INHIBICIÓN DE INTEGRINA $\alpha_4\beta_7$ HUMANA

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. No. 62/916.062, que se presentó el 16 de octubre de 2019.

CAMPO TÉCNICO

Se describen compuestos nuevos y métodos relacionados que son útiles para la inhibición de la integrina $\alpha_4\beta_7$. Los compuestos y métodos que se describen en la presente se pueden aplicar al desarrollo de medicamentos para el tratamiento de afecciones mediadas por integrinas $\alpha_4\beta_7$, tales como: enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD).

ANTECEDENTES

Las integrinas son receptores heterodiméricos α/β de la superficie celular asociados no covalentemente que se relacionan con numerosos procesos celulares. La expresión diferencial de las integrinas puede regular las propiedades de adherencia de una célula, lo que permite reclutar diferentes poblaciones de leucocitos en órganos específicos en respuesta a diferentes señales inflamatorias. Las integrinas α_4, que incluyen a las $\alpha_4\beta_7$, desempeñan un papel en la migración de los linfocitos a través del tracto gastrointestinal. Las mismas se encuentran expresadas en la mayoría de los leucocitos, incluyendo a los linfocitos B y T, donde median la adherencia celular mediante la unión selectiva a su ligando primario, la molécula de adherencia celular de direccionamiento hacia la mucosa (MAdCAM). Los linfocitos T de memoria que expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$ migran preferentemente al tracto gastrointestinal mediante una firme adherencia a la molécula de adherencia celular 1 de direccionamiento hacia la mucosa del endotelio vascular (MAdCAM-1).

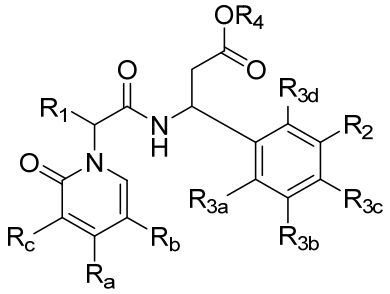
Para el tratamiento de diversas enfermedades se han utilizado inhibidores de interacciones específicas de integrina-ligando. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que muestran alta afinidad de unión por $\alpha_4\beta_7$ han mostrado beneficios terapéuticos en enfermedades gastrointestinales autoinflamatorias/autoinmunes, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Sin embargo, estas terapias también tienen ciertas propiedades no deseables para el paciente. Un inhibidor de integrinas de anticuerpos monoclonales $\alpha_4\beta_7$ se administra por

administración parenteral, tiene una vida media larga con incapacidad de modificar rápidamente las exposiciones y una actividad reducida debido a la formación de anticuerpos anti-fármaco. Las terapias con anticuerpos monoclonales pueden ser difíciles de elaborar en comparación con las terapias de moléculas pequeñas. Además, algunas terapias que inhiben $\alpha_4\beta_7$ también han interferido con las interacciones ligando-integrina $\alpha_4\beta_1$, para dar como resultado unos efectos secundarios peligrosos para el paciente. En pacientes inmunodeprimidos, la actividad de la integrina $\alpha_4\beta_1$ está relacionada con la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una infección cerebral progresiva y potencialmente mortal.

Sigue existiendo la necesidad médica de disponer de un inhibidor de integrinas $\alpha_4\beta_7$ oral que sea eficaz y seguro; y que sería una adición importante al arsenal terapéutico para aquellas condiciones mediadas por la integrina $\alpha_4\beta_7$, como por ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la colitis ulcerosa (UC) y la Enfermedad de Crohn (CD).

SUMARIO

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I):



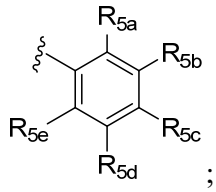
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, - OCF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alcoxi sustituido o no sustituido, -CH_2CF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_2 es  ;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo sustituido o no sustituido, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

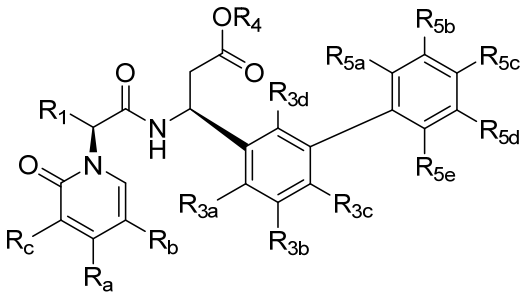
En algunos aspectos de la invención, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto donde uno y sólo uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_1 es (C_1-C_6) alquilo (por ejemplo, isobutilo); R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_4)-alquilo (por ejemplo, metilo), haluro (por ejemplo, F o Cl), CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$, con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H; y R_4 es H.

En algunos ejemplos, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto donde uno y sólo uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y son en forma

independiente entre sí (C_1-C_6)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo) o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido; R_1 es (C_1-C_6) alquilo no sustituido (por ejemplo, isobutilo); R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), haluro (por ejemplo, F o Cl), CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$, con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H; R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, hidroxilo, (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), (C_1-C_4)-alcoxi (por ejemplo, metoxi); R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, haluro (por ejemplo, F, o Cl), (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), e hidroxilo; y R_4 es H. En algunos ejemplos, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y/o Fórmula (Ib) puede ser un compuesto donde uno y sólo uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y son en forma independiente en cada caso metilo no sustituido o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido; R_1 es isobutilo; R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo), haluro (por ejemplo, F o Cl), CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; y R_4 es H. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y/o Fórmula (Ib) puede ser un compuesto donde R_1 es isobutilo; R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo), haluro (por ejemplo, F o Cl), CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_4 es H; y R_{5a}, y R_{5e} son en cada caso (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo). Un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto donde uno y sólo uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y son en forma independiente en cada caso metilo no sustituido o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con haluro (por ejemplo, F); R_1 es isobutilo; R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo), haluro (por ejemplo, F o Cl), CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son en cada caso (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo), y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en H, CN, haluro (por ejemplo, F, Cl), CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un método para tratar enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes, como por ejemplo la enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa;

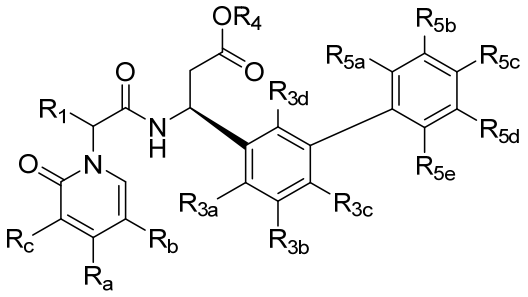
que comprende el paso de: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz para uso terapéutico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, y R_4 en la Fórmula (Ia) en forma independiente entre sí son como se definen precedentemente para la Fórmula (I).



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, y R_4 en la Fórmula (Ia) en forma independiente entre sí son como se definen precedentemente para la Fórmula (I).

En la presente también se proveen métodos para preparar y aislar los compuestos de fórmula (I), Fórmula (Ia) y/o Fórmula (Ib).

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una tabla (Tabla 1) que resume los datos de inhibición *in vitro* de la integrina $\alpha_4\beta_7$ por los compuestos que se dan como ejemplos (es decir, datos que se obtuvieron del ensayo de polarización de fluorescencia del Ejemplo 5 y del ensayo de unión a ligando del Ejemplo 6).

La Figura 2 es una tabla (Tabla 2) que provee ejemplos adicionales de compuestos.

La Figura 3 es una tabla (Tabla 5) que resume los datos de inhibición *in vitro* de la integrina $\alpha_4\beta_7$ por los compuestos que se dan como ejemplos (es decir, datos que se obtuvieron del ensayo de polarización de fluorescencia del Ejemplo 5 y el ensayo de unión a ligando del Ejemplo 6).

La Figura 4 es una tabla (Tabla 6) que resume los datos de inhibición *in vitro* de la integrina $\alpha_4\beta_7$ por los compuestos que se dan como ejemplos (es decir, datos que se obtuvieron del ensayo de polarización de fluorescencia del Ejemplo 5 y el ensayo de unión a ligando del Ejemplo 6).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En ciertas formas de realización, la invención se refiere a compuestos que antagonizan una integrina $\alpha_4\beta_7$. Los compuestos serán útiles para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de la integrina $\alpha_4\beta_7$ (por ejemplo, enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC)).

DEFINICIONES

Para mayor conveniencia, antes de continuar con la divulgación de la presente invención, aquí se reúnen algunos términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones se deben considerar a la luz de la divulgación y según las interpreta un especialista en el arte. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comprendido por el especialista en el arte.

Para que se pueda comprender la presente invención con más facilidad, luego de eso y en toda la descripción se definirán algunos términos y frases.

El artículo "un" y "una" se usan en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” puede significar un elemento o más de un elemento.

La expresión “y/o”, según se usa en la descripción y en las reivindicaciones de la presente, se debe interpretar en el sentido de “cualquiera o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que en algunos casos están presentes conjuntamente y en otros casos están separados. Los múltiples elementos enumerados con “y/o” se deberán considerar de la misma manera, es decir, “uno o más” de los elementos así unidos. Opcionalmente, puede haber otros elementos presentes distintos de los elementos identificados específicamente por el término “y/o”, ya sea si están relacionados o no con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, a modo de

ejemplo no taxativo, la referencia a “A y/o B”, cuando se utiliza con un lenguaje abierto, tal como “que comprende”, se refiere, en una forma de realización, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra forma de realización, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra forma de realización, a ambos A y B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

Según se usa en la descripción y en las reivindicaciones de la presente, “o” se deberá interpretar con el mismo significado de “y/o” definido anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan componentes en una lista, “o” o “y/o” se interpretarán en un sentido inclusivo, es decir, la inclusión de por lo menos uno, pero que también incluye más de uno, de una cantidad o lista de elementos, y, opcionalmente, componentes no enumerados adicionales. Sólo los términos que indican claramente lo contrario, tal como “solo uno entre” o “exactamente uno entre”, o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en” se refiere a la inclusión de exactamente un elemento de una cantidad o una lista de elementos. En general, el término “o”, según se usa en la presente, solo se interpretará como una indicación de alternativas excluyentes (es decir, “uno o el otro pero no ambos”) cuando es precedido por términos de exclusividad, tales como “ya sea”, “uno entre”, “sólo uno entre” o “exactamente uno entre”. “Que consiste esencialmente en”, cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado común, según se usa en el campo de la ley de patentes.

Según se usa en la descripción y en las reivindicaciones de la presente, la frase “por lo menos uno”, con referencia a una lista de uno o más elementos, se interpretará como por lo menos un elemento seleccionado entre cualesquiera uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero no incluye necesariamente por lo menos uno entre todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de los elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que opcionalmente pueda haber elementos distintos de los elementos identificados específicamente en la lista de elementos a los cuales se refiere la frase “por lo menos uno”, ya sea si están relacionados o no con tales elementos identificados específicamente. Por consiguiente, a modo de ejemplo enunciativo no taxativo, “por lo menos uno entre A y B” (o, de manera equivalente, “por lo menos uno entre A o B” o, de manera equivalente “por lo menos uno entre A y/o B”) se refieren, en una forma de realización, a por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, A, sin la presencia de B (y que opcionalmente incluye elementos distintos de B); en otra forma de realización, a por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, B, sin la presencia de A (y que opcionalmente incluye elementos distintos de A); en aún otra forma de realización, a por lo menos uno, que

opcionalmente incluye más de uno, A, y por lo menos uno, que opcionalmente incluye más de uno, B (y que opcionalmente incluye otros elementos); etc.

También se comprenderá que, a menos que claramente se indique lo contrario, en cualquiera de los métodos reivindicados en la presente que incluyen más de un paso o acción, el orden de los pasos o las acciones del método no se limita necesariamente al orden en que se indican dichos pasos o acciones del método.

En las reivindicaciones, así como en la descripción precedente, todas las frases de transición, tales como “que comprende”, “que incluye”, “que lleva”, “que tiene”, “que contiene”, “que involucra”, “que alberga”, “compuesto por” y semejantes, se considerarán abiertas, es decir, significan que incluye pero en un sentido enunciativo no taxativo. Solamente las frases de transición “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, según se describe en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los EEUU [*United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures*], Sección 2111.03.

Algunos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos dichos compuestos, incluyendo los isómeros cis y trans, los enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como comprendidos dentro del alcance de la invención. Puede haber uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, como por ejemplo un grupo alquilo. Se considera que todos dichos isómeros, así como las mezclas de los mismos, están incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante una síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diasteroméricа que se obtuvo como resultado y el grupo auxiliar es clivado para proveer los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman las sales diasteroméricas con un ácido o una base ópticamente activa apropiada, seguido por resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en el arte, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros.

Las estructuras que se representan en la presente también pretenden incluir compuestos que solamente difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos mediante el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C- o ^{14}C, se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "α4β7", "a4B7", "a4b7", "alpha-4 beta-7" y "alpha 4 beta 7" y otros similares se refieren a $\alpha_4\beta_7$.

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente, significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo un relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un solvente o un material encapsulante, relacionado con la traslación o el transporte del compuesto objeto desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano, o a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no debe ser perjudicial para el paciente, y debe ser sustancialmente no pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas. En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención no son pirogénicas, es decir, no deben inducir aumentos de temperatura significativos cuando se administran a un paciente.

El término “sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas, relativamente no tóxicas, del o los compuestos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por

separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfatos, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y otros semejantes. (Véase, por ejemplo, Berge y colaboradores, (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci*. 66: 1-19).

En otros casos, los compuestos que son de utilidad en los métodos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por ende, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En estos casos, el término “sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas, relativamente no tóxicas, del o los compuestos. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o mediante reacción por separado del compuesto purificado en su forma ácida libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalino-térreas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas de utilidad para la formación de sales de adición básica incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y semejantes (véase, por ejemplo, Berge y colaboradores, citado anteriormente).

