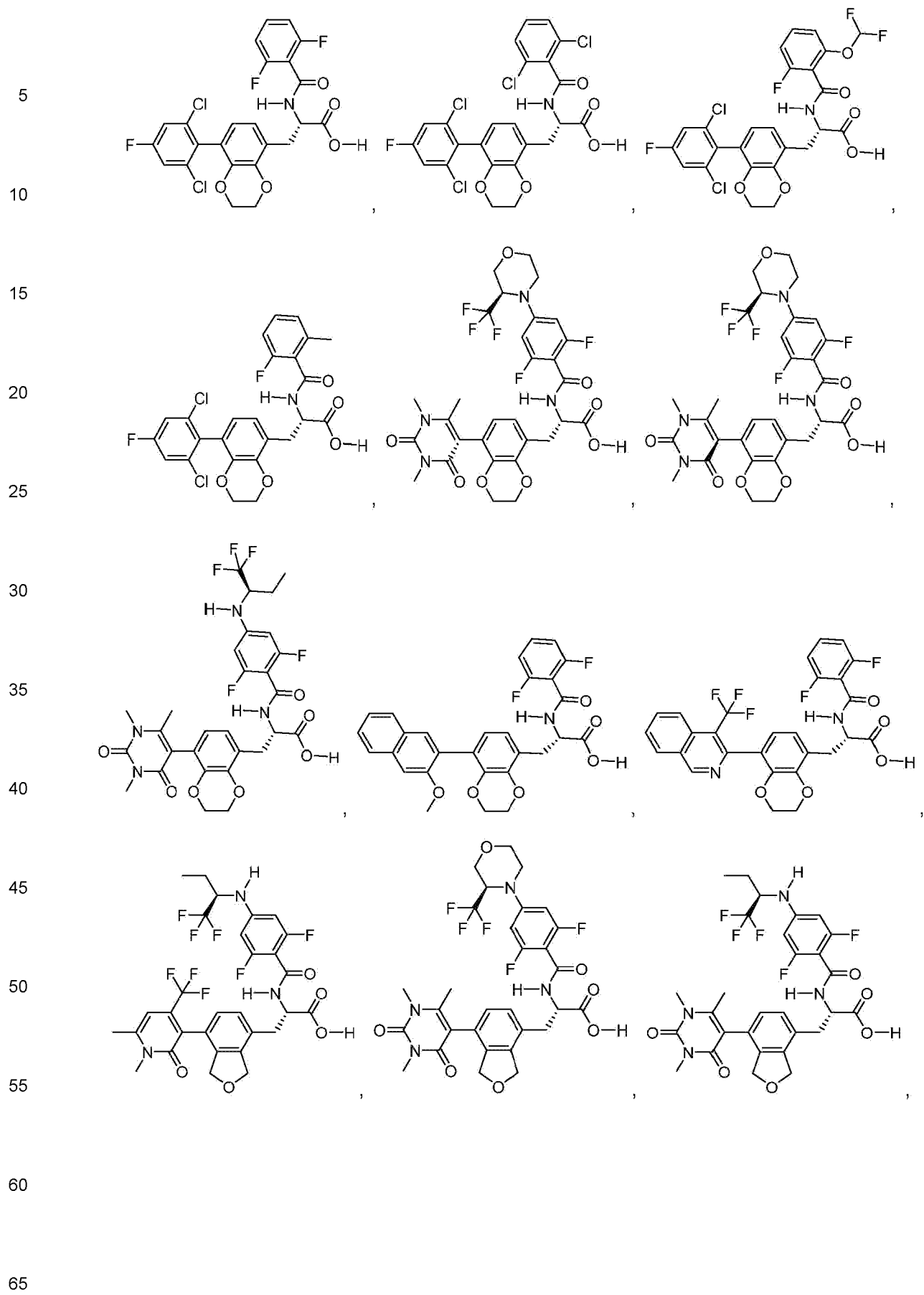
Formula (IIIa):

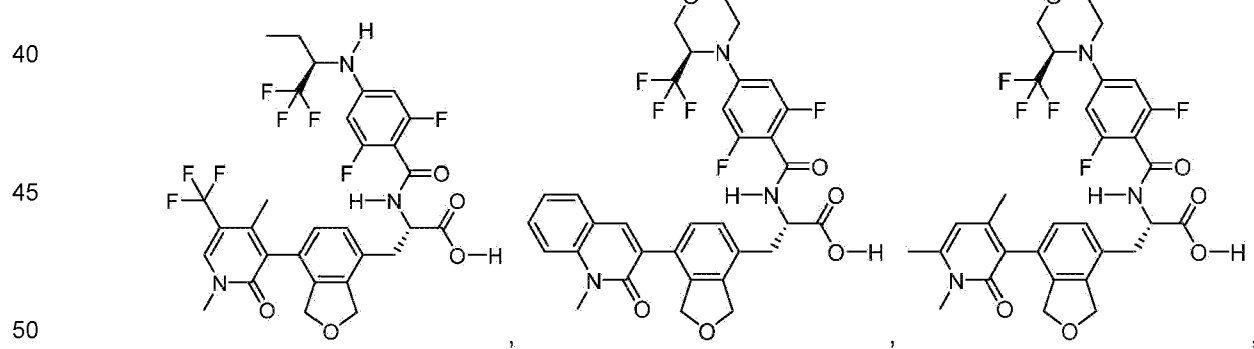
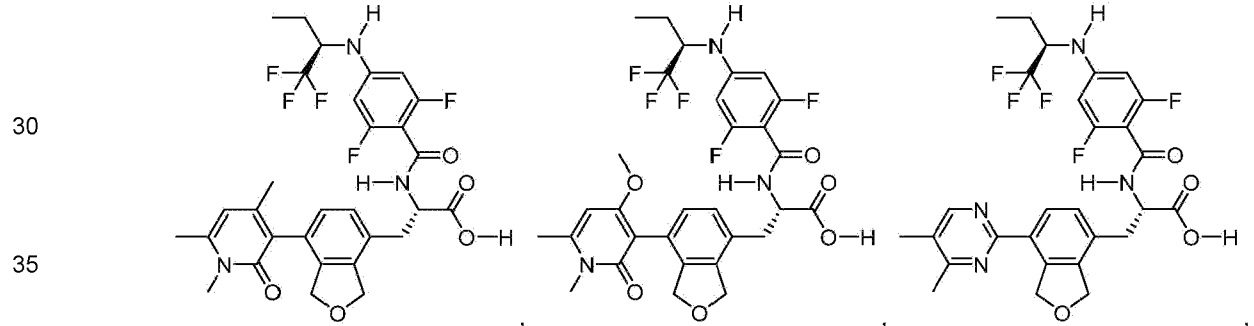
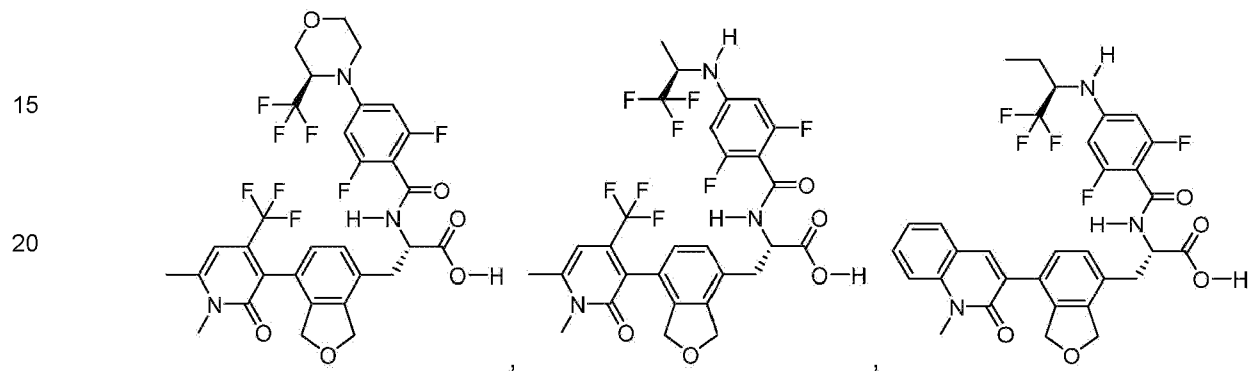
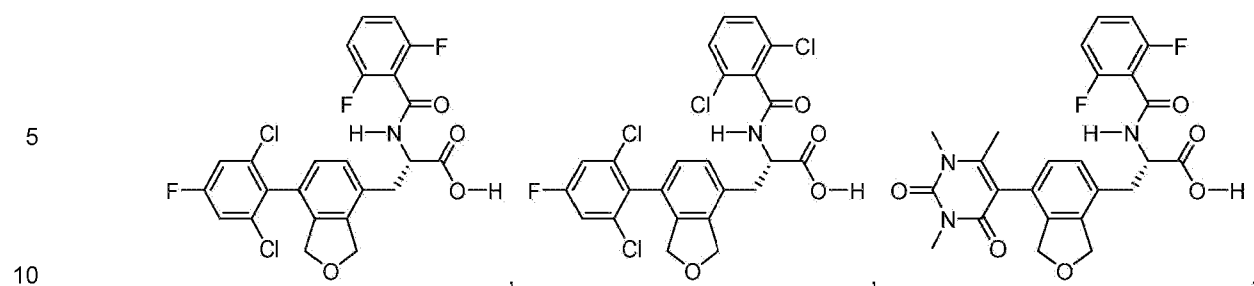