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” (o “cantidad eficaz”) de un compuesto con respecto a su uso en un tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una condición o retarda el inicio de las condiciones de enfermedad de acuerdo con los estándares clínicamente aceptables para el trastorno o la condición a tratar o el propósito cosmético, por ejemplo, con un riesgo razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término tratamiento “profiláctico o terapéutico” es reconocido en el arte e incluye la administración al huésped de uno o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición indeseada (por ejemplo, una enfermedad u otro estado indeseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la condición indeseada), en tanto si se administra después de la

manifestación de la condición indeseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, pretende disminuir, mejorar o estabilizar la condición indeseada existente o efectos secundarios de la misma).

El término “paciente” se refiere a un mamífero que necesita un tratamiento particular. En determinadas formas de realización, el paciente es un primate, canino, felino o equino. En determinadas formas de realización, el paciente es un ser humano.

Una cadena alifática comprende las clases de alquilo, alquenilo y alquinilo que se definen más adelante. Una cadena alifática lineal está limitada a unidades de cadenas de carbono no ramificadas. Según se usa en la presente, el término “grupo alifático” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico e incluye grupos alifáticos saturados e insaturados, como por ejemplo un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo.

Un “alquilo” se refiere a una unidad de una cadena de carbonos cíclica o acíclica completamente saturada, ramificada o no ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado o hasta 30 átomos de carbono si no hay ninguna especificación. Por ejemplo, un alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono se refiere a unidades tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y aquellas unidades que son isómeros de posición de estas unidades. Un alquilo de entre 10 y 30 átomos de carbono incluye decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosilo y tetracosilo. En determinadas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada comprende 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C_1-C_{30} para las cadenas lineales, C_3-C_{30} para cadenas ramificadas) y más preferiblemente 20 o menos. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Tal como se usan en la presente, tanto "Me" como -CH_3 se refieren a metilo.

Según se usa en la presente, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo que comprende el número especificado de carbonos, por ejemplo entre 2 y 12 átomos de carbono, que contiene dos puntos de unión al resto del compuesto en su cadena de carbonos más larga. Los ejemplos no taxativos de grupos alquileno incluyen metileno -(CH_2)-, etileno -(CH_2CH_2)-, n-propileno -($CH_2CH_2CH_2$)-, isopropileno -($CH_2CH(CH_3)$)- y otros semejantes. Los grupos alquileno pueden ser unidades carbonadas cíclicas o acíclicas, ramificadas o no ramificadas, y pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes.

Un "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos mono o bicíclicos o con puentes o espirocíclicos, o policíclicos saturados, cada uno de los cuales tiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura en forma de anillo, y más preferiblemente tienen 3-6 carbonos en la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

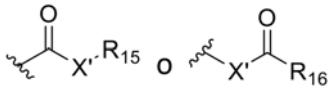
A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, un "alquilo inferior", según se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente, pero que tiene entre uno y diez carbonos, más preferiblemente entre uno y seis átomos de carbono en la estructura de su esqueleto, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Asimismo, un "alquenilo inferior" y un "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. En toda la solicitud, los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En determinadas formas de realización, un sustituyente indicado en la presente como alquilo es un alquilo inferior.

El término "arilo", según se usa en la presente, incluye grupos aromáticos en anillo simple de 3 a 12 miembros, sustituidos o no sustituidos, en donde cada átomo del anillo es carbono (es decir, un arilo carbocíclico) o donde uno o más átomos son heteroátomos (es decir, heteroarilo). Preferiblemente, los grupos arilo incluyen anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 6 a 10 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas en anillo policíclicos que contienen dos o más anillos cíclicos en los cuales hay dos o más carbonos en común entre dos anillos adjuntos, en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y otros semejantes. Los grupos heteroarilo incluyen estructuras en anillo aromáticas, sustituidas o no sustituidas, de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras en anillo incluyen entre uno y cuatro heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y otros semejantes. Un arilo y un heteroarilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos.

El término "halo", "haluro" o "halógeno", según se usa en la presente, se refiere a un halógeno e incluye, por ejemplo, y en un sentido enunciativo no taxativo, flúor, cloro, bromo, iodo y otros semejantes, en ambas formas radioactivas y no radioactivas. En una forma de realización preferida, el halo se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

Los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” se refieren a estructuras en anillo aromáticas, sustituidas o no sustituidas, de 3 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 12 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras en anillo incluyen entre uno y cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y otros semejantes. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con los sustituyentes descritos precedentemente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, sulfamoílo, sulfinilo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad aromático o heteroaromática, $-CF_3$, -CN y otros semejantes.

El término “carbonilo” es reconocido en el arte e incluye aquellas unidades que se pueden representar mediante la fórmula:



en donde X’ es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R_{15} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R_{10}$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R_{16} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R_{10}$, donde m y R_{10} son como se definieron precedentemente. Cuando X’ es un oxígeno y R_{15} o R_{16} no son hidrógeno, la fórmula representa un “éster”. Cuando X es oxígeno y R_{15} es como se definió previamente, el grupo se denomina grupo carboxilo en la presente, y en particular cuando R_{15} es Hidrógeno, la fórmula representa un “ácido carboxílico”. Cuando X es oxígeno y R_{16} es Hidrógeno, la fórmula representa un “formiato”. Por otro lado, cuando X es un enlace y R no es Hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “cetona”. Cuando X es un enlace y R_{15} es Hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo “aldehído”.

Según se usa en la presente, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, a aquellos que se describieron antes en la presente, y que por ejemplo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilaquilo, halógeno, OH, OMe, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, CF_3, $C(H)_2CF_3$, SF_5, $CHFCH_2$amina, CH_2amina y CN. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y pueden ser iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. A los efectos de esta invención, los heteroátomos, tal como nitrógeno, pueden contener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos que se describen en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. No se pretende limitar esta invención en modo alguno por los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. Se comprenderá que los términos "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulte en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra una transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

Según se usa en la presente, el término "nitro" significa $-NO_2$; el término "halógeno" indica -F, -Cl, -Br o -I; el término "hidroxilo" significa –OH; y el término "ciano" significa -CN.

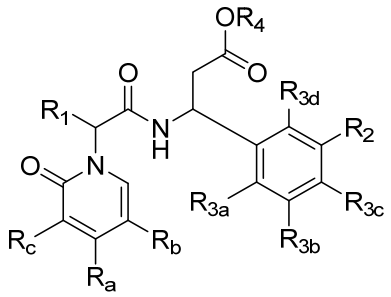
Según se usa en la presente, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, se considera independiente de su definición para otra parte de la misma estructura.

Tal como se los usa en el presente documento, el término "profármaco" abarca a los compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos. Un método común para hacer un profármaco es incluir determinadas unidades que en condiciones fisiológicas se hidrolizan para revelar la molécula que se desea. En otras formas de realización, el profármaco es convertido por una actividad enzimática del animal huésped.

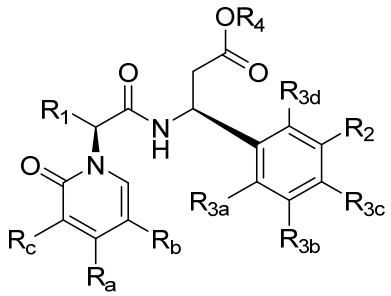
Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Edición, 1986-87, cubierta interior

COMPUESTOS DE EJEMPLO

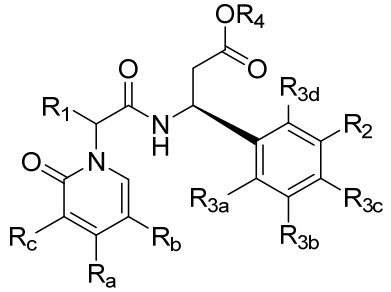
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

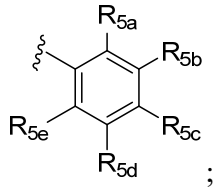
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, - OCF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alcoxi sustituido o no sustituido, -CH_2CF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo sustituido o no sustituido, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es Me; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o

R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_1-C_5)-alquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es Me; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es haluro; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es H; R_b, es –(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es $CH(F)_2$; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_1-C_5)-alquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es H; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es haluro; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_1-C_5)-alquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o

no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_1-C_5)-alquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es CF_3; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b, es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es haluro; R_{3c} es H; R_{3d} es H; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en

forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es haluro; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

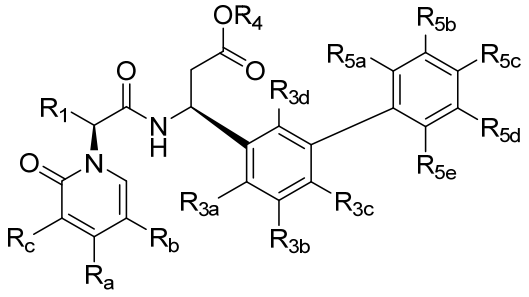
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es CF_3; R_{3c} es H; R_{3d} es haluro; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde: R_a es CF_3; R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; R_c es H; R_1 es (C_1-C_6)-alquilo; R_{3a} es haluro; R_{3b} es (C_1-C_5)-alquilo; R_{3c} es H; R_{3d} es haluro; R_4 es H; R_{5a}, y R_{5e} son (C_1-C_5)-alquilo; y R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

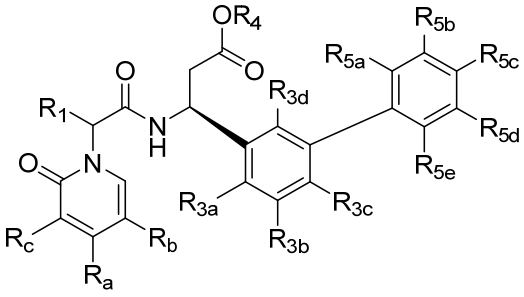
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia) puede ser un compuesto donde R_{5a}, es haluro o (C_1-C_5)-alquilo; R_{5b} es H, haluro o (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido; R_{5c} es H, haluro, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido; y R_{5d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y R5e es haluro o o (C_1-C_5)-alquilo.

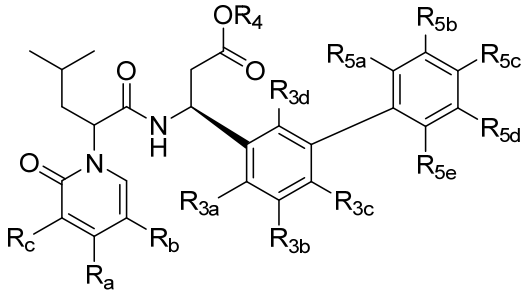
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) y/o Fórmula (Id):



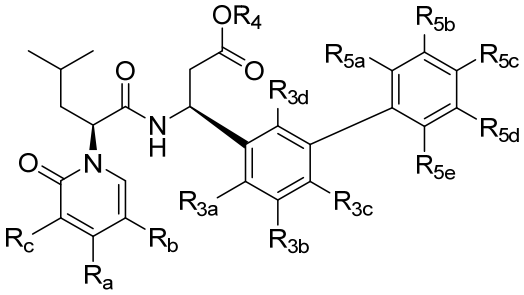
(Ia)



(Ib)



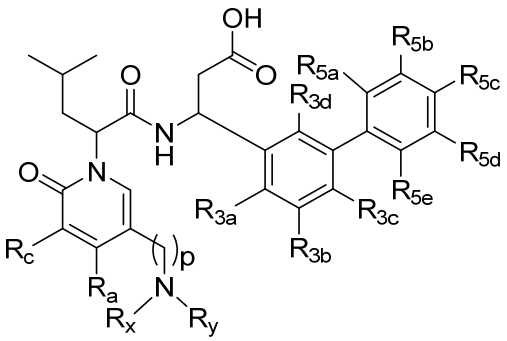
(Ic)



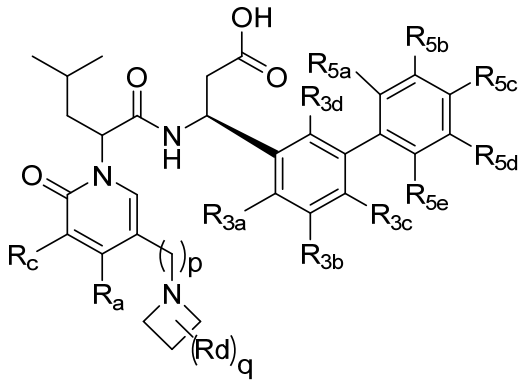
(Id)

donde R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, y R_4 en la Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) y Fórmula (Id) en forma independiente entre sí son como se definen precedentemente para la Fórmula (I).