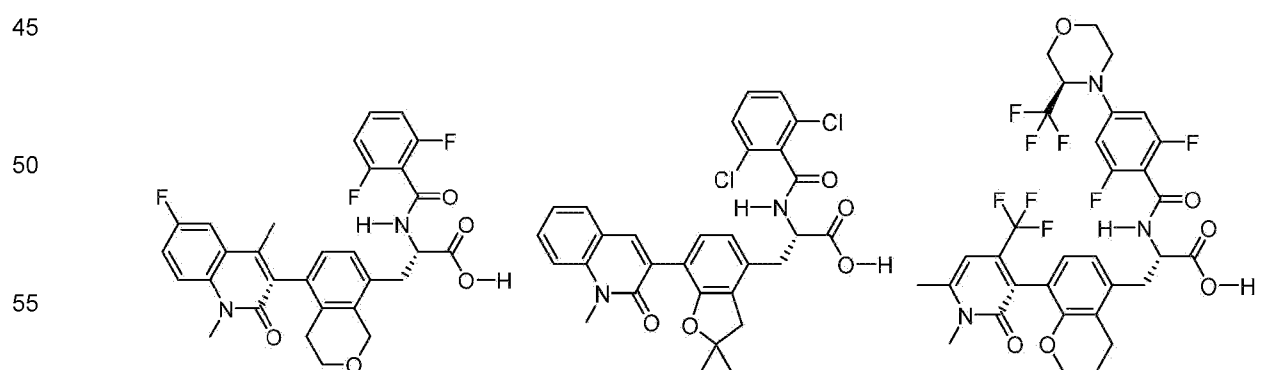
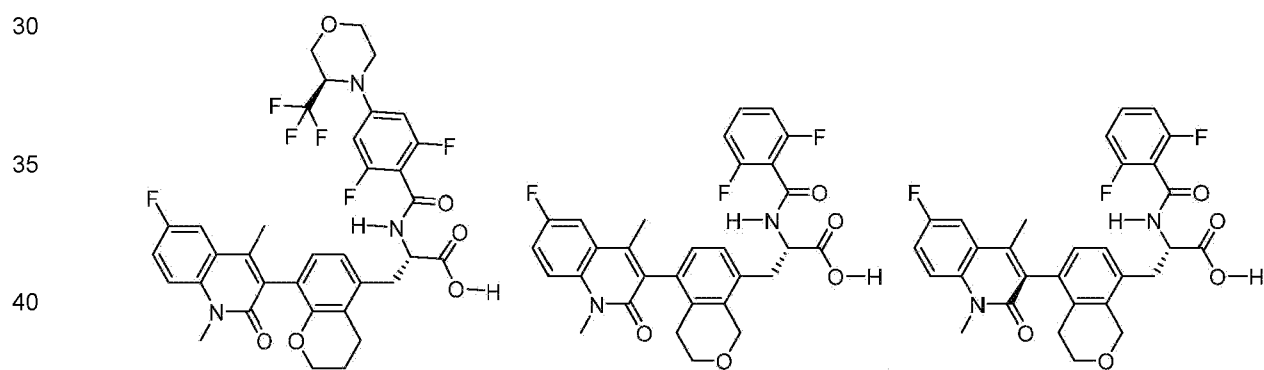
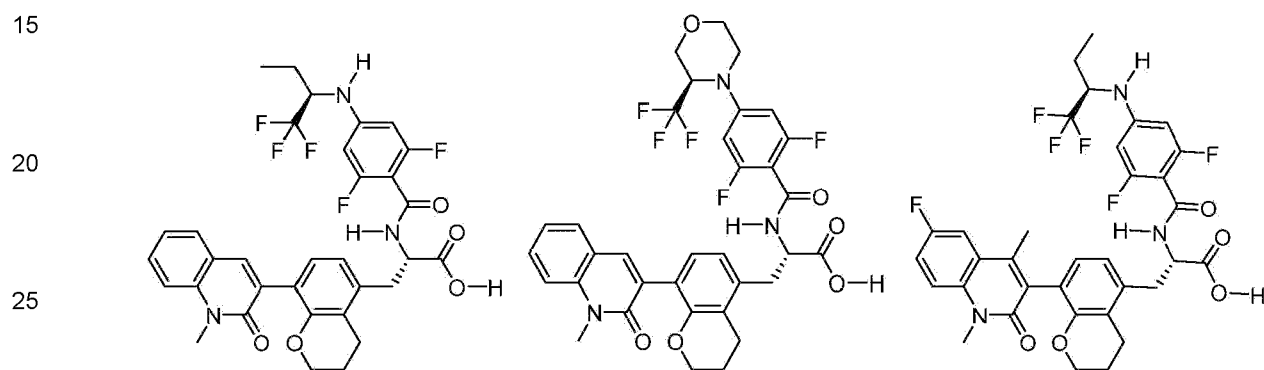
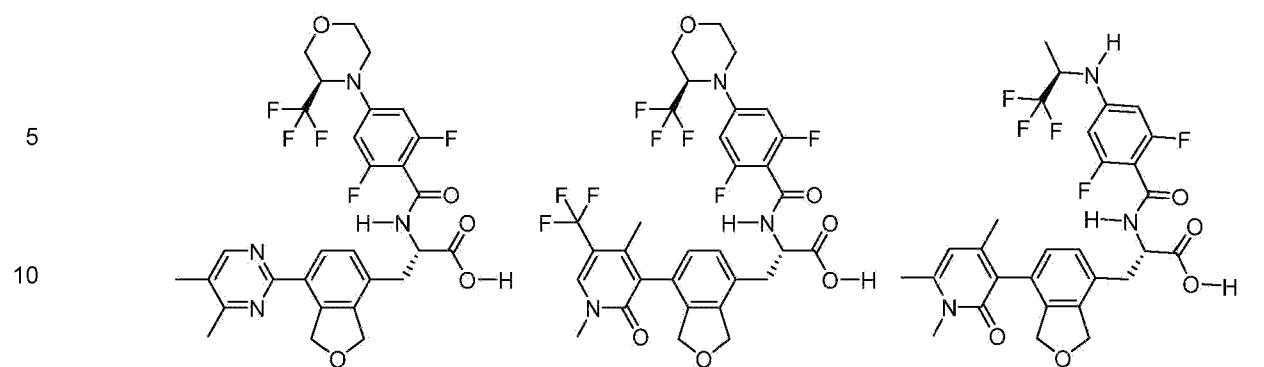
50 10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

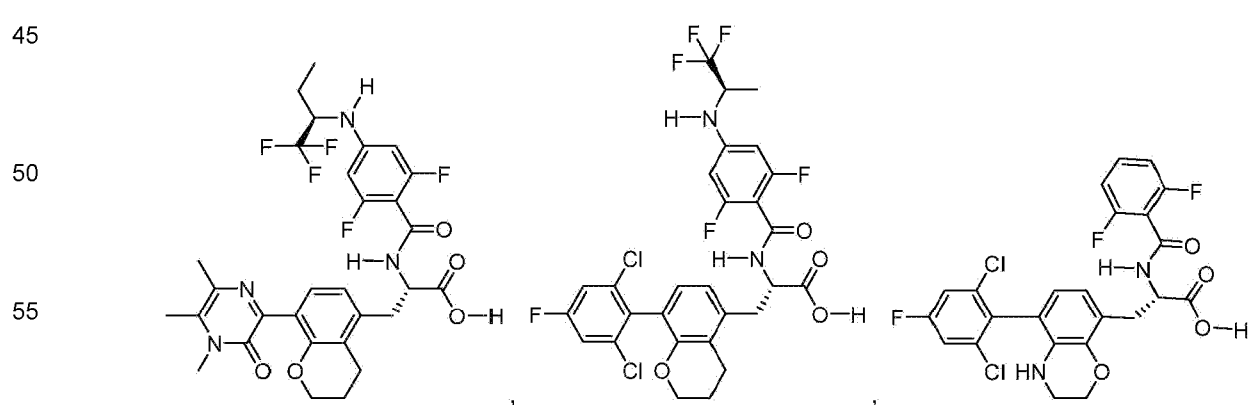
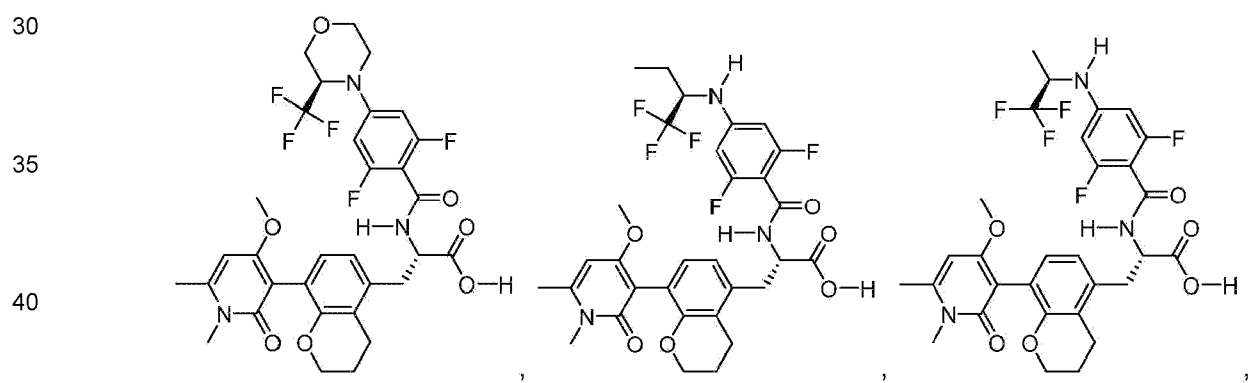
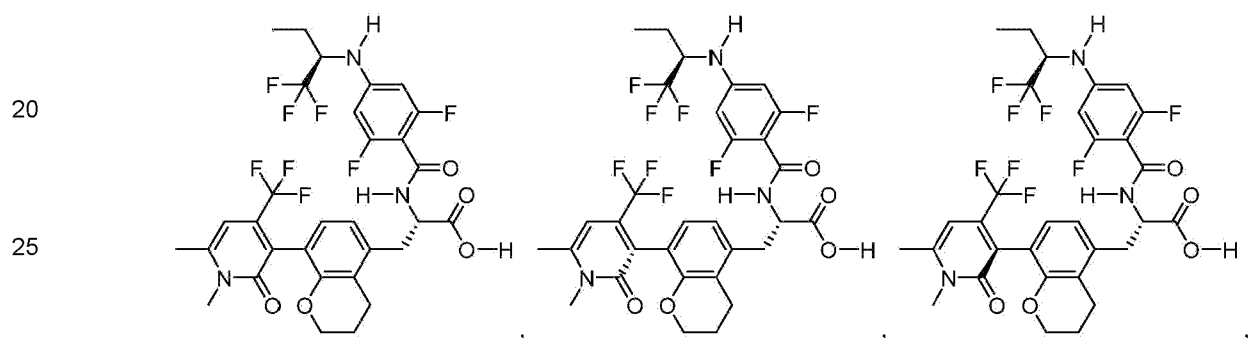
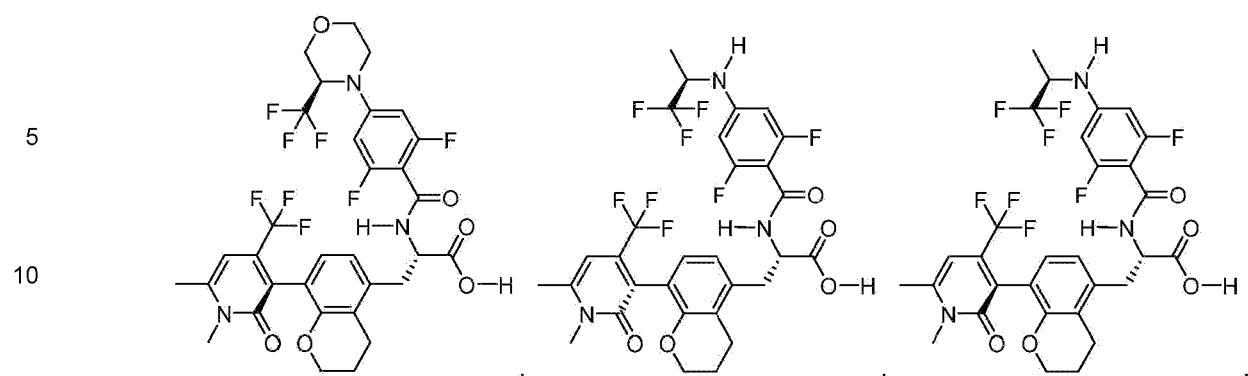
(A)

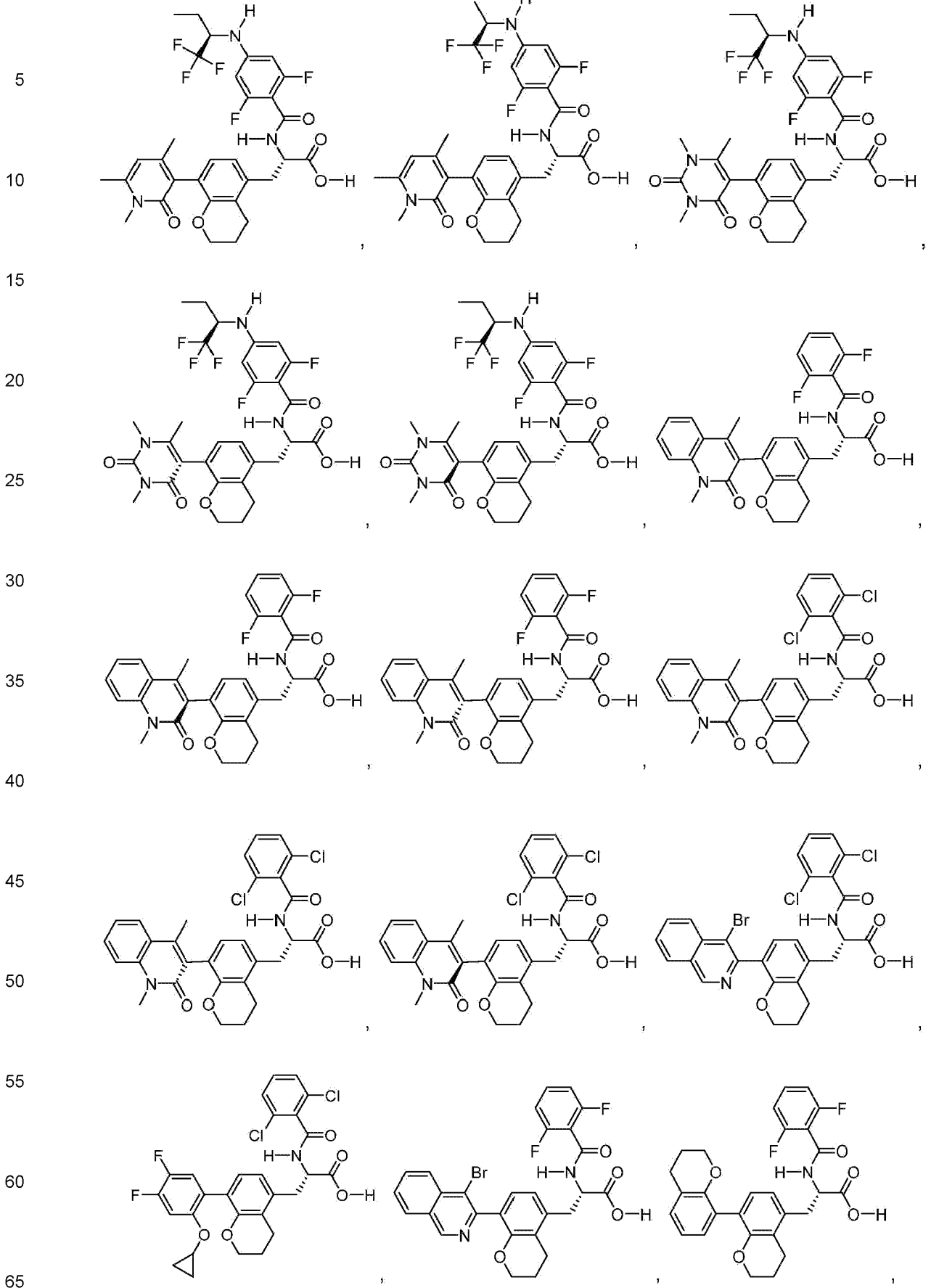


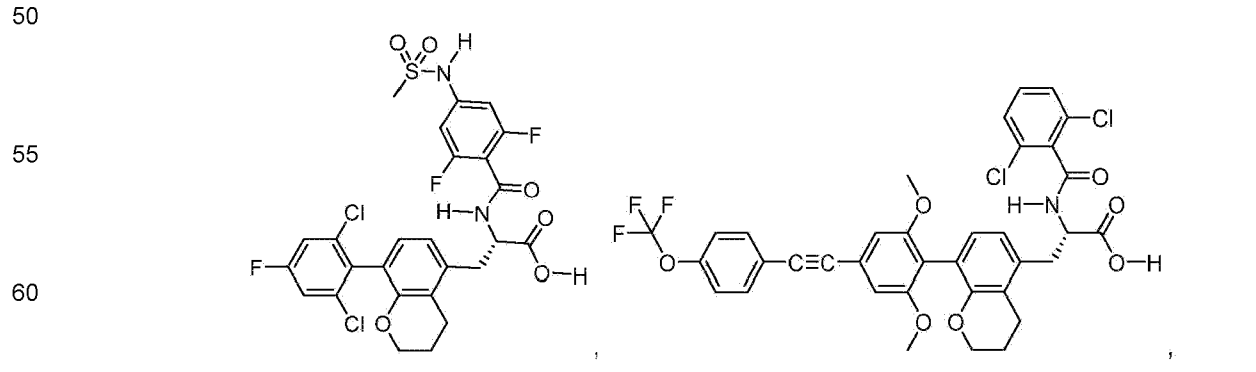
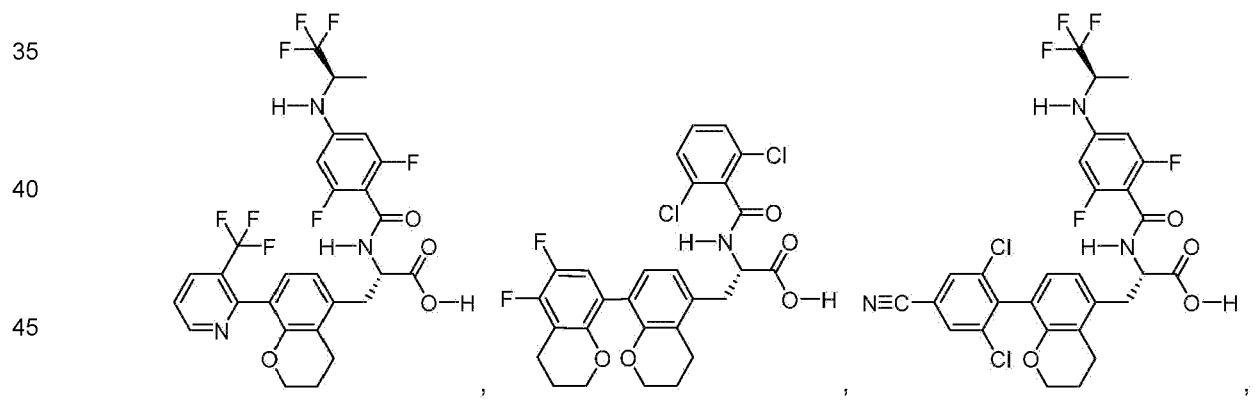
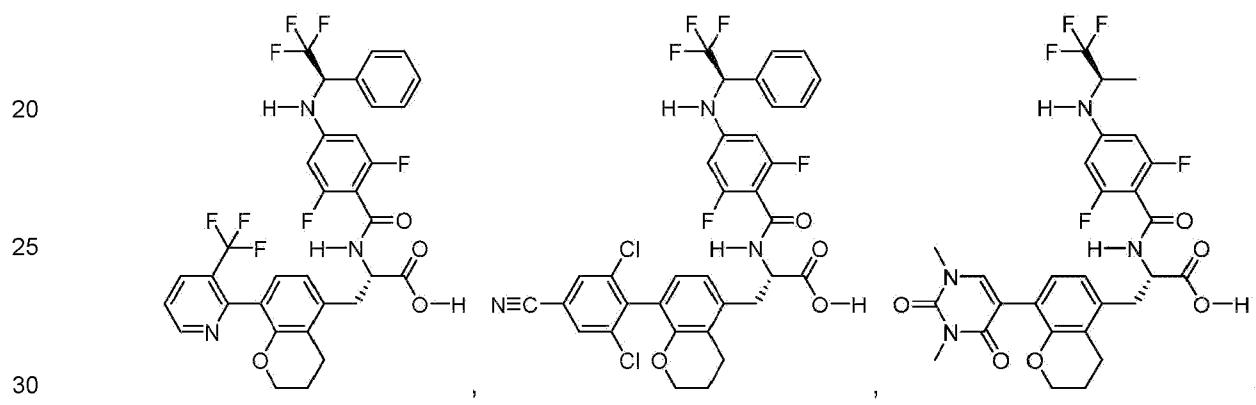
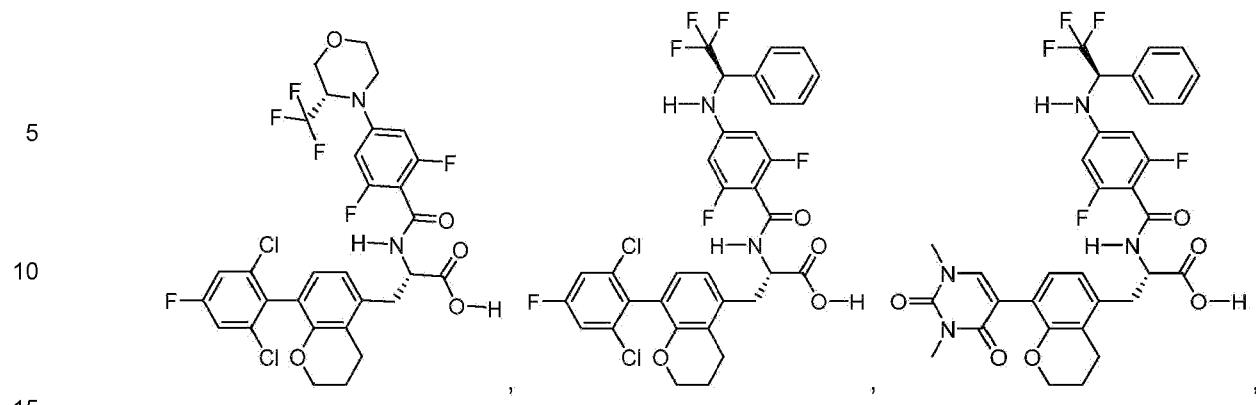