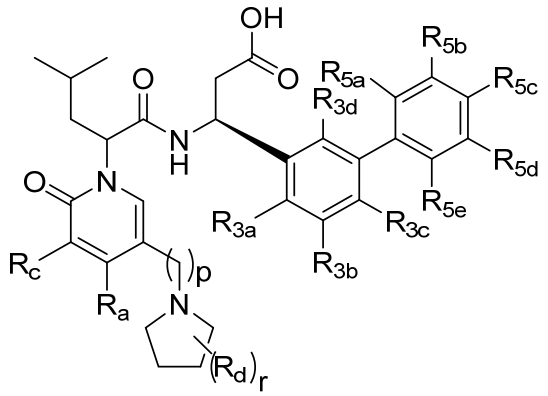
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (II), incluyendo compuestos de fórmula (IIa), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIc):



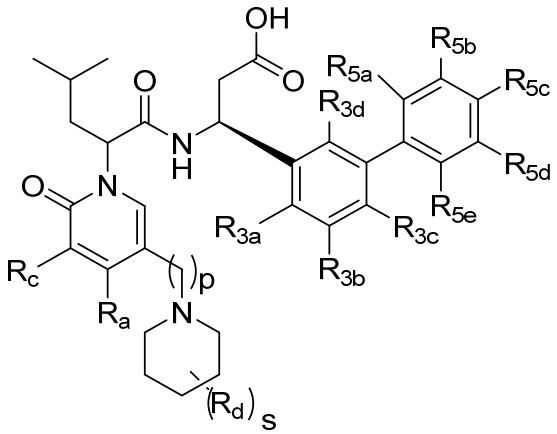
(II)



(IIa)



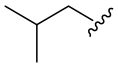
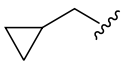
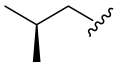
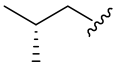
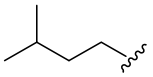
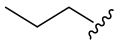
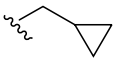
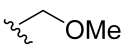
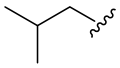
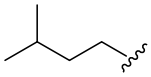
(IIb)



(IIc),

donde R_a, R_c, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, y R_{5e}, son como se describe en la Fórmula (I); p es 1, 2, o 3; q es 0, 1, 2 o 3; r es 0, 1, 2, 3 o 4; s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y cada R_d se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, (C_1-C_5)-alquilo, (C_1-C_4)-alcoxi, -CF_3, -$C(H)F_2$, -OCF_3, y -CN. En algunas formas de realización, al menos una instancia de R_d es F o Cl. En algunas formas de realización, al menos una instancia de R_d es metilo. En algunas formas de

realización, al menos una instancia de R_d es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos de fórmula (IIa) mencionados precedentemente, donde q es 1. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos de fórmula (IIb) mencionados precedentemente, donde r es 1. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos de fórmula (IIc) mencionados precedentemente, donde s es 1.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, R_1 es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, sec-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, R_1 es  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_1 es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, R_1 es  . En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_1 es  . En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_1 es  .

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es H; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{3a} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es -(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es -(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3a} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es $-CH_2OMe$. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3a} es F.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es H; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{3b} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es -(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es -(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3b} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es $-CH_2OMe$. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} se

selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y CF_3. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} es metilo. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en haluro, (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, y CF_3. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} es metilo. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} es F. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} es Cl. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3b} es CF_3.

En algunas formas de realización, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H. Por ejemplo, R_{3a} y R_{3b} pueden seleccionarse en forma independiente entre el grupo que consiste en H, metilo, Cl, F, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H. En ciertas formas de realización, R_{3a} es haluro y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3a} es F y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3a} es F y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3a} es F y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3a} es F y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, ciclopropilo y CF_3.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, metoxi, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con

cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{3c} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es -(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es -(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe.

En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3c} es H; R_{3a} es haluro; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que

consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, ciclopropilo y CF_3.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, metoxi, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es F. En algunas formas de realización, R_{3d} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es -(C_1-C_4)-alcoxi

sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es -(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, -(C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es -OCF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{3d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe.

En algunas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son iguales. En algunas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son ambos H. En algunas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son diferentes. En algunas formas de realización, R_{3c} es H y R_{3d} es H o haluro. En algunas formas de realización, R_{3c} es H y R_{3d} es F.

En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_{3a} es haluro; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} y R_{3d} son ambos H; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, ciclopropilo y CF_3.

En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{3c} es H; R_{3d} es F; R_{3a} es haluro; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3d} es F; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4)-alquileno sustituido opcionalmente con uno o más haluros y (C_3-C_6)-cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3d} es F; R_{3a} es F; y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3d} es F; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, y CF_3. En ciertas formas de realización, R_{3c} es H; R_{3d} es F; R_{3a} es F; R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, ciclopropilo y CF_3..

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_4 es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_4 es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_4 es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_4 es metilo, etilo, n-propilo, o i-propilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_4 es metilo o etilo.

En algunas formas de realización, R_{5a} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con uno o más halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5a} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En ciertas formas de realización, R_{5a} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5a} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5a} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, (C_3-C_6)-cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados

precedentemente, donde R_{5a} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, R_{5a} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi es $-CH_2OMe$. En algunas formas de realización, R_{5a} es CH_2OH.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5b} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En ciertas formas de realización, R_{5a} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5b} es $(C_3\text{-}C_6)$-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5b} es $(C_3\text{-}C_6)$-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los

compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi es $-CH_2OMe$. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{5b} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5c} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En ciertas formas de realización, R_{5c} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5c} es $(C_3\text{-}C_6)$-cicloalquilo sustituido. En ciertas formas de realización, R_{5c} es ciclopropilo. En algunas formas de realización, R_{5c} es $(C_3\text{-}C_6)$-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $(C_1\text{-}C_4)$-alquilen-$(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los

compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{5c} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5d} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En ciertas formas de realización, R_{5d} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es -OCF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En

ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{5d} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con un halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5e} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En ciertas formas de realización, R_{5e} es metilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5e} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5e} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es $-CH_2OMe$. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, donde R_{5e} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R_{5b} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es i(C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con uno o más halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5b} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, (C_3-C_6)-cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es -OCF_3. En algunas formas de realización, R_{5b} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En algunas formas de realización, R_{5b} es CH_2OH.

En algunas formas de realización, R_{5c} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es i(C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con uno o más halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5c} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, (C_3-C_6)-cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es -OCF_3. En algunas formas de realización, R_{5c} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En algunas formas de realización, R_{5c} es CH_2OH.

En algunas formas de realización, R_{5d} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con uno o más halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5d} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, (C_3-C_6)-cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es -OCF_3. En algunas formas de realización, R_{5d} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En algunas formas de realización, R_{5d} es CH_2OH.

En algunas formas de realización, R_{5e} es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, el (C_1-C_5)-alquilo sustituido, está sustituido con uno o más halógeno. En algunas formas de realización, el halógeno es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5e} es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo, o t-butilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es haluro. En algunas formas de realización, el haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, R_{5e} es (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, R_{5e} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido. En algunas formas de realización, (C_3-C_6)-cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es hidroxilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es -OCF_3. En algunas formas de realización, R_{5e} es CN. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -CH_2OMe. En algunas formas de realización, R_{5e} es CH_2OH.

En algunas formas de realización, R_{5a} y R_{5e} son idénticos. Por ejemplo, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R_{5a} y R_{5e} son ambos (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo). En algunos ejemplos, R_{5a} y R_{5e} son ambos metilo no sustituido.

En algunas formas de realización, R_{5b} y R_{5d} son idénticos. Por ejemplo, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos hidrógeno.

En algunas formas de realización, R_{5a} y R_{5e} están ambos sustituidos, y R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno. Por ejemplo, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos (iguales o diferentes) (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos (C_1-C_4)-alquilo no sustituido (por ejemplo, metilo) y R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno. En algunos ejemplos, R_{5a} y R_{5e} son ambos metilo no sustituido y R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno. En algunas formas de realización, R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

En algunas formas de realización, R_{5c} es hidrógeno, haluro (por ejemplo, F), (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi), o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

En algunas formas de realización, R_{5a} y R_{5e} son ambos (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno y R_{5c} es hidrógeno, haluro (por ejemplo, F), (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi), o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo). Por ejemplo, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos metilo; R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno; y R_{5c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, haluro (por ejemplo, F), (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, metoxi), y (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo). En algunos ejemplos, R_{5a} y R_{5e} pueden ser ambos metilo; R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno; y R_{5c} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, metoxi, y metilo. En algunos ejemplos, R_{5a}, R_{5c} y R_{5e} son en cada caso metilo; y R_{5b} y R_{5d} son ambos hidrógeno. En algunas formas de realización, R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a, R_b y R_c comprenden una amina cargada. Al menos uno de R_a, R_b y R_c puede ser -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o

no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido.

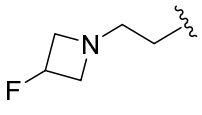
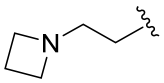
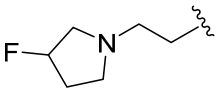
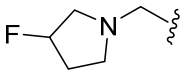
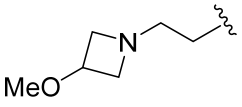
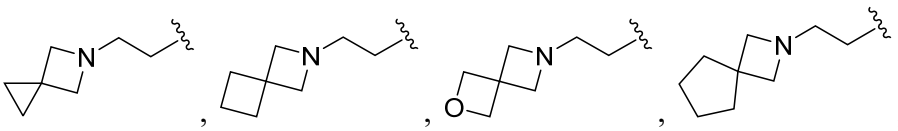
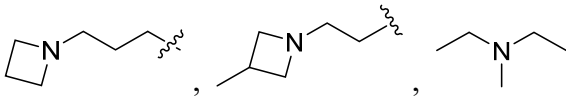
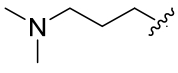
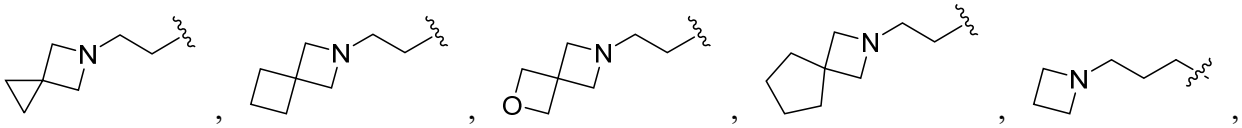
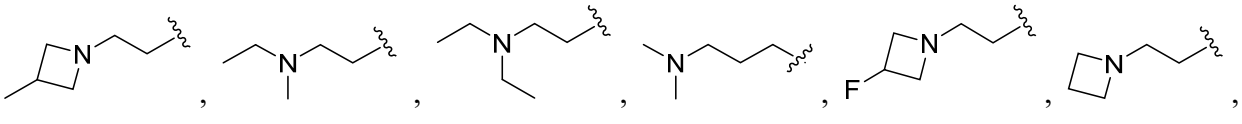
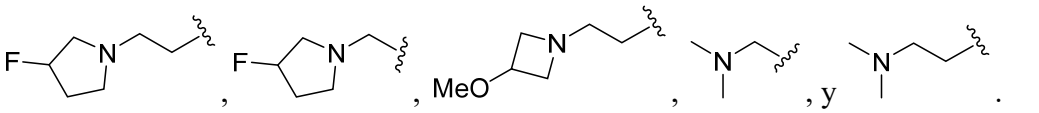
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más haluro (por ejemplo, F, Cl).

En algunas formas de realización, R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, -OCF_3, y al menos uno de R_a, R_b, y R_c es ---(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más haluro (por ejemplo, F, o Cl).

En algunas formas de realización, R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$,

(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, -OCF_3, y al menos uno de R_a, R_b, y R_c es ---(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_6)-alquilo (por ejemplo, metilo); o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más haluro (por ejemplo, F, o Cl).

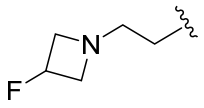
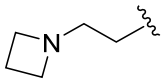
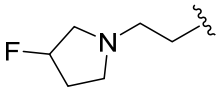
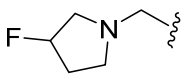
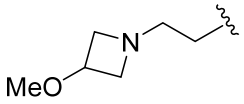
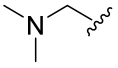
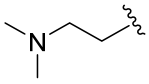
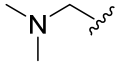
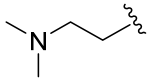
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c se selecciona entre el grupo que consiste en:  ,  , y  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde sólo uno de R_a, R_b y R_c se selecciona entre el grupo que consiste en:  ,  , y  .

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, y -OCF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de

los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, y -OCF_3; y uno de R_b y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es Me. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es haluro. En algunas formas de realización, haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es (C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es -OCF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a es –(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido. En algunas formas de realización, -(C_1-C_5)alquileno de -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) está sustituido con uno o más haluro o -(C_1-C_4)alquilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde —(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) es —(C_1-C_4)alquilen-N-(R_x)(R_y).

En algunas formas de realización, R_a es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido, o -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, donde sustituido significa sustituido con haluro o (C_1-C_4)-

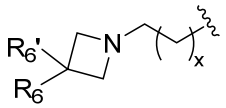
alcoxi. En algunas formas de realización, R_a es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido, o -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, donde sustituido significa sustituido con F o metoxi. En algunas formas de realización, R_a se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R_a es  , o  . En algunas formas de realización, R_a es  , o  . En algunas formas de realización, R_a es CF_3.

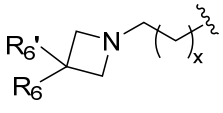
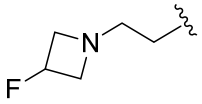
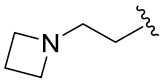
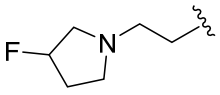
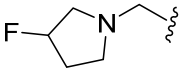
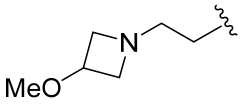
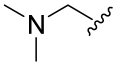
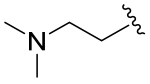
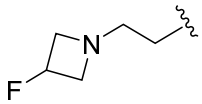
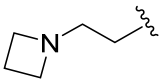
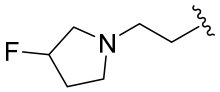
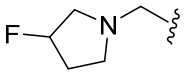
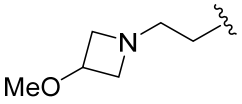
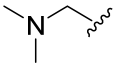
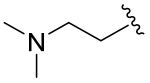
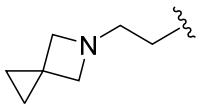
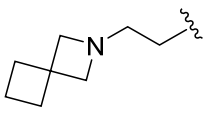
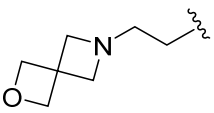
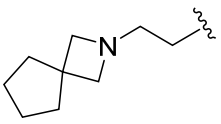
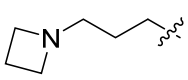
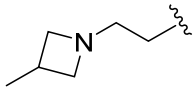
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_a se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, y -OCF_3; y R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; donde R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido.

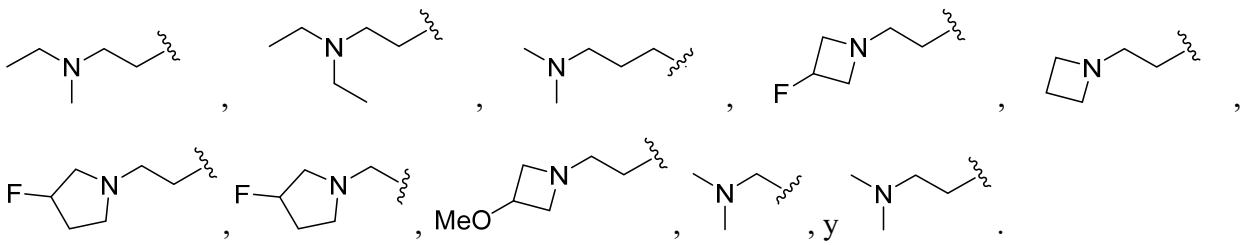
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es Me. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es haluro. En algunas formas de realización, haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es (C_1-C_4)-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alcoxi es metoxi. En algunas formas de

realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b es $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ no sustituido. En algunas formas de realización, $-(C_1\text{-}C_5)$alquileno de $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ está sustituido con uno o más haluro o $-(C_1\text{-}C_4)$alquilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde —$(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ es —$(C_1\text{-}C_4)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$.

En algunas formas de realización, R_b es $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido, o $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ sustituido, donde sustituido significa sustituido con haluro o $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi. En algunas formas de realización, R_b es $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido, o $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ sustituido, donde sustituido significa sustituido con F o metoxi. En algunas formas de realización, R_b es $-(C_1\text{-}C_5)$alquileno-N-$(R_x)(R_y)$ donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F, o Cl). En algunas formas de realización, R_b es $-(C_2\text{-}C_3)$alquileno-N-$(R_x)(R_y)$ donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F, o Cl). En algunas formas de realización, R_b es $-(C_2\text{-}C_3)$alquileno-N-$(R_x)(R_y)$ donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F, o Cl). En algunas formas de realización, R_b es $-(C_2\text{-}C_3)$alquileno-N-$(R_x)(R_y)$ donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F, o Cl). En algunas formas de realización, R_b es $-(C_2\text{-}C_3)$alquileno-N-$(R_x)(R_y)$ donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F, o Cl).

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, R_b es  , donde x es 1 o 2; R_6 es H y R_6' es $(C_1\text{-}$

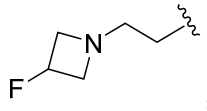
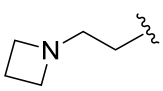
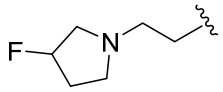
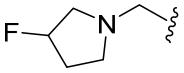
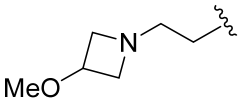
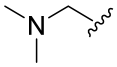
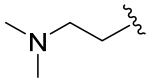
C_4)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más haluro (por ejemplo, CF_3), o R_6 y R_6' juntos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, R_b es  , donde x es 1 o 2; R_6 es H y R_6' es (C_1-C_4)alquilo sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, CF_3), o R_6 y R_6' forman juntos un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido opcionalmente con haluro (es decir, F), (C_1-C_4)alquilo (es decir, metilo), (C_1-C_4)alcoxi (es decir, metoxi), (C_3-C_6)cicloalquilo (es decir, espirociclopropilo) o (C_3-C_6)heterocicloalquilo (es decir, azaespiro[3.3]heptilo). En algunas formas de realización, R_b se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R_b es  , o  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, R_b se selecciona entre el grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R_b es  , o  . En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_b se selecciona entre el grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,



En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es Me. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es haluro. En algunas formas de realización, haluro es Cl o F. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es CF_3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $C(H)F_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $C(F)H_2$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido. En algunas formas de realización, $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $-OCF_3$. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_c es $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ no sustituido. En algunas formas de realización, $-(C_1\text{-}C_5)$alquileno de $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ está sustituido con uno o más haluro o $-(C_1\text{-}C_4)$alquilo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde —$(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ es —$(C_1\text{-}C_4)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$.

En algunas formas de realización, R_c es $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi sustituido, o $-(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$ sustituido, donde sustituido significa sustituido con haluro o $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi. En algunas formas de realización, R_c es $(C_1\text{-}C_5)$-alquilo sustituido, $(C_1\text{-}C_4)$-alcoxi

sustituido, o -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, donde sustituido significa sustituido con F o metoxi.

En algunas formas de realización, R_c se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R_c  , y  .

En algunas formas de realización, al menos uno de R_a, R_b, y R_c es H.

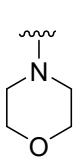
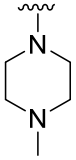
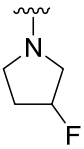
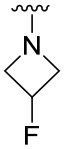
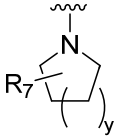
En algunas formas de realización, al menos uno de R_a, R_b, y R_c es una amina cargada; y al menos uno de R_a, R_b, y R_c es H.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es (C_1-C_6)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización (C_1-C_6)-alquilo está sustituido con OMe, CN, o haluro. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -$(CH_2)_2$OMe. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es Me.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es H. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es (C_1-C_6)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos

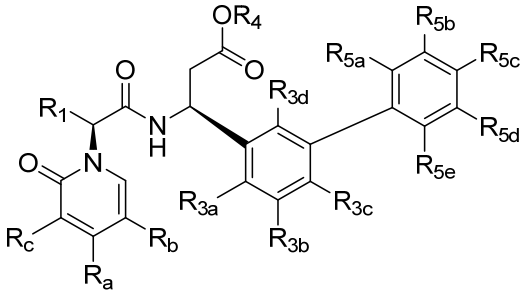
mencionados precedentemente, donde R_y es (C_1-C_4)-alquilo sustituido. En algunas formas de realización, (C_1-C_6)-alquilo está sustituido con OMe, CN, o haluro. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi. En algunas formas de realización, (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi es -$(CH_2)_2$OMe. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_y es Me.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x es Me; y R_y es Me.

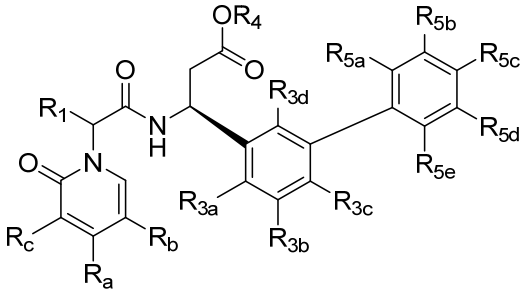
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, el anillo de 4-6 miembros es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros sustituido está sustituido con haluro de (C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, el anillo de 4-6 miembros es un heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 4-6 miembros sustituido está sustituido con haluro de (C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, el anillo de 4-6 miembros se selecciona entre  ,  ,  ,  , y  . En algunas formas de realización, R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman  . En algunas formas de realización, R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido de la fórmula  , donde y es 0, 1 o 2; y R_7 es H, haluro, alcoxi, cicloalquilo espirocíclico de 3-5 miembros, y heterocicloalquilo espirocíclico de 3-5 miembros.

En algunas formas de realización, R_a es (C_1-C_5)-alquilo sustituido opcionalmente con haluro; R_b es -(C_1-C_5)alquileno-N-(R_x)(R_y) donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-5 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros o alcoxi (es decir, metoxi); y R_c es hidrógeno, haluro o (C_1-C_5)-alquilo sustituido opcionalmente con haluro. En algunas formas de realización, R_a es metilo sustituido opcionalmente con haluro; R_b es -(C_2-C_3)alquileno-N-(R_x)(R_y) donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-5 miembros sustituido opcionalmente con uno o más haluros (es decir, F); y R_c es hidrógeno, haluro o metilo sustituido opcionalmente con haluro. En algunas formas de realización, R_a es metilo. o CF_3; R_b es -(C_2-C_3)alquileno-N-(R_x)(R_y) donde cada uno de R_x y R_y es metilo, o donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-5 miembros sustituido opcionalmente con uno o más F o metoxi; y R_c es hidrógeno, F, CH_2F, CHF_2, CF_3.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

donde

R_1, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, R_a, R_b, y R_c son como se definen precedentemente para la Fórmula (I);

R_4 es H; y

al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N(R_x)(R_y);

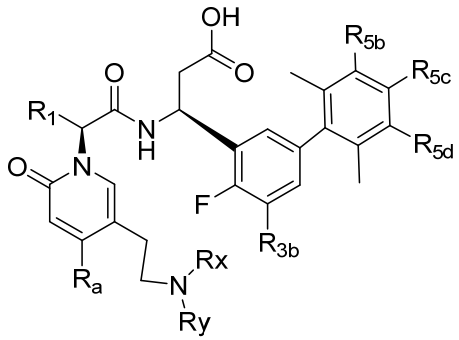
R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y metilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros; y

R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en metilo y F.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos ilustrados en la Figura 1. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos ilustrados en la Figura 2. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos ilustrados en la Figura 3. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos ilustrados en la Figura 4.

En algunas formas de realización, un compuesto es un compuesto de Fórmula (I) que no es un compuesto ilustrado en la Figura 1. En algunas formas de realización, un compuesto es un compuesto de Fórmula (I) que no es un compuesto ilustrado en la Figura 2. En algunas formas de realización, un compuesto es un compuesto de Fórmula (I) que no es un compuesto ilustrado en la Figura 3. En algunas formas de realización, un compuesto es un compuesto de Fórmula (I) que no es un compuesto ilustrado en la Figura 4. En algunas formas de realización, un compuesto es un compuesto de Fórmula (I) que no es un compuesto ilustrado en la Figura 2, Figura 3 o Figura 4.

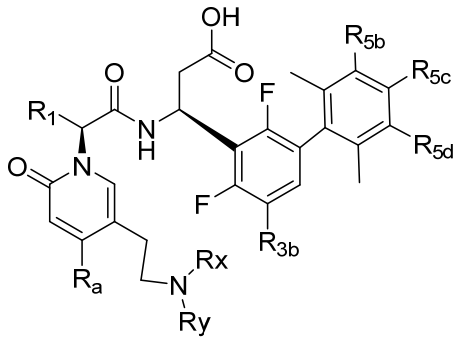
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (IIIa):



(IIIa),

donde R_1, R_a, R_x, R_y, R_{3b}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, son como se definen precedentemente para la Fórmula (I).

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (IVa):



(IVa),

donde R_1, R_a, R_x, R_y, R_{3b}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, son como se definen precedentemente para la Fórmula (I).

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

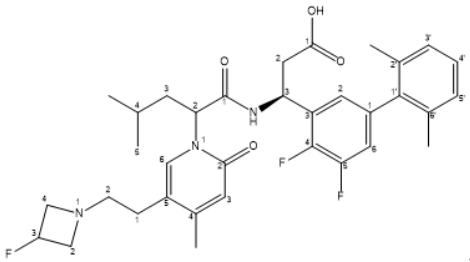
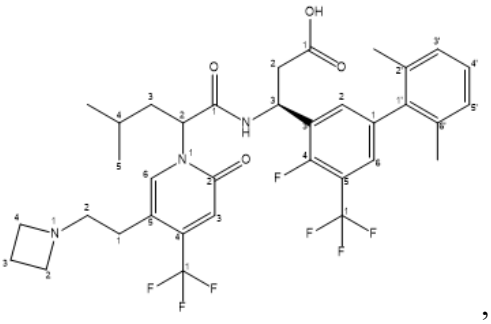
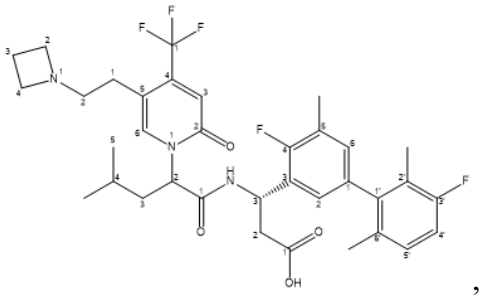
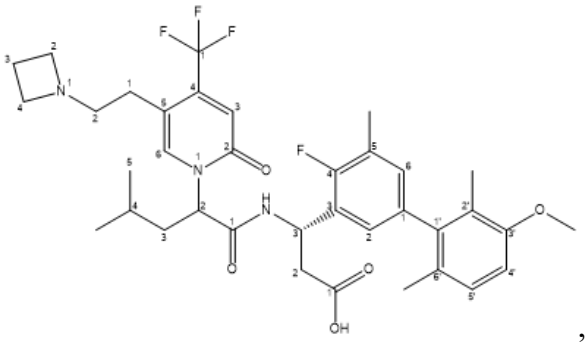
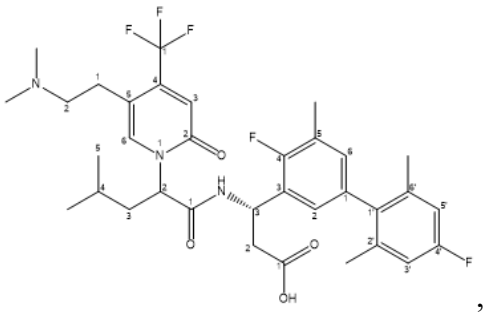
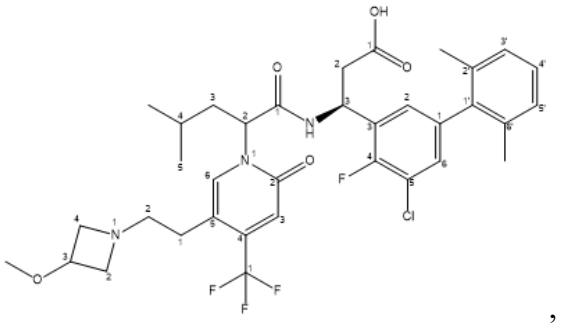
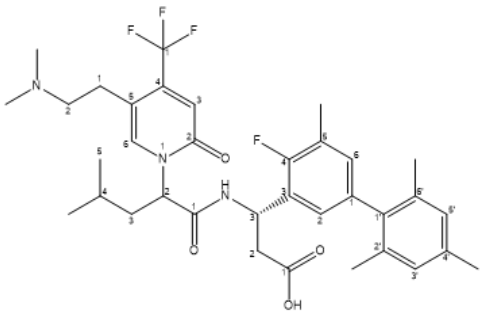
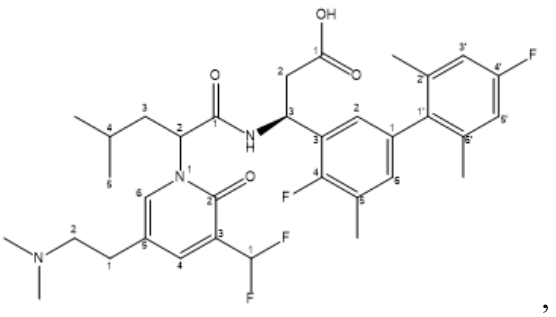
ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico;