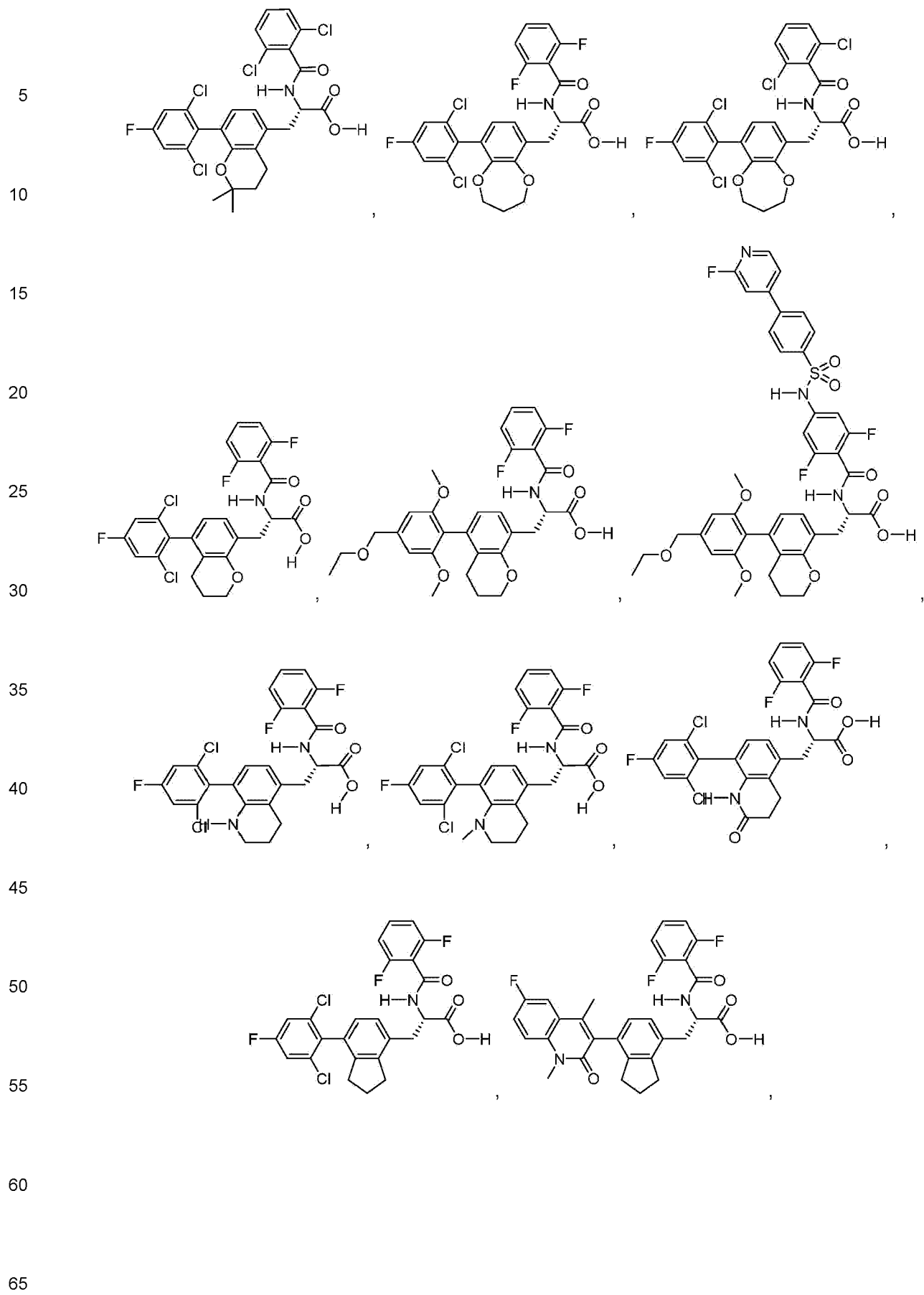








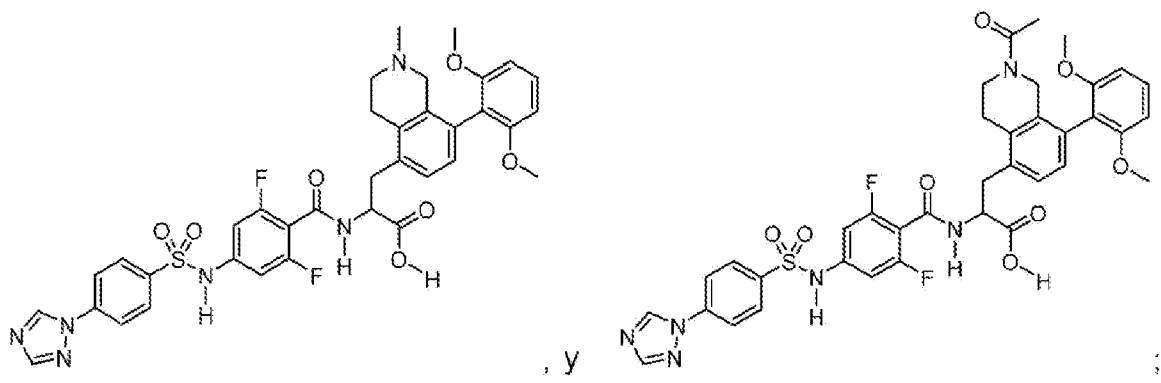
65



5

10

15



(B)