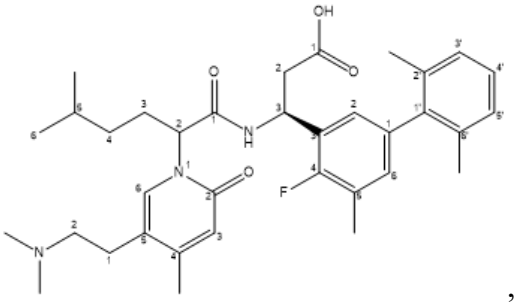
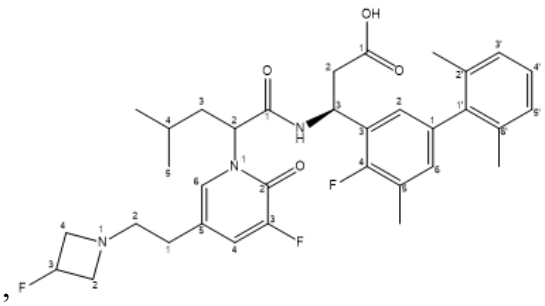
ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

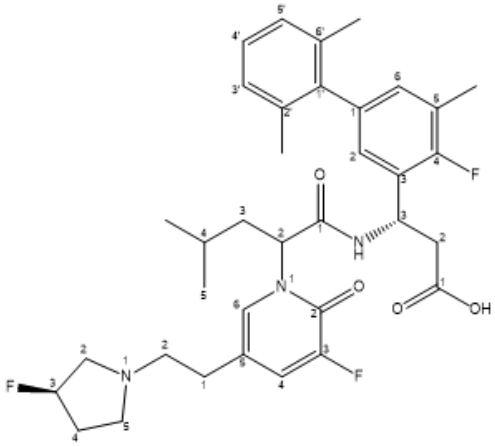
ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

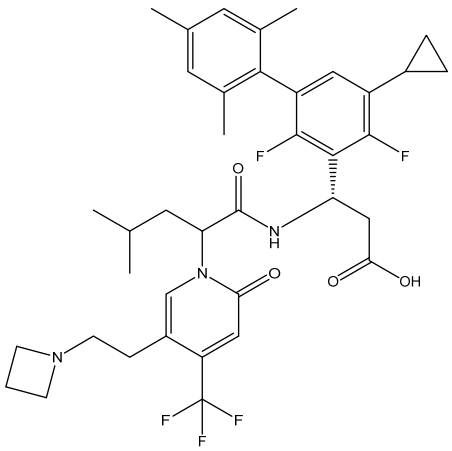
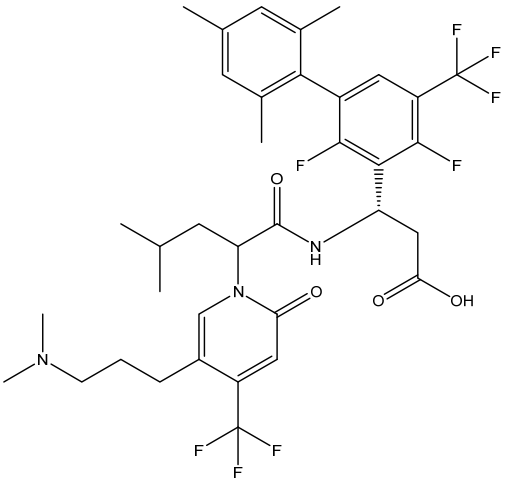
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

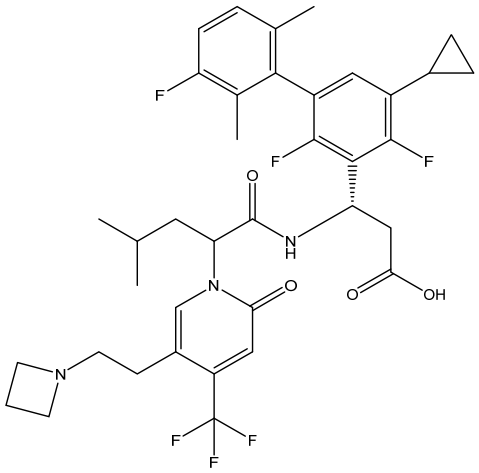

,

,

,

,

,

,

,

,

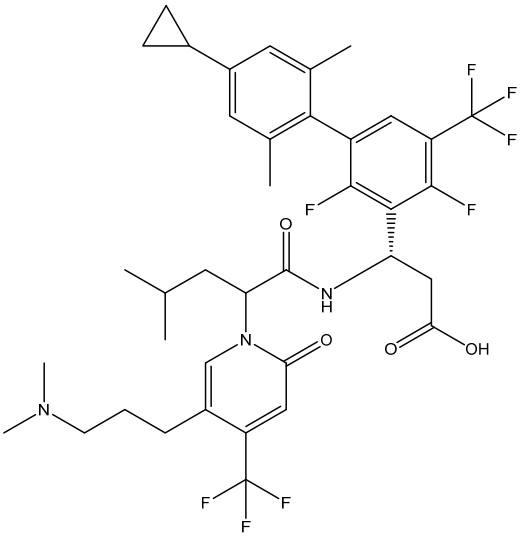


, y

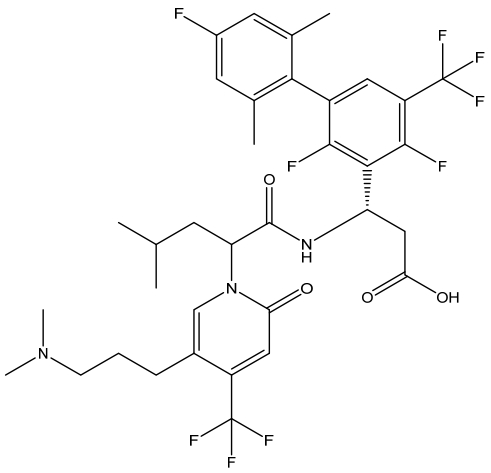

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

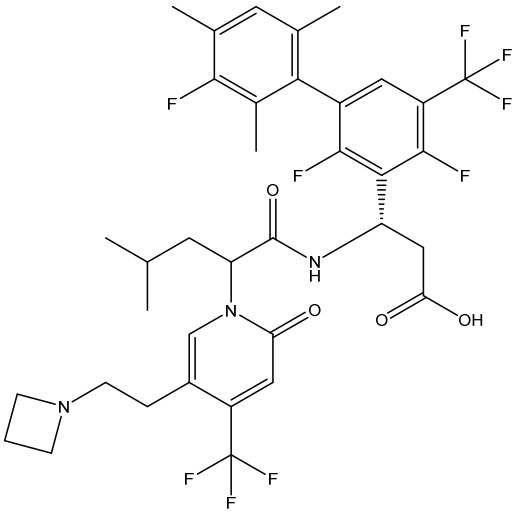
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

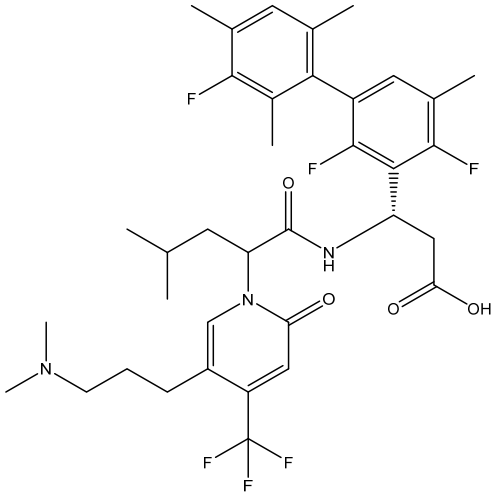



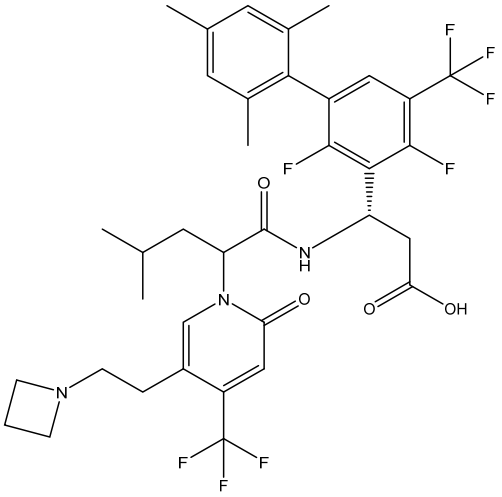


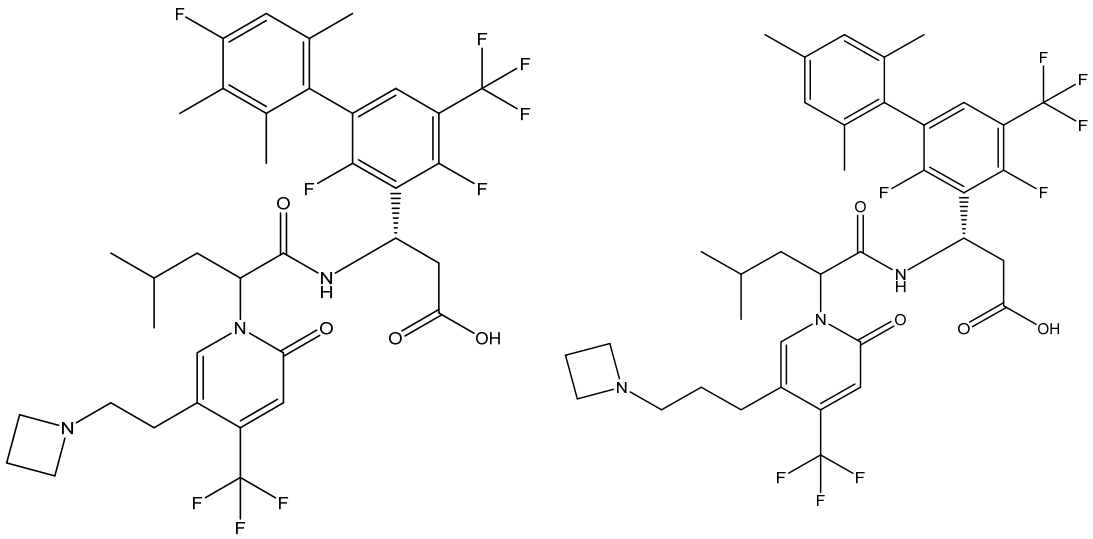


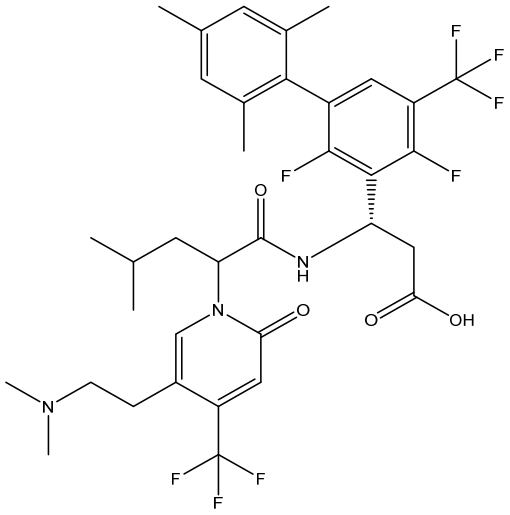












En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

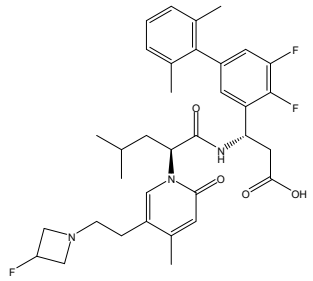
ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

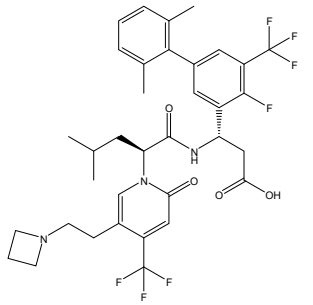
ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

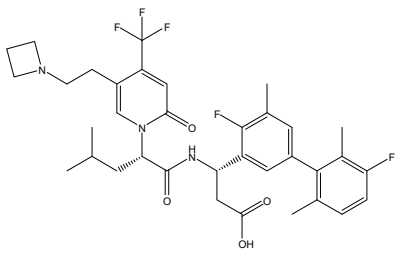


ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-methylpentanamido)propanoico

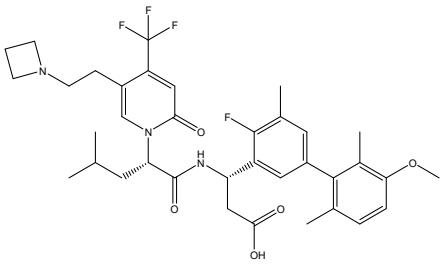


ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

; ;



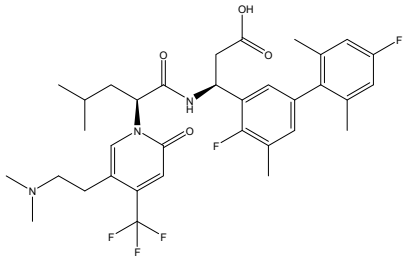
ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



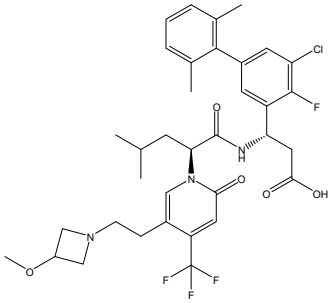
ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

;

;



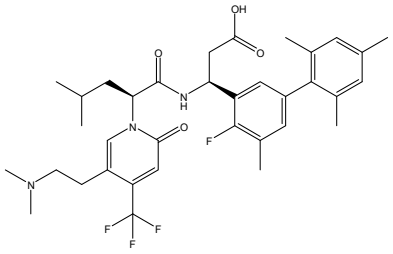
ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



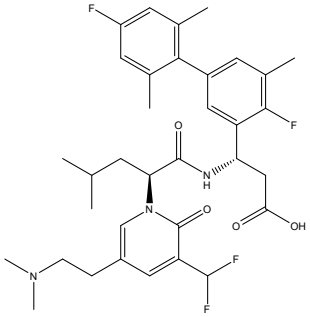
ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

;

;



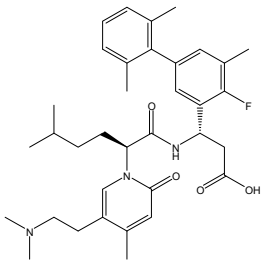
ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



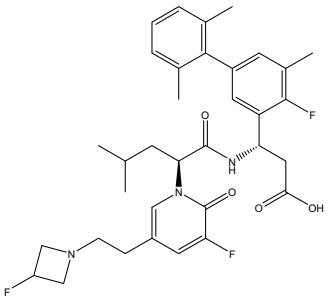
ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

;

;



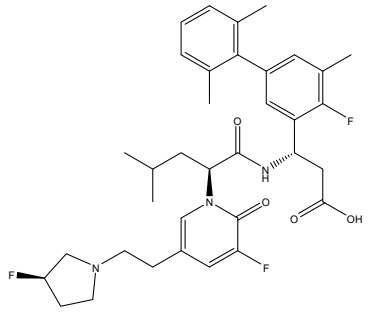
ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

;

;

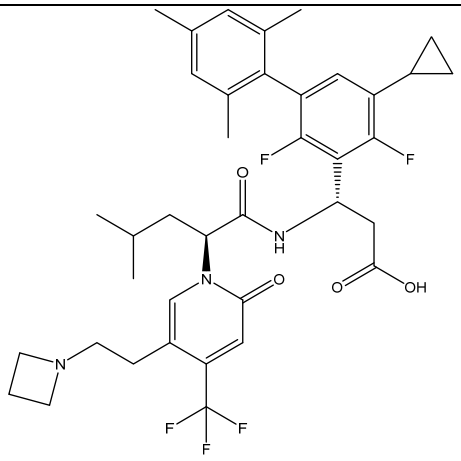


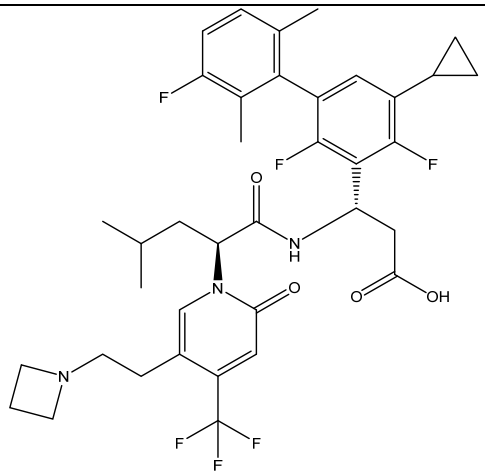
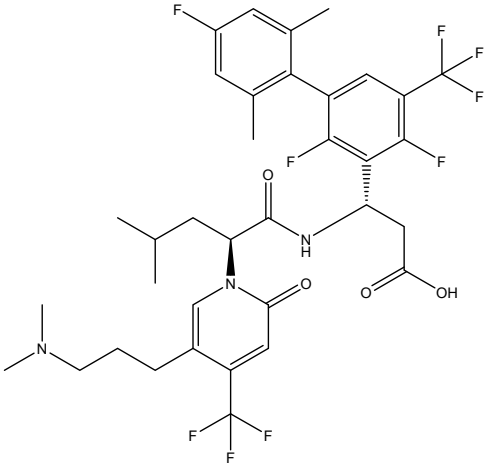
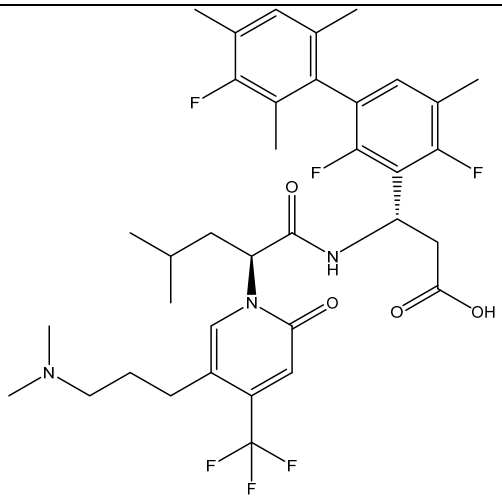
ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

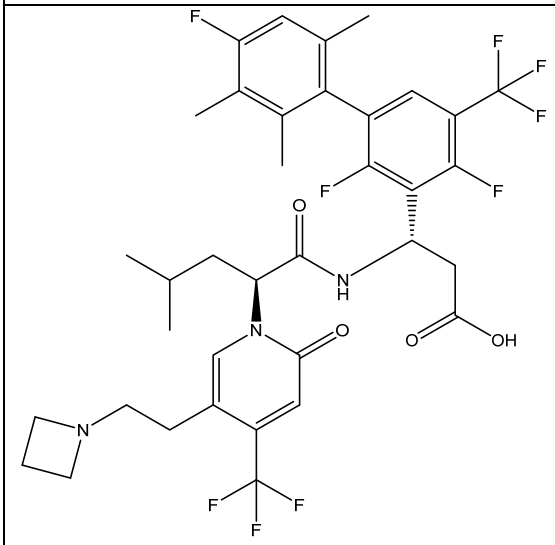
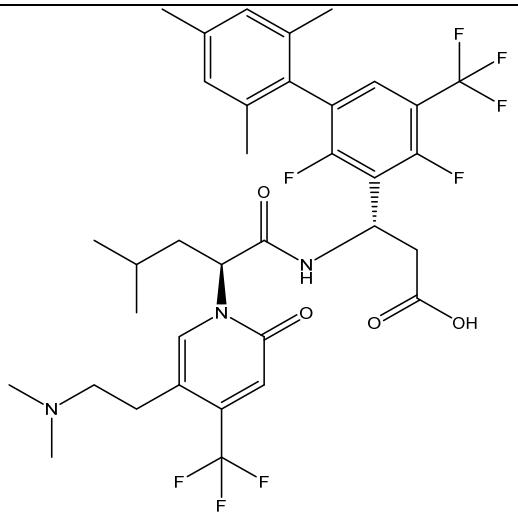
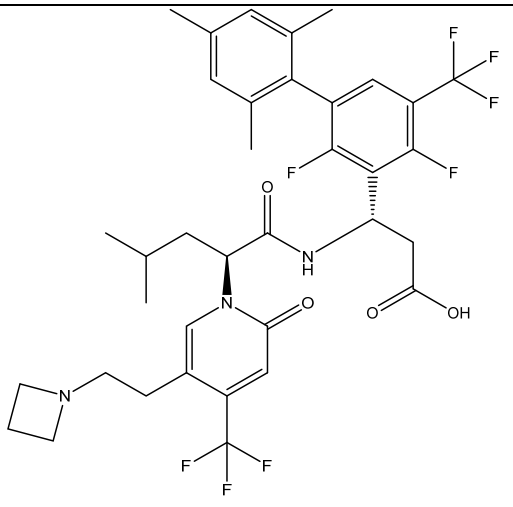
y , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

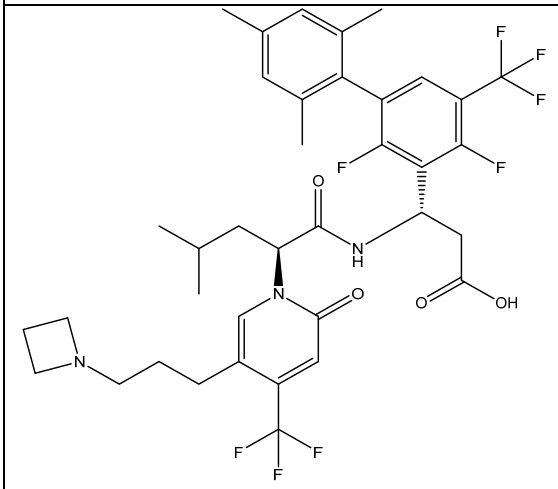
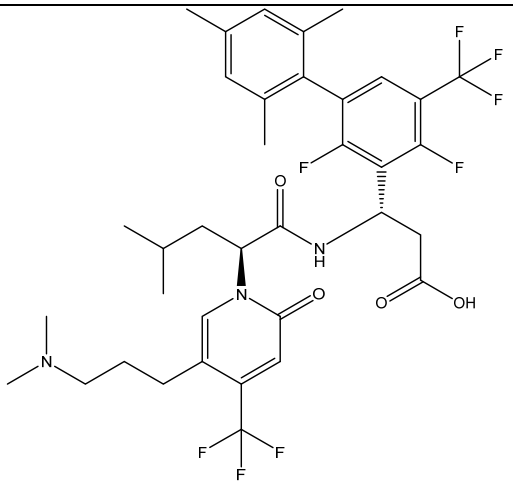
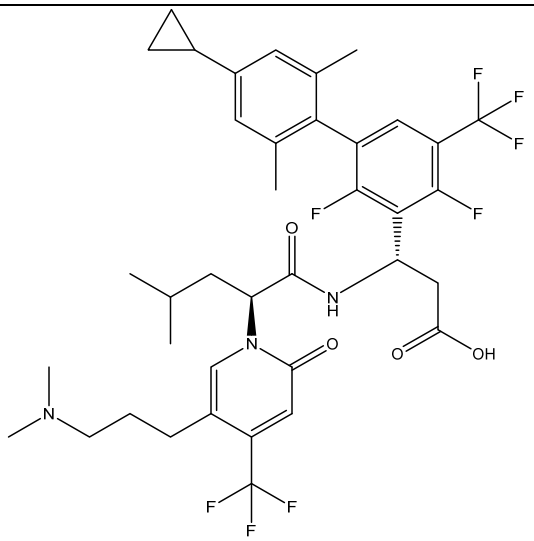
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los compuestos mencionados precedentemente, donde el compuesto se encuentra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

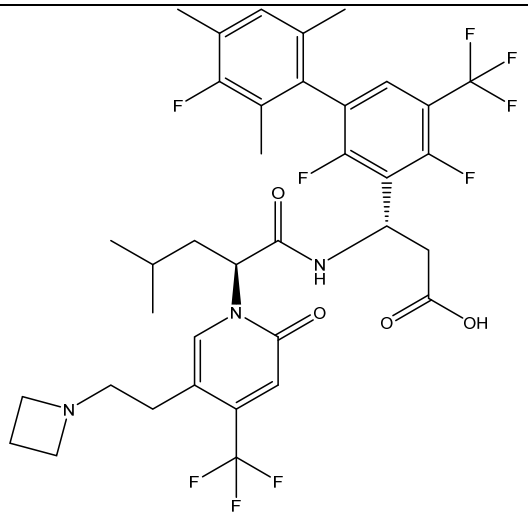
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Estructura	Nombre
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

Estructura	Nombre
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico
	ácido (S)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular en diversas composiciones farmacéuticas. Un compuesto de Fórmula (I) (incluyendo a los compuestos de Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) según se proveen en la presente), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser el ingrediente farmacéutico activo (API por las siglas en inglés de *Ingrediente con actividad farmacéutica*) combinado con uno o más ingredientes adicionales diferentes para formar una composición farmacéutica de la sustancia fármaco. La composición farmacéutica de la sustancia fármaco (DS por las siglas en inglés de *Drug Substance*) puede comprender el API (es decir, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los uno o más vehículos, diluyente(s) o excipiente(s) se pueden seleccionar de manera que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y adecuadamente seguros y eficaces para la terapia prevista. Una concentración en peso que se desee del compuesto de Fórmula (I) como ingrediente farmacéutico activo (API) se puede combinar con los otros ingredientes inactivos para formar una sustancia fármaco (DS) en un lote de formulación. Las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular para administrar por una vía apropiada, por ejemplo, por administración oral (lo que incluye como cápsulas o comprimidos) en formas de dosificación unitaria. Dichas composiciones se pueden preparar asociando al ingrediente farmacéutico activo (API) que comprende un compuesto de Fórmula (I) con los uno o más vehículos o excipientes.

En ciertas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica formulada para la administración oral de un inhibidor de integrina $\alpha_4\beta_7$, donde la composición comprende el compuesto inhibidor de integrina $\alpha_4\beta_7$ de Fórmula (I) como API y un vehículo farmacéuticamente aceptable formulado para la administración terapéutica oral del compuesto inhibidor de integrina $\alpha_4\beta_7$.