20

25

30

35

40

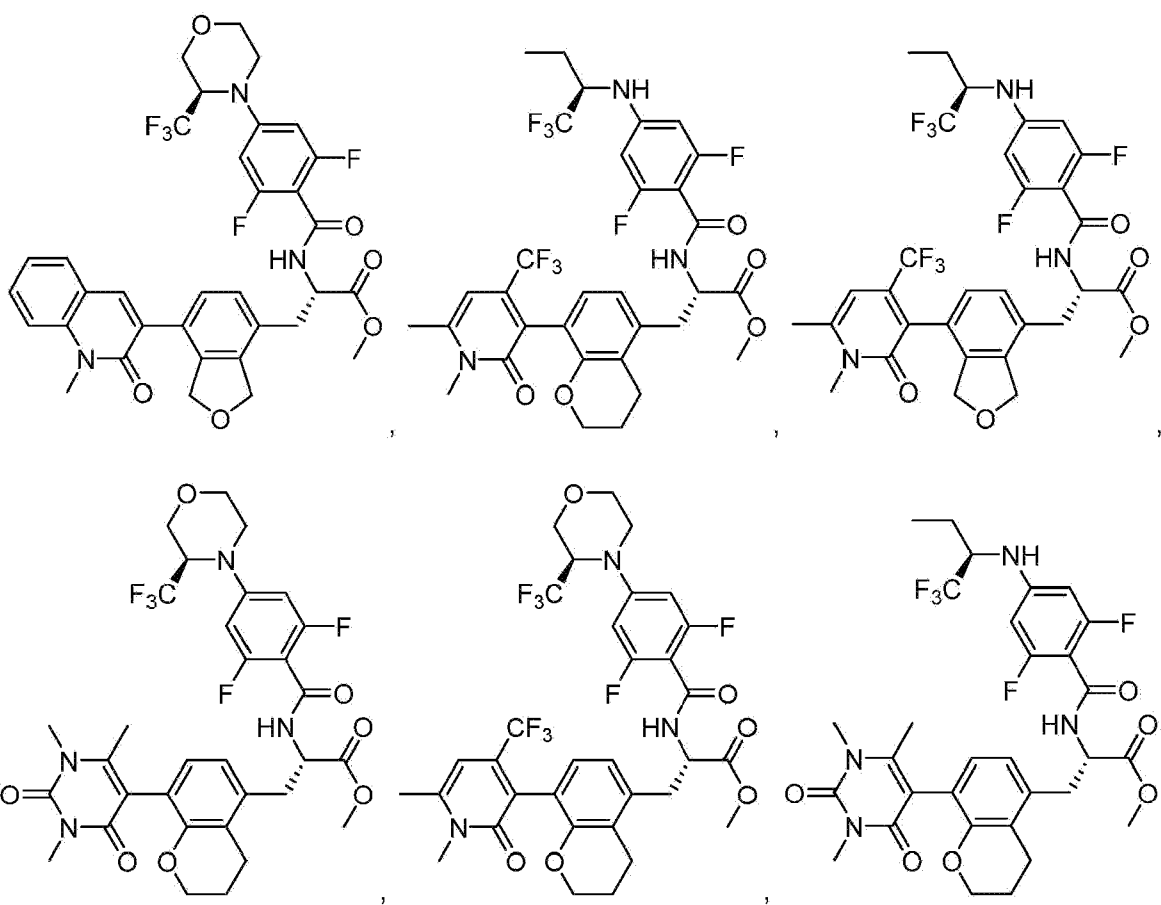
45

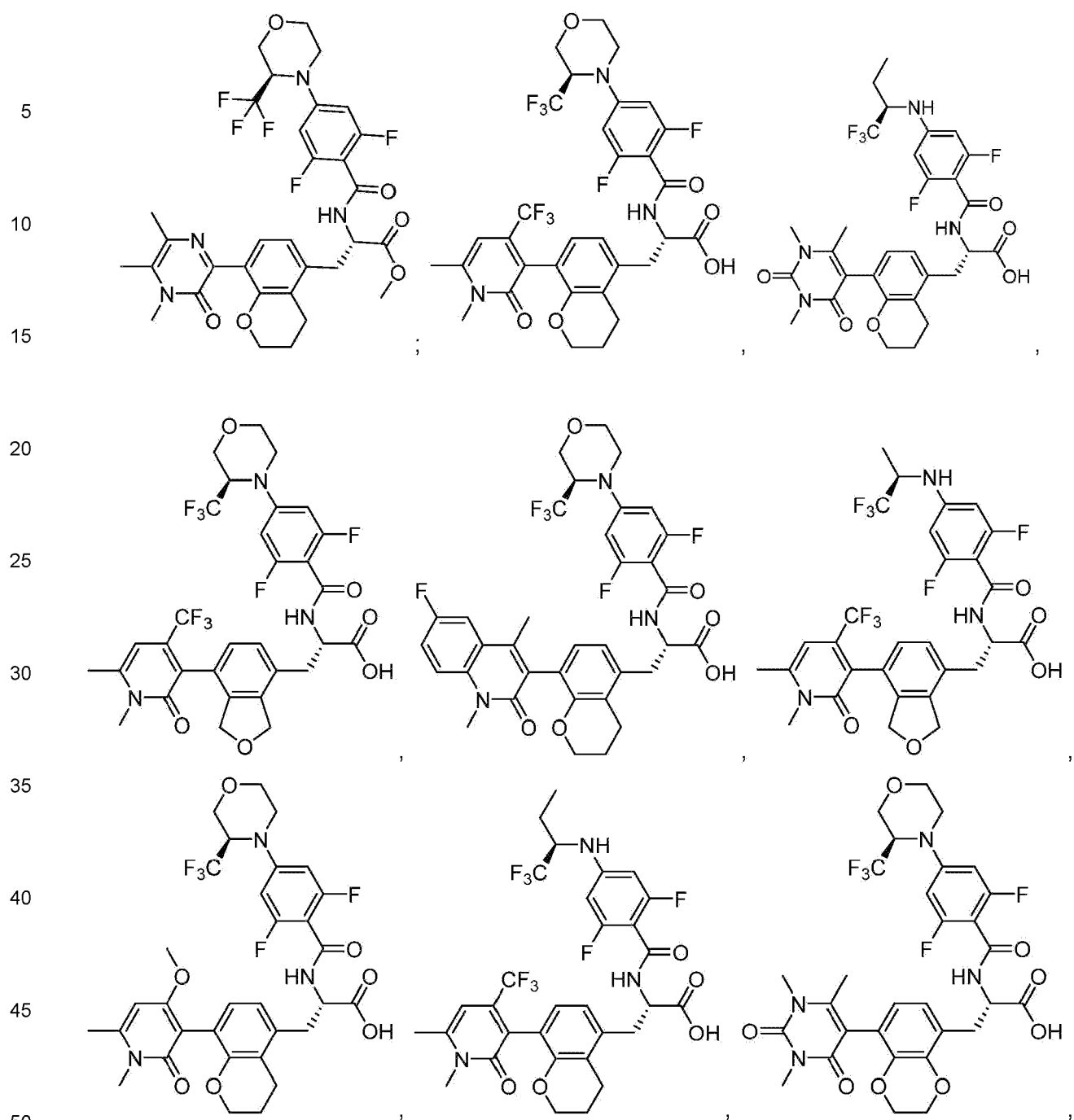
50

55

60

65

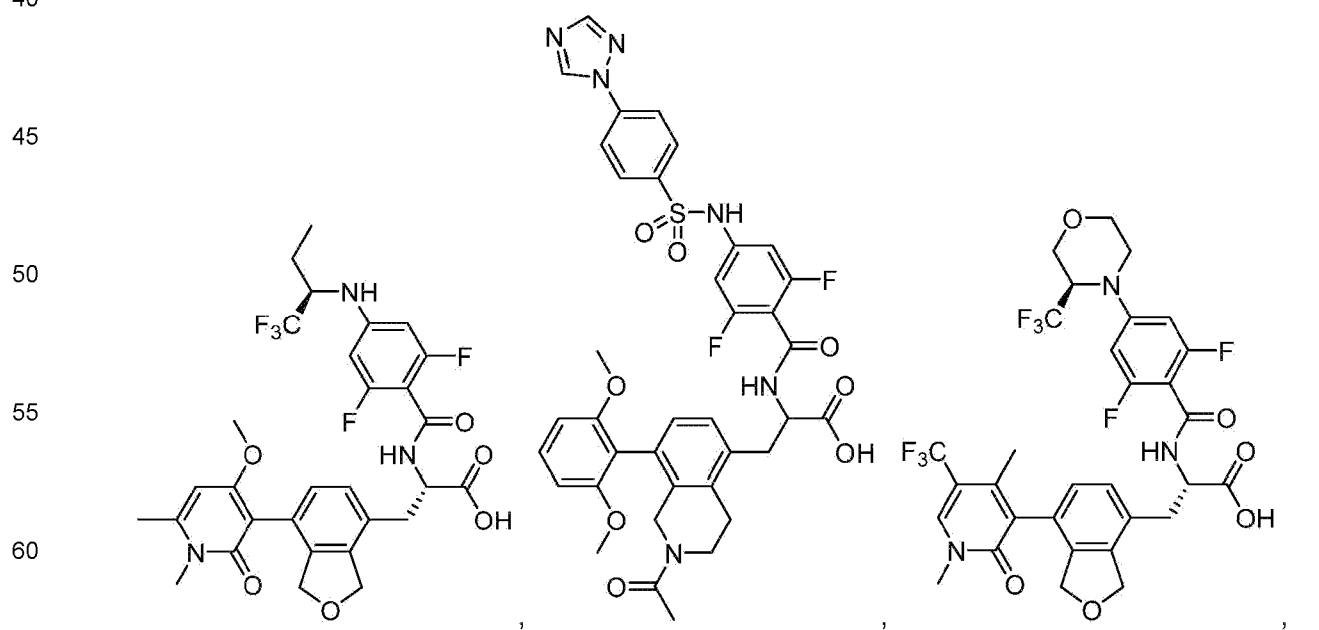
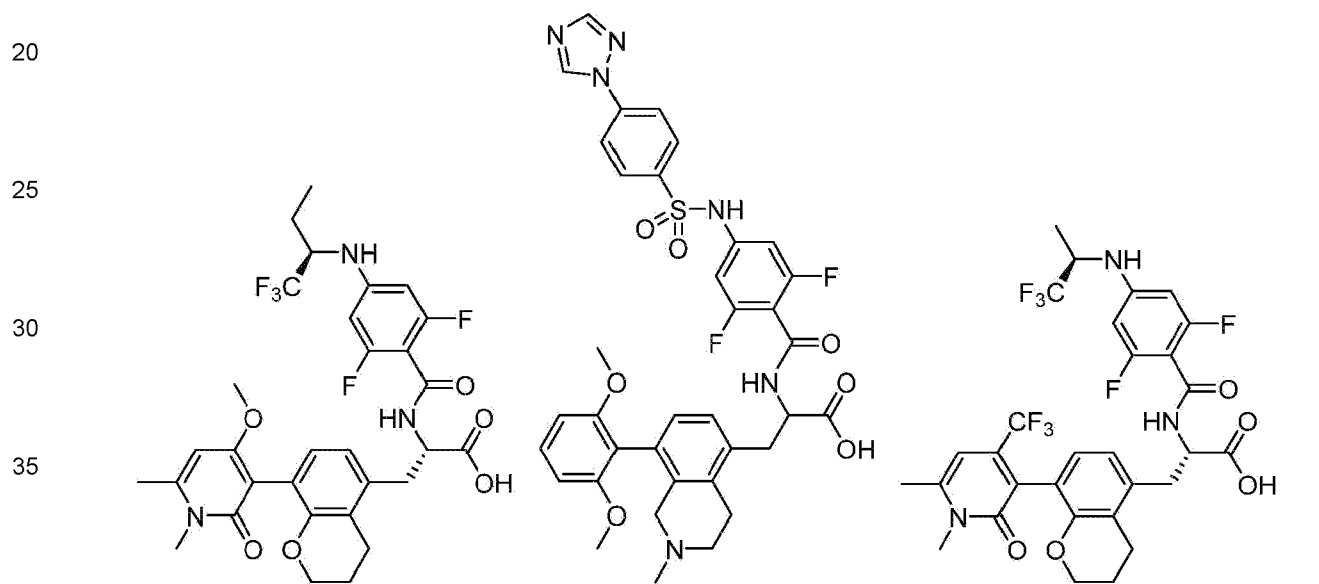
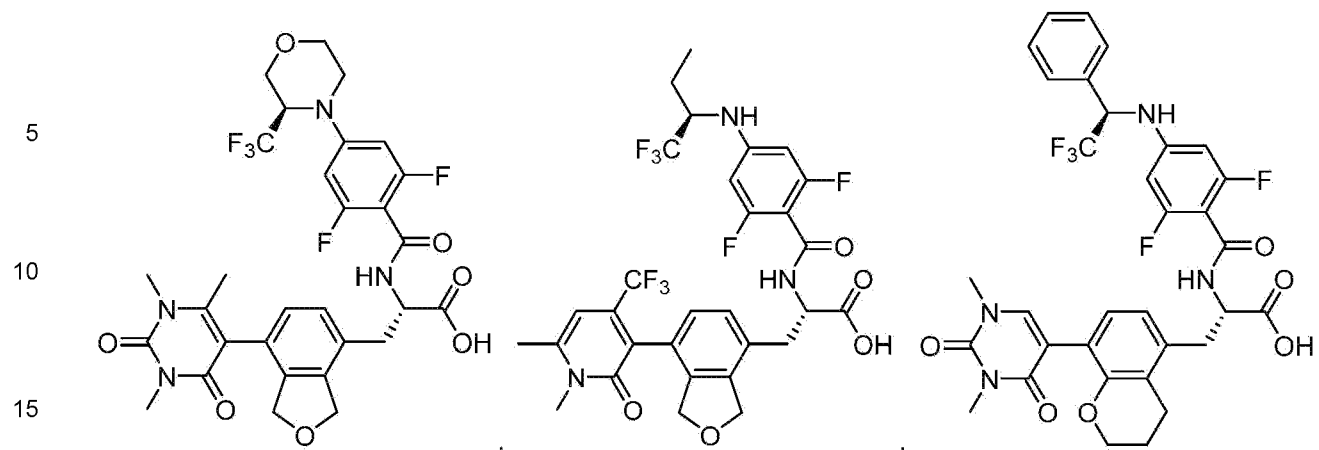