En ciertas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente farmacéutico activo (API) al compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente farmacéutico activo (API) al compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente farmacéutico activo (API) al compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-

(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

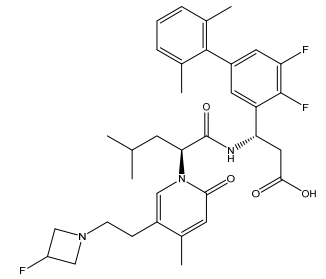
En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

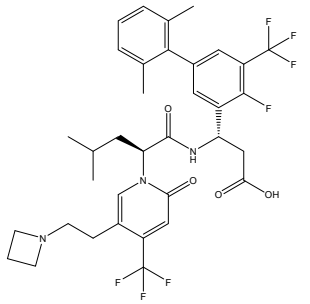
En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API).

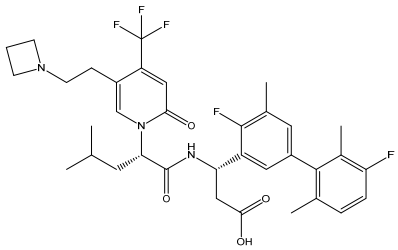
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



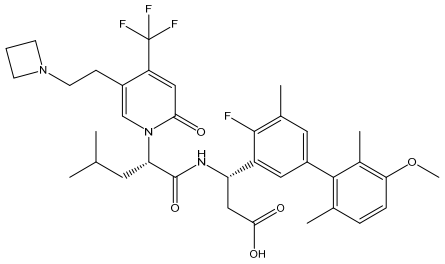
(S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid ;



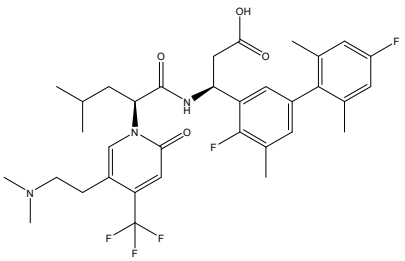
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid; ;



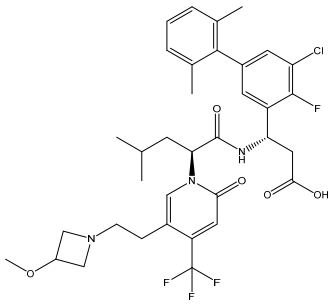
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid; ;



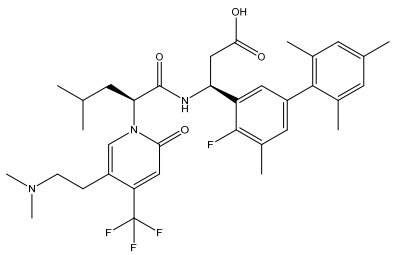
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-methoxy-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid; ;



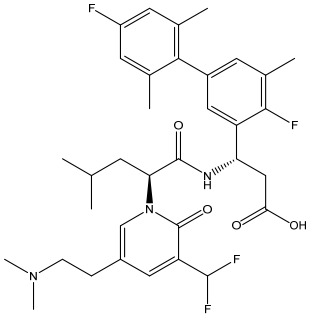
(S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid; ;



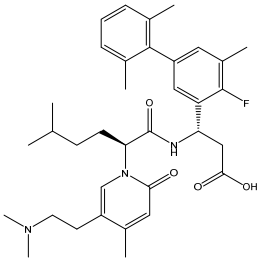
(S)-3-(5-chloro-4-fluoro-2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(5-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid; ;



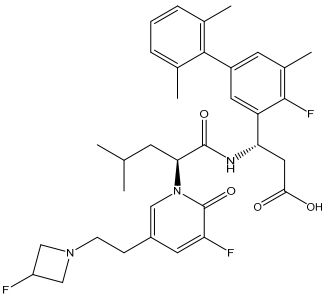
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxo-4-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid;



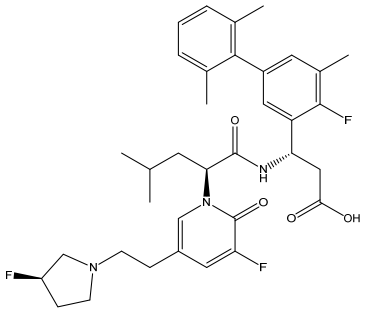
(S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-(difluoromethyl)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid;



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-5-methylhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propanoic acid;

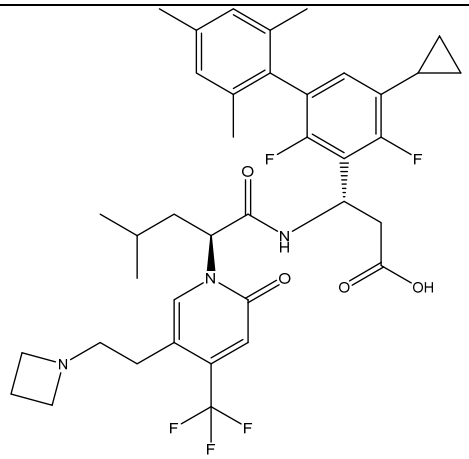
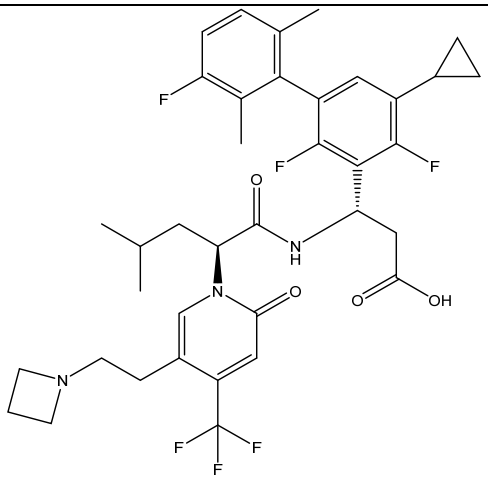
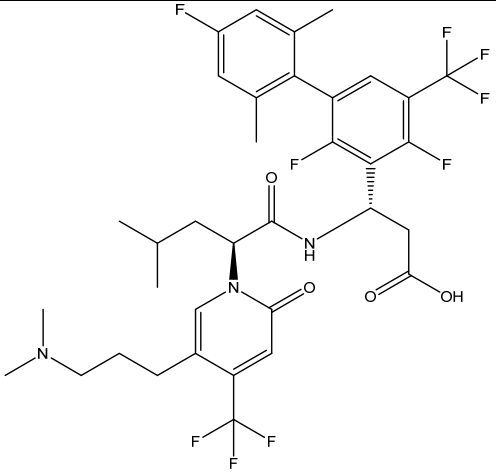


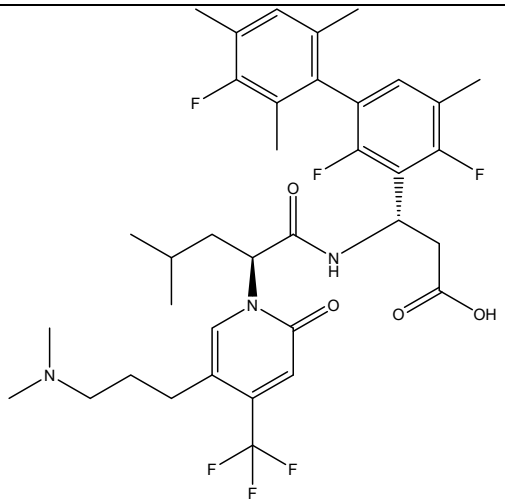
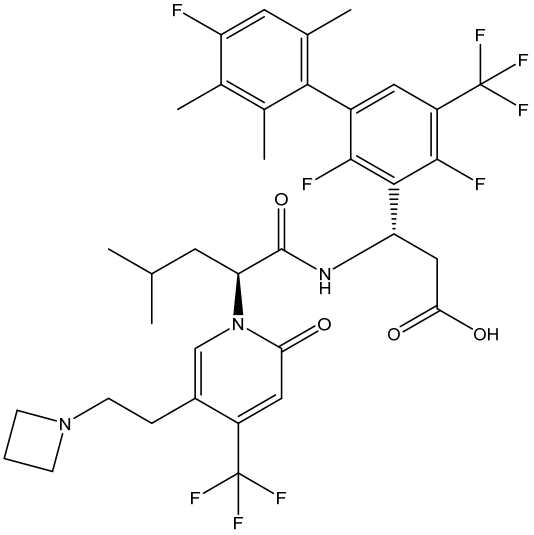
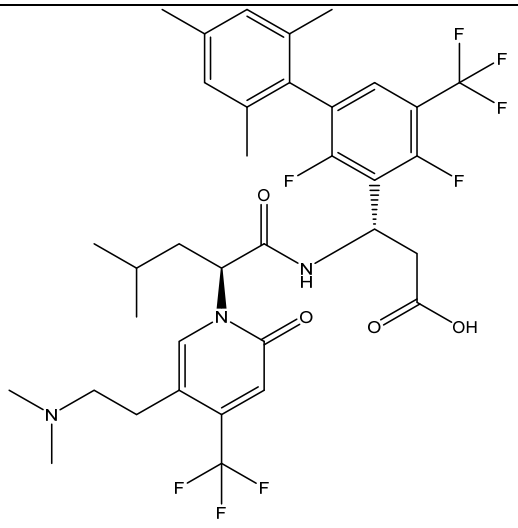
(S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid;

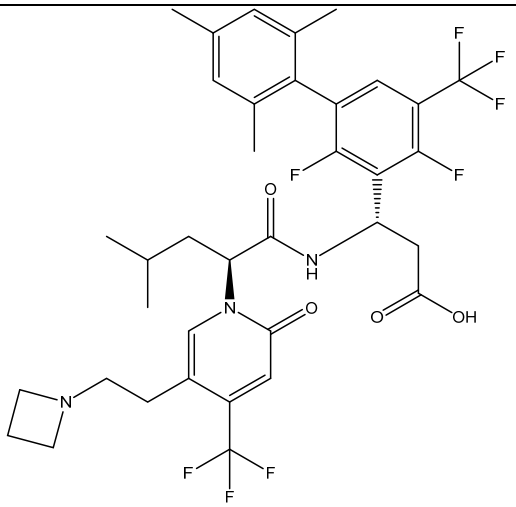
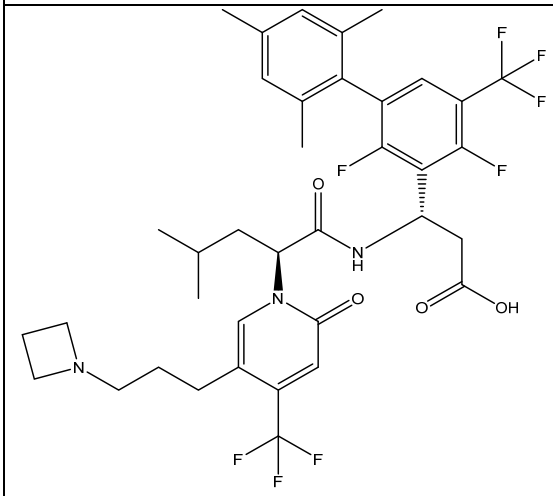
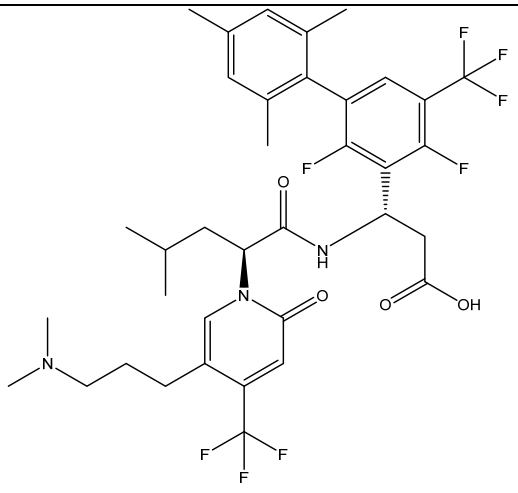


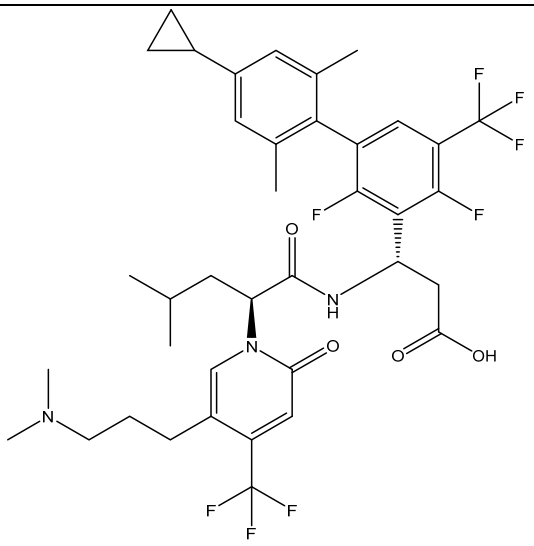
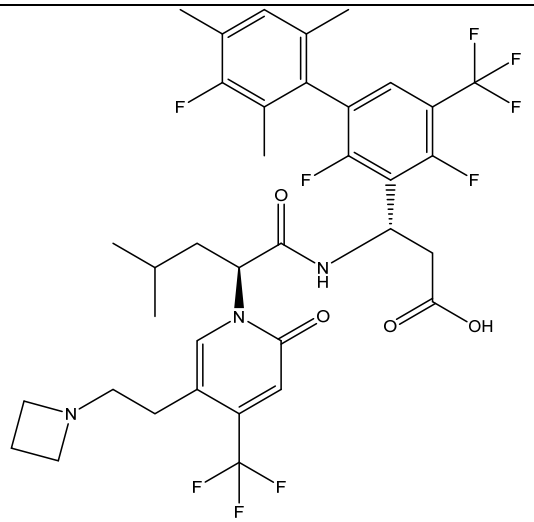
y (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-4-methylpentanamido)propanoic acid, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo (API):

Estructura	Nombre
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-((S)-2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico
	ácido (S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

Estructura	Nombre
	ácido (S)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico
	ácido (3S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden el compuesto de Fórmula (I) se pueden preparar mediante diversos procedimientos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) se pueden formular con excipientes, diluyentes o vehículos adecuados y formar comprimidos o cápsulas y otras formas de dosificación adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas se pueden proveer en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada del API que comprende un compuesto de Fórmula (I) por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener la cantidad que se desea de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que dependerá de la afección que se esté tratando, de la vía de administración y de la edad, del peso y de la condición del paciente. Y dichas dosis unitarias

se pueden administrar en un intervalo de dosis que se desee. La concentración del compuesto activo en la composición farmacológica dependerá de diversos parámetros válidos y de consideraciones tales como las velocidades de absorción, desactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán, dependiendo de la gravedad de la condición que se desea aliviar. Además, se debe entender que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra las composiciones o supervisa su administración, y que los rangos de concentración que se establecen en la presente solo se dan como ejemplos y no para limitar el alcance ni la práctica de la composición que se reivindica. El ingrediente activo se puede administrar de una sola vez, o se puede dividir en varias dosis más pequeñas para administrarlo en intervalos de tiempo variables.