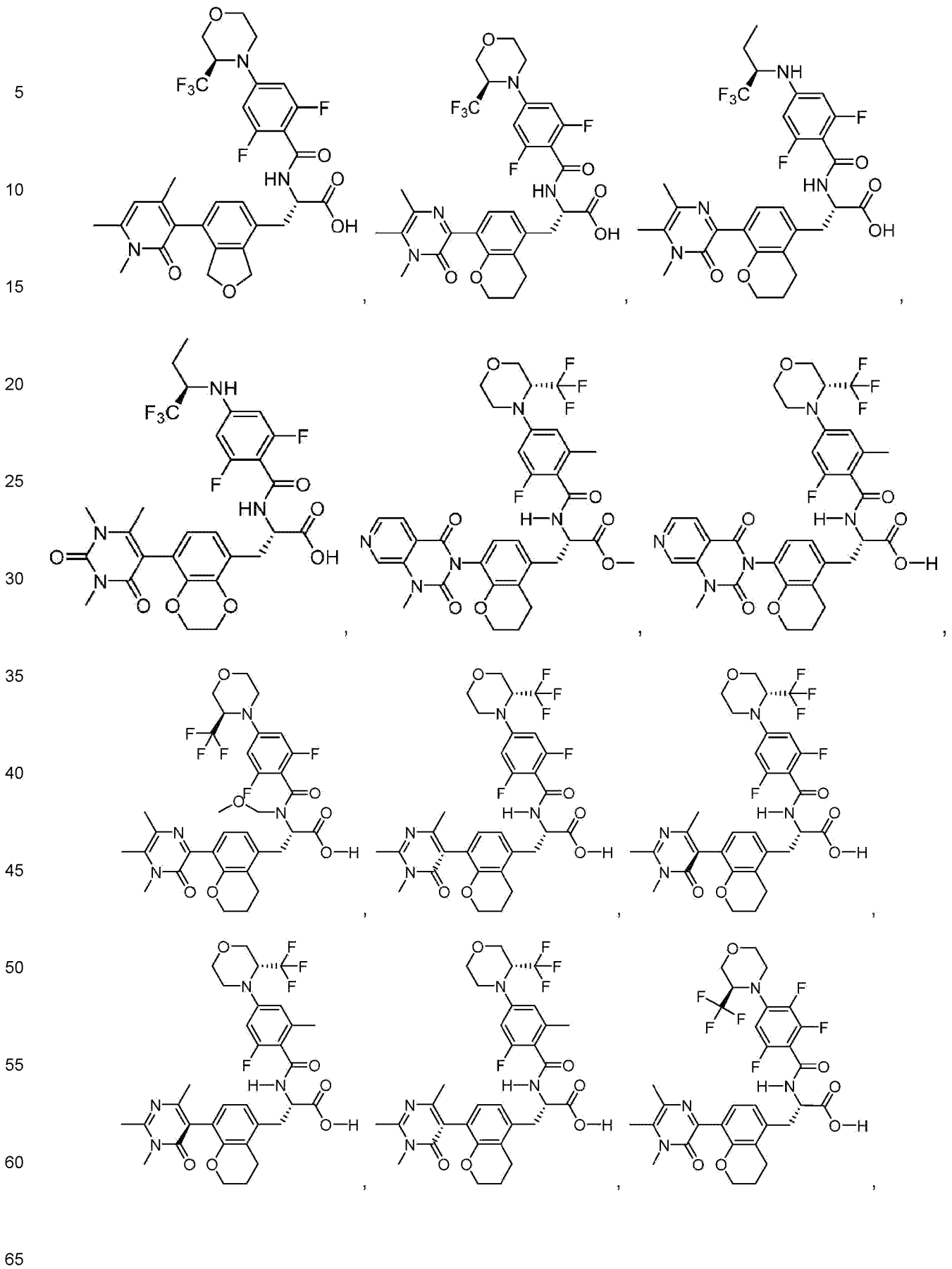
55

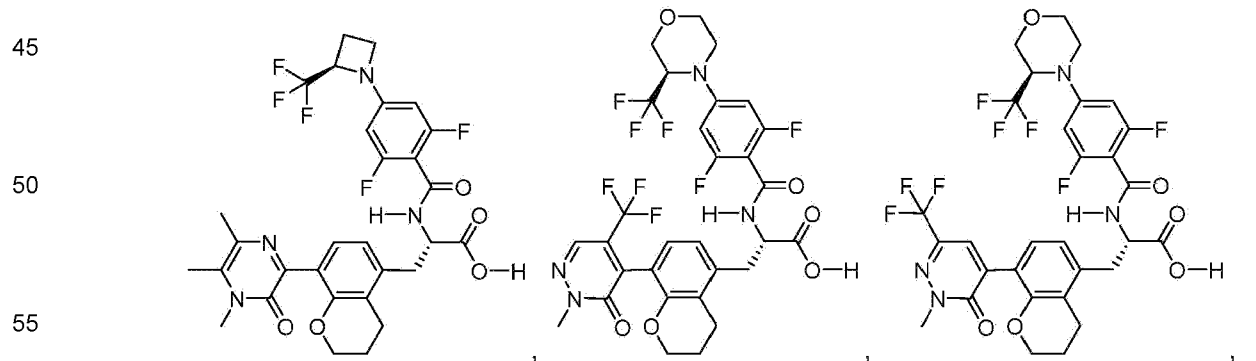
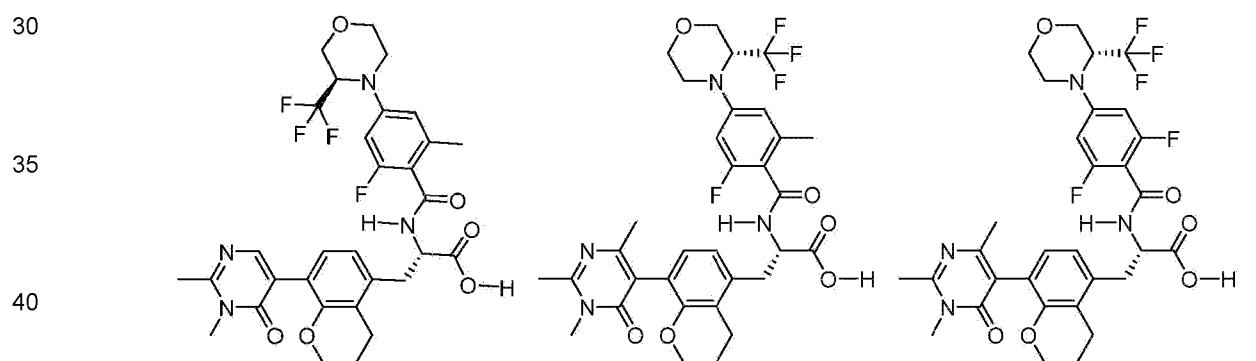
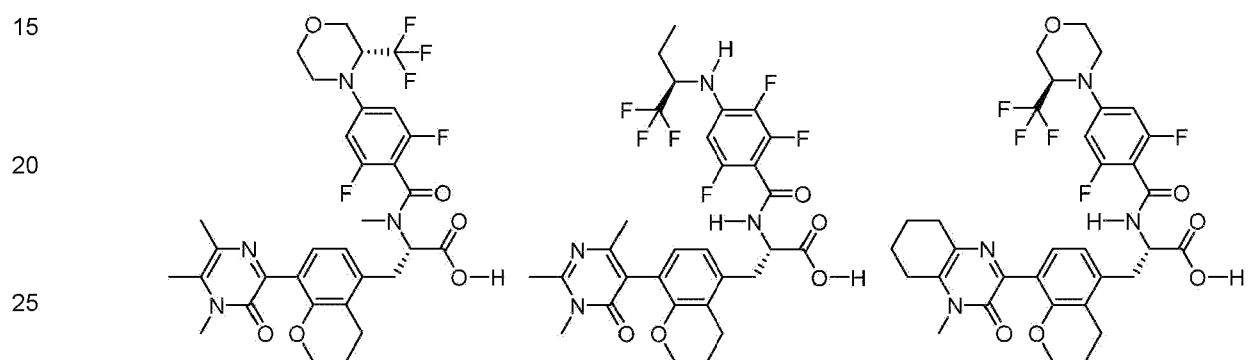
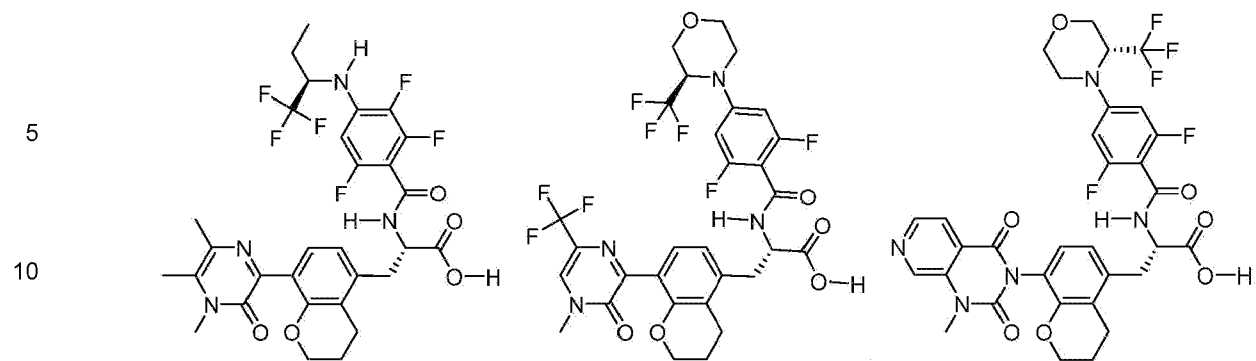
60

65



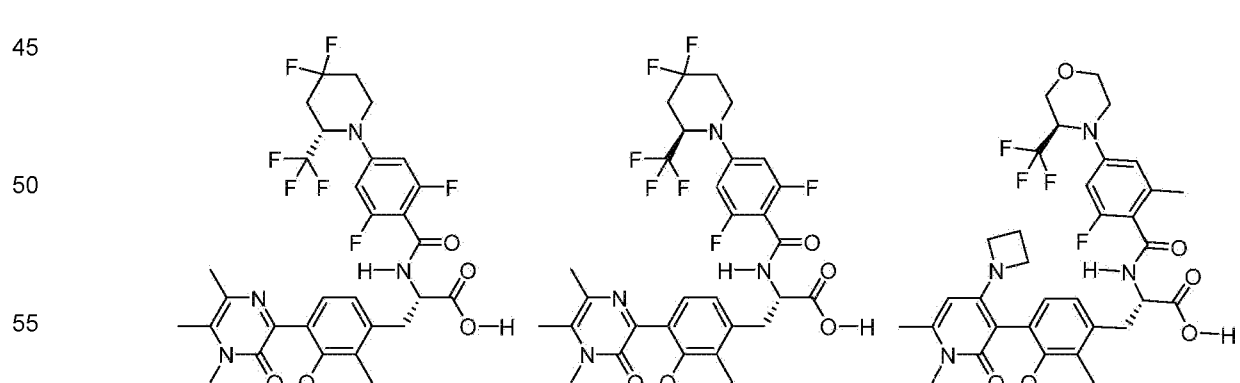
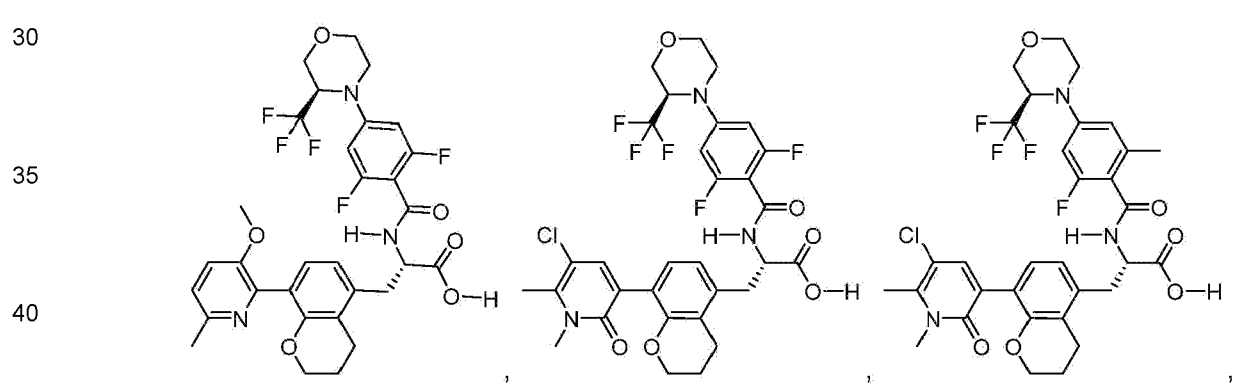
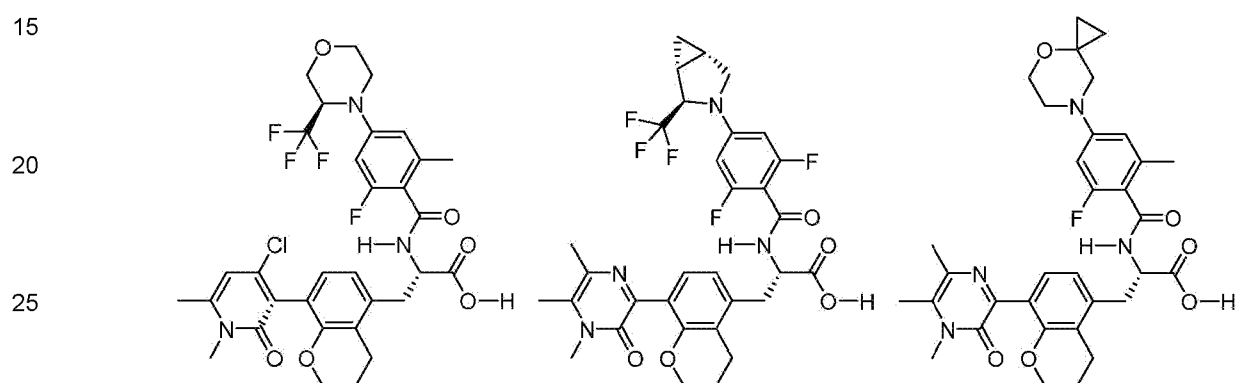
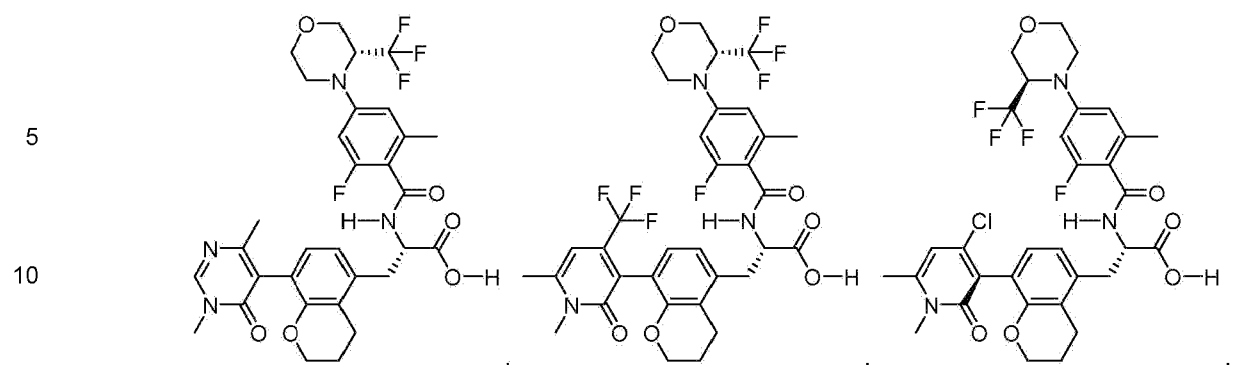
65





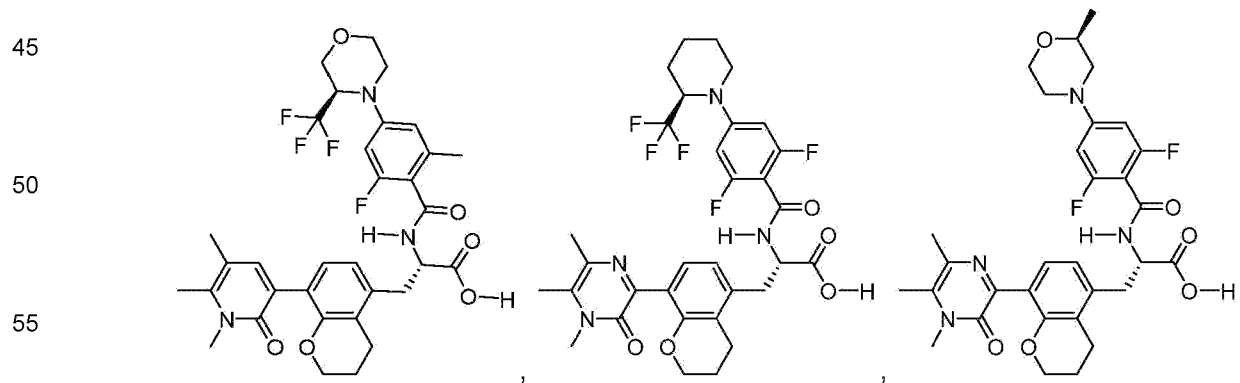
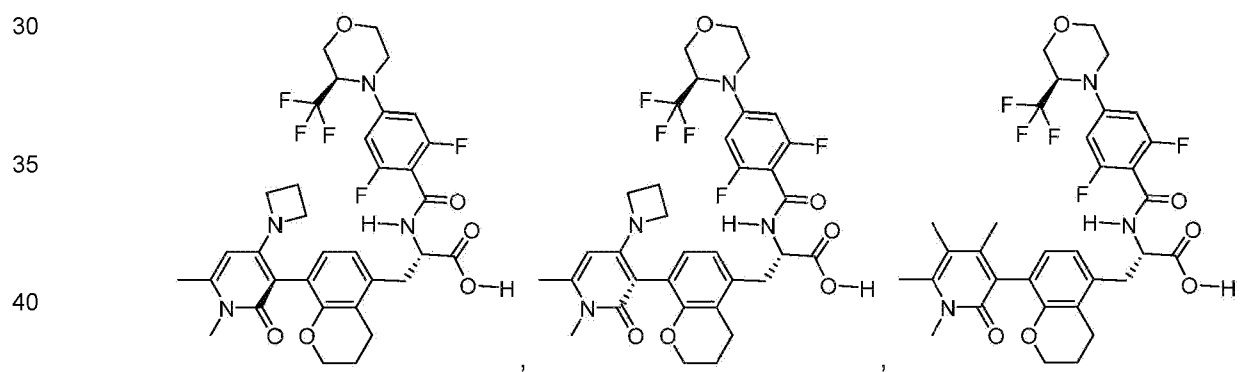
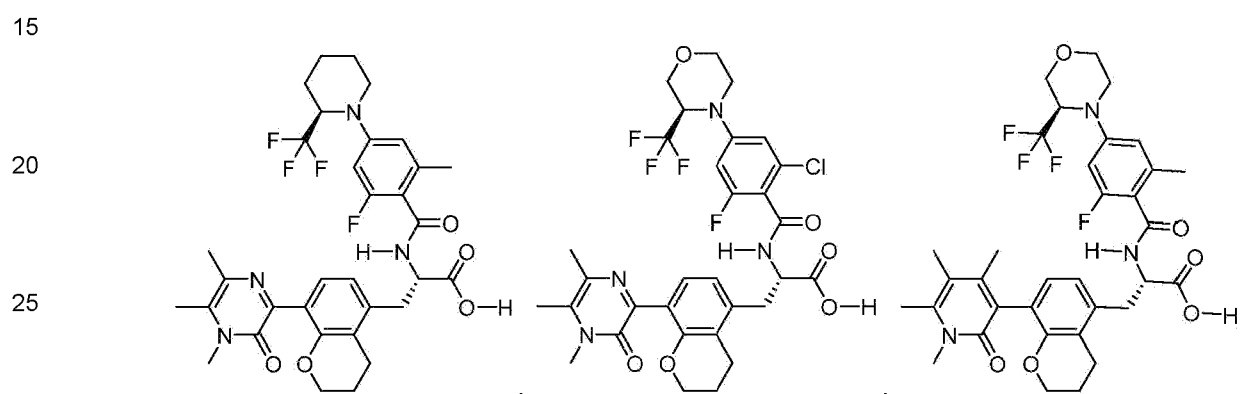
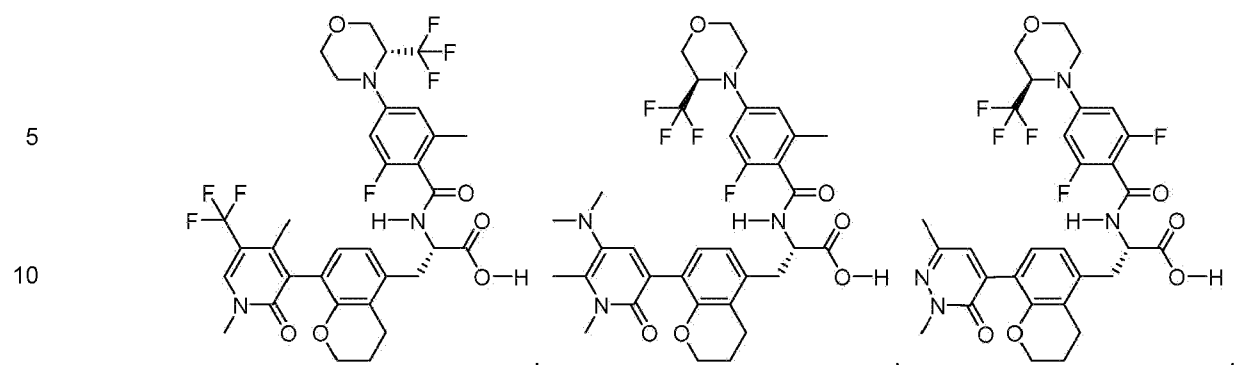
60

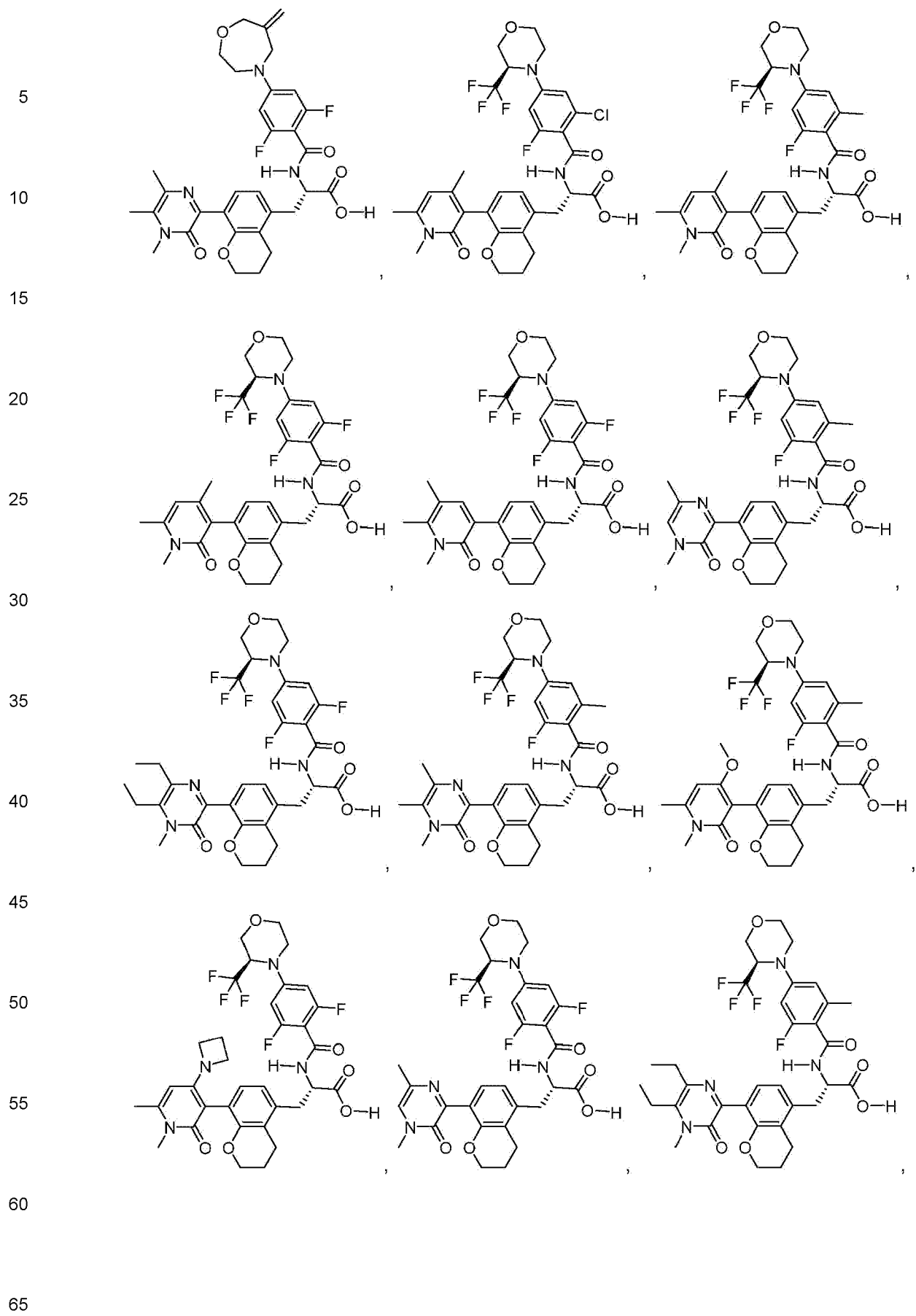
65

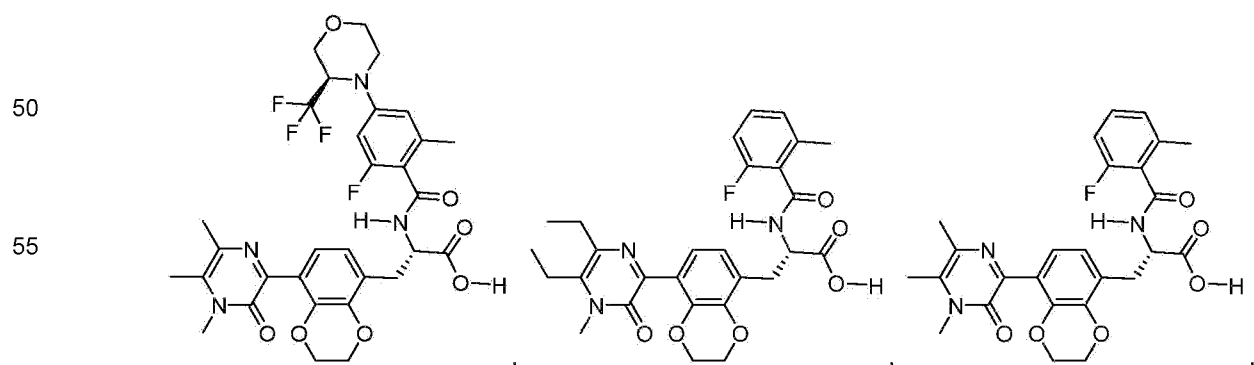
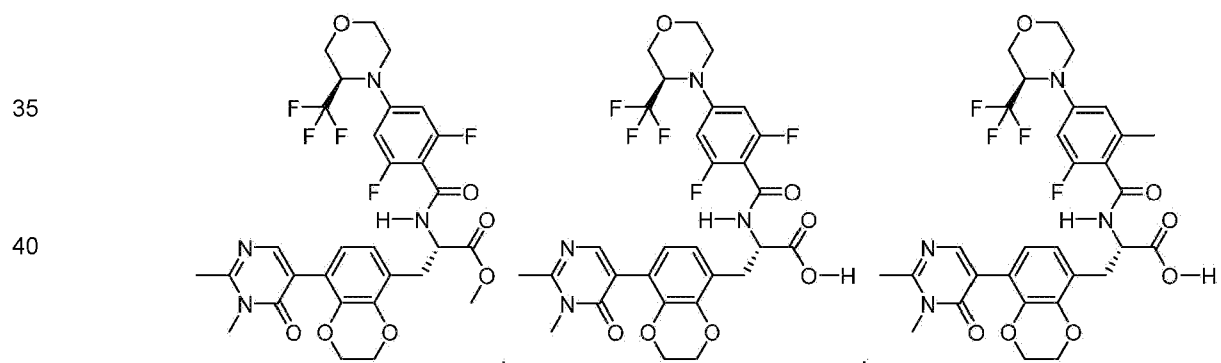
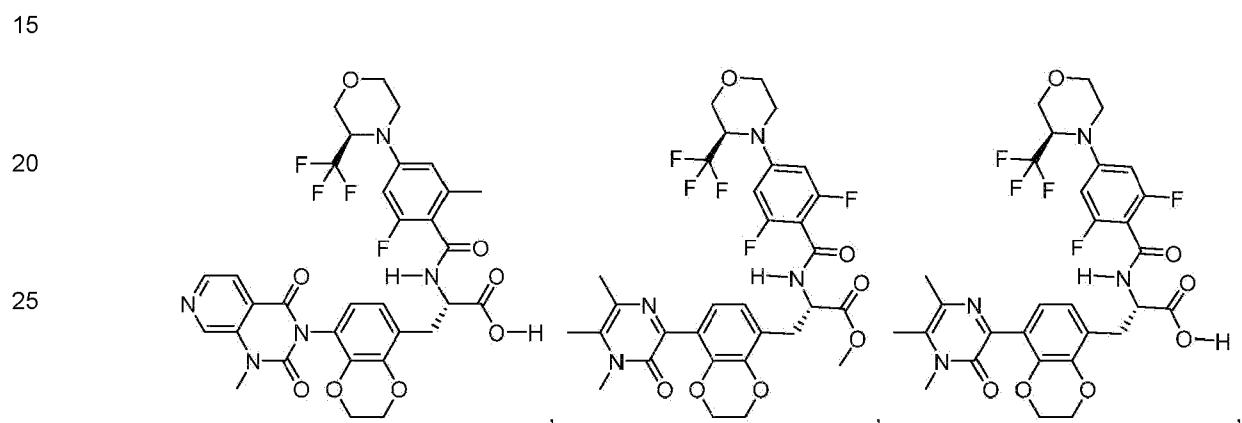
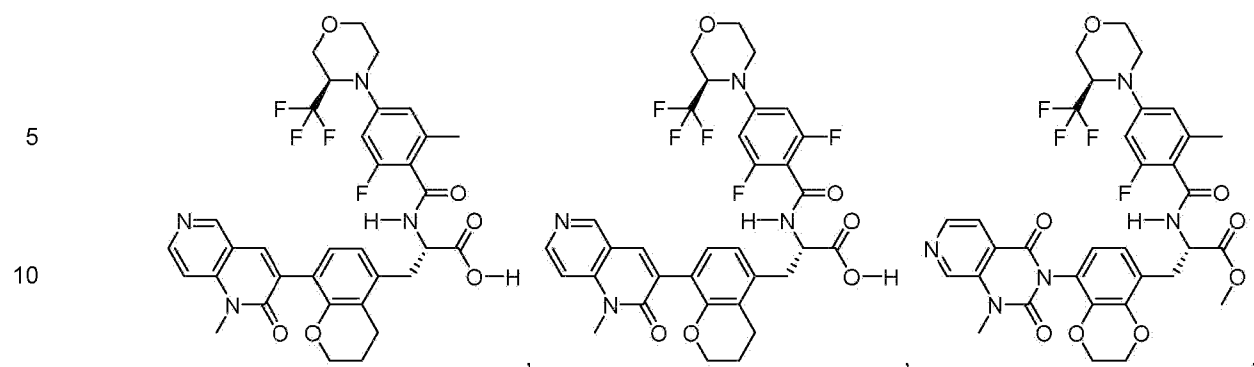


60

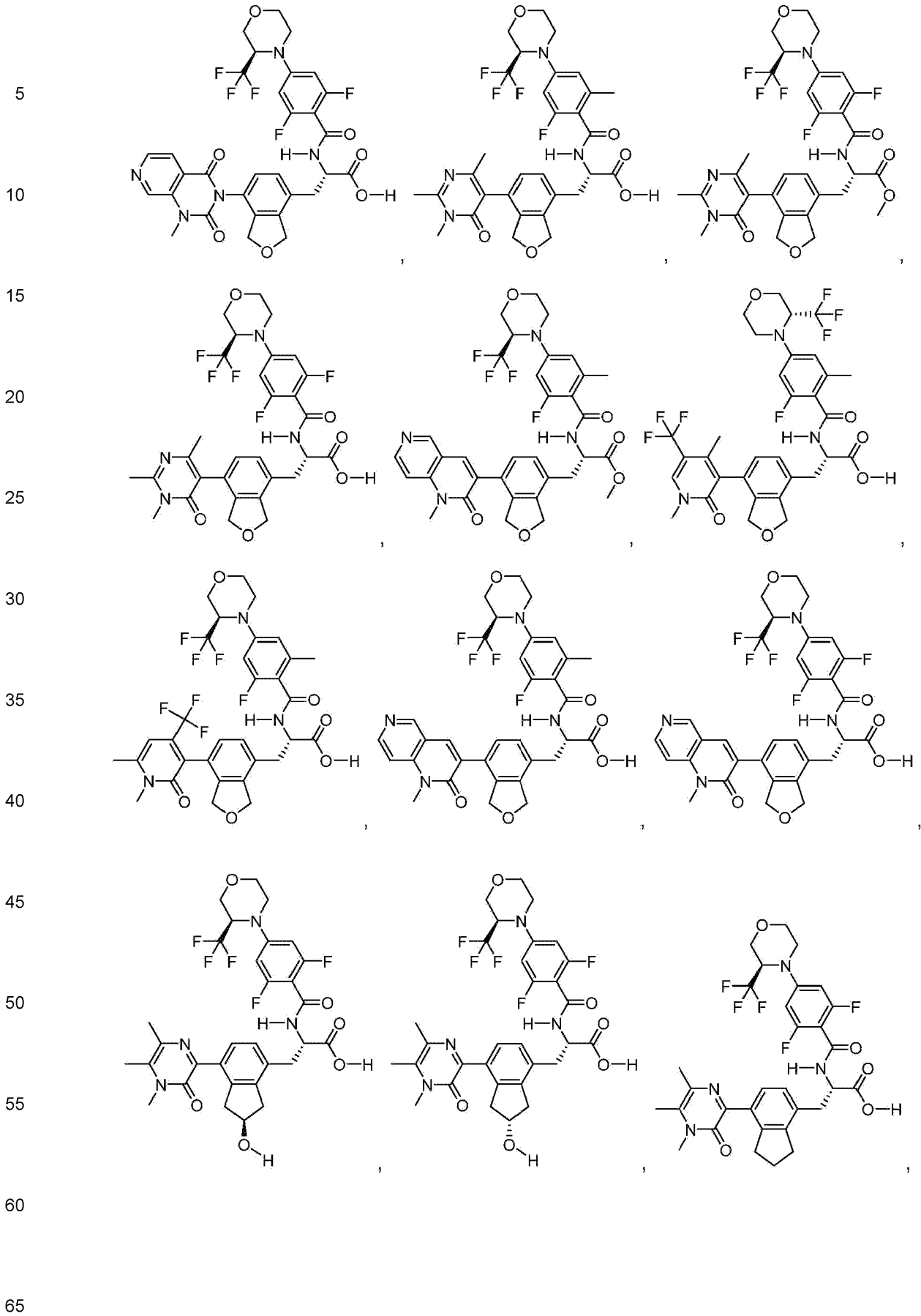
65

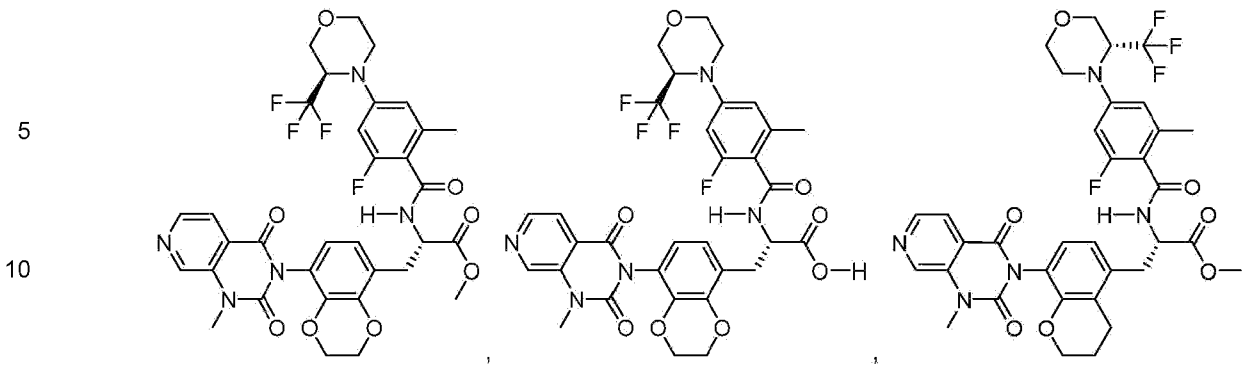




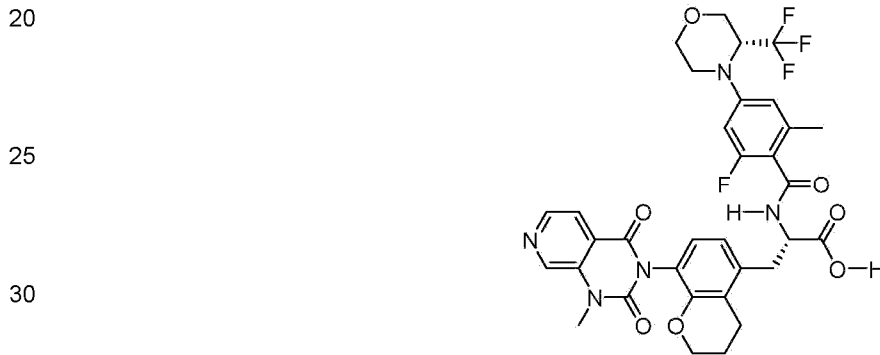


65





y



35 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

40 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

45 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan independientemente de inhibidores de tirosina quinasa JAK, inhibidores del Locus 2 de Progresión Tumoral (TPL2) e inhibidores de IRAK4.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina quinasa JAK y en donde el inhibidor de la tirosina quinasa JAK es filgotinib.

50 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria mediada por la integrina $\alpha 4\beta 7$.