En ciertas formas de realización, el modo de administración del compuesto activo es oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Las mismas pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o se pueden comprimir en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, al compuesto activo se le pueden incorporar excipientes y se puede usar en forma de tabletas, pastillas o cápsulas. Como parte de la composición se pueden incluir agentes de unión compatibles farmacológicamente y/o los materiales coadyuvantes. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) formulado para administración oral se pueden preparar en una forma de dosificación unitaria, como por ejemplo una cápsula, en la concentración de dosificación del compuesto de Fórmula (I) que se desee. Para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo oral inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerol, agua y otros similares. Para la administración oral en forma de tableta o cápsula, el compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con un vehículo inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable para la vía oral. Otros ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para dichas formulaciones incluyen a los siguientes: cargas y extendedores tales como almidón y azúcares; y agentes aglutinantes tales como los derivados de celulosa. Además, cuando se desee o de ser necesario, a la mezcla también se le pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, azúcares naturales, gomas naturales y sintéticas y

otros compuestos similares. En estas formas de dosificación se pueden utilizar lubricantes y/o agentes de deslizamiento.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y otras formas similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante naranja. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, la misma puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener otros diversos materiales para modificar la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar u otros agentes entéricos.

El compuesto se puede administrar como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea u otras formas similares. Además de los compuestos activos, un jarabe puede contener sacarosa o un edulcorante tal como un agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y sabores.

Los compuestos se pueden formular como soluciones apropiadas para la administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Por ejemplo, se puede disolver un compuesto de Fórmula (I) en un regulador de pH adecuado. Una composición farmacéutica que comprende una concentración que se desea de un compuesto de Fórmula (I) se puede formular como una solución inyectable del fármaco (útil, por ejemplo, para los estudios preclínicos en animales).

EJEMPLOS DE MÉTODOS

Los compuestos inhibidores de $\alpha_4\beta_7$ son útiles para el desarrollo de medicamentos para tratar pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los pacientes de colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD) sufren de inflamación autoinmune en el tracto digestivo y para muchos de estos pacientes, las células T de memoria $CD4^+$ impulsan el progreso y los brotes de la enfermedad mediante su capacidad de secretar citoquinas efectoras proinflamatorias dentro del intestino, que influyen sobre las células inmunitarias y tejidos que las rodean. Se cree que el progreso y los brotes de estas enfermedades incluyen la extravasación de células T que dejan la sangre para entrar en el tejido intestinal, lo que conduce a las condiciones inflamatorias que se

encuentran en la UC y la CD mediante mecanismos relacionados con las integrinas. La inhibición de $\alpha_4\beta_7$ integrina puede interrumpir este mecanismo, evitando así la localización de las células T en el tejido y tratando y previniendo eficazmente enfermedades como la UC y la CD. El alojamiento de las células T en el intestino requiere la expresión superficial de la integrina $\alpha_4\beta_7$ y el receptor de quimioquinas CCR9. Aunque CCR9 es utilizado por la célula para migrar contra el gradiente de CCL25 expresado en el intestino delgado, $\alpha_4\beta_7$ es una molécula de unión que se une al ligando, la molécula de adherencia celular de direccionamiento hacia la mucosa 1 (MAdCAM-1). La integrina $\alpha_4\beta_7$ se une a MAdCAM-1 con una alta afinidad, lo que facilita el rodamiento y la adherencia firme de las células seguida de la extravasación hacia el interior del tejido.

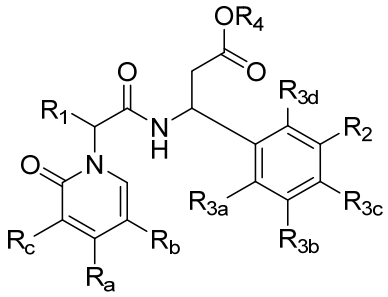
Las composiciones farmacéuticas pueden comprender compuestos que inhiben la integrina $\alpha_4\beta_7$ en las células inflamatorias, que permiten la adherencia de estas células a la molécula de adherencia celular de direccionamiento hacia la mucosa 1 (MAdCAM-1) e inhiben o evitan que estas células entren en la lámina propia del intestino y el tejido linfoide asociado al intestino.

Los compuestos de Fórmula (I) se evaluaron usando un ensayo de polarización de fluorescencia (FP por las siglas en inglés de *Fluorescent Polarization*), según se describe en el Ejemplo 5. Los ensayos de FP se utilizan para evaluar la potencia de los compuestos sobre la proteína purificada. Los ensayos de FP consisten en medir dominios *ecto* de heterodímeros αβ de integrina purificados o la unión de la parte superior a ligandos sustitutos o truncados. En la presente se proveen los resultados del ensayo de FP para los ejemplos de compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) se evaluaron adicionalmente usando un ensayo de unión a ligando (LBA por las siglas en inglés de *Ligand Binding Assay*) según se describe en el Ejemplo 6 para examinar la potencia de unión al ligando del compuesto libre con receptores expresados en las células. En el ensayo de unión al ligando MAdCAM se usa citometría de flujo para medir la unión de la MAdCAM-1-Fc marcada con fluorescencia a células RPMI 8866 en presencia de Mn^{++}. En este ensayo se evalúa la unión de los compuestos a receptores nativos de longitud completa de la superficie celular. Una ventaja del ensayo de unión al ligando MAdCAM es su capacidad de cuantificar y discriminar la actividad de compuestos potentes que superan el límite de sensibilidad funcional del ensayo de FP [~10 nM en Mn]. Los ensayos de unión a ligandos (LBA) se utilizan para examinar la potencia del compuesto y la selectividad de la unión del ligando libre por los receptores expresados en las células.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden seleccionarse entre una o más de las siguientes formas de realización numeradas:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



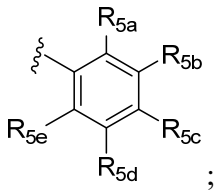
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_2 es  ;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido;

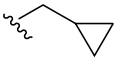
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

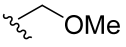
R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo.

3. El compuesto de la forma de realización 2, donde R_1 es iso-butilo.

4. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es  .

5. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es  .

6. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-5, donde R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$.

7. El compuesto de la forma de realización 6, donde R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro y (C_1-C_4)-alquilo.

8. El compuesto de la forma de realización 7, donde haluro es Cl o F.

9. El compuesto de la forma de realización 7 o 8, donde (C_1-C_4)-alquilo es metilo.

10. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-7, donde R_{3a} es metilo; y R_{3b} es F.

11. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-7, donde R_{3a} es F; y R_{3b} es metilo.

12. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-11, donde R_4 es H.

13. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-11, donde R_4 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo.

14. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-13, donde R_{5a} y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido.

15. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es haluro.

16. El compuesto de la forma de realización 15, donde R_{5a} es F o Cl.

17. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es CF_3.

18. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es $C(H)F_2$.

19. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es $C(F)H_2$.

20. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
21. El compuesto de la forma de realización 20, donde R_{5a} es metilo.
22. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, sustituido con al menos un haluro.
23. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
24. El compuesto de la forma de realización 23, donde R_{5a} es OMe.
25. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es haluro.
26. El compuesto de la forma de realización 25, donde R_{5e} es F o Cl.
27. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es CF_3.
28. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es $C(H)F_2$.
29. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es $C(F)H_2$.
30. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
31. El compuesto de la forma de realización 30, donde R_{5e} es metilo.
32. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, sustituido con al menos un haluro.
33. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
34. El compuesto de la forma de realización 33, donde R_{5e} es OMe.
35. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-34, donde R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, y (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido.
36. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es H.
37. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es haluro.
38. El compuesto de la forma de realización 37, donde R_{5b} es Cl o F.
39. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es CF_3.
40. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es $C(H)F_2$.
41. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es $C(F)H_2$.
42. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.

43. El compuesto de la forma de realización 37, donde R_{5b} es metilo.
44. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
45. El compuesto de la forma de realización 44, donde R_{5b} es OMe.
46. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
47. El compuesto de la forma de realización 46, donde R_{5b} es ciclopropilo.
48. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es H.
49. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es haluro.
50. El compuesto de la forma de realización 49, donde R_{5c} es Cl o F.
51. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es CF_3.
52. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es $C(H)F_2$.
53. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es $C(F)H_2$.
54. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
55. El compuesto de la forma de realización 54, donde R_{5c} es metilo.
56. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
57. El compuesto de la forma de realización 56, donde R_{5c} es OMe.
58. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
59. El compuesto de la forma de realización 58, donde R_{5b} es ciclopropilo.
60. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es H.
61. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es haluro.
62. El compuesto de la forma de realización 61, donde R_{5d} es Cl o F.
63. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es CF_3.
64. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es $C(H)F_2$.
65. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es $C(F)H_2$.
66. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
67. El compuesto de la forma de realización 66, donde R_{5d} es metilo.

68. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-67, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
69. El compuesto de la forma de realización 68, donde R_{5d} es OMe.
70. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-67, donde R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
71. El compuesto de la forma de realización 70, donde R_{5d} es ciclopropilo.
72. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b}, y R_{5d} son en cada caso H.
73. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es H.
74. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es Me.
75. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es haluro.
76. El compuesto de la forma de realización 75, donde R_a es Cl o F.
77. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es CF_3.
78. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es $C(H)F_2$.
79. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es $C(F)H_2$.
80. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.
81. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.
82. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es H.
83. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es Me.
84. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es haluro.
85. El compuesto de la forma de realización 84, donde R_b es Cl o F.
86. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es CF_3.
87. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es $C(H)F_2$.
88. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es $C(F)H_2$.
89. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.
90. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.
91. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es H.
92. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es Me.

93. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es haluro.

94. El compuesto de la forma de realización 93, donde R_c es Cl o F.

95. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es CF_3.

96. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es $C(H)F_2$.

97. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es $C(F)H_2$.

98. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.

99. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.

100. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-99, donde R_x es H.

101. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-99, donde R_x es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido.

102. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-100, donde R_y es H.

103. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-100, donde R_y es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido.

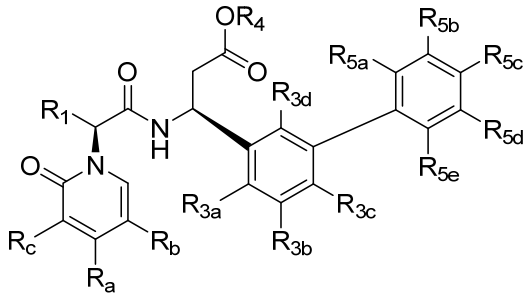
104. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, 80-81, 89-90, y 98-99, donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros no sustituido.

105. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, 80-81, 89-90, y 98-99, donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido, sustituido con al menos un haluro, (C_1-C_4) alquilo sustituido o no sustituido, o OMe.

106. El compuesto de la forma de realización 104 o 105, donde el anillo de 4-6 miembros es un heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

107. El compuesto de la forma de realización 104 o 105, donde el anillo de 4-6 miembros es un heterocicloalquilo de 4-5 miembros.

108. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

donde

al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N(R_x)(R_y);

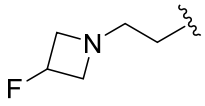
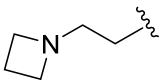
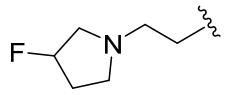
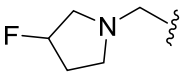
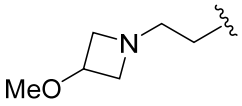
R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y metilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido ; y

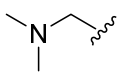
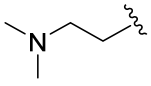
R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en metilo y F.

109. El compuesto de la forma de realización 108, donde R_{5a}, y R_{5e} son en forma independiente (C_1-C_4) alquilo no sustituido.

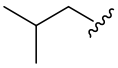
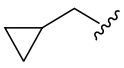
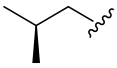
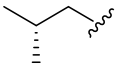
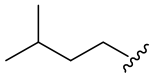
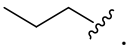
110. El compuesto de la forma de realización 108 o 109, donde R_b es –(C_1-C_3)alquilen-N(R_x)(R_y) no sustituido.

111. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_a se selecciona entre el grupo que consiste en H, C(H)F_2, CF_3, y Me.

112. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_b se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  .

113. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_b se selecciona entre el grupo que consiste en  , y  .

114. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_c es H o F.

115. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 y 108-114, donde R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

116. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es CF_3.

117. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es $C(H)F_2$.

118. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es $C(F)H_2$.

119. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es metilo.

120. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es OMe.

121. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es F o Cl.

122. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es H.

123. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es CF_3.

124. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es $C(H)F_2$.

125. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es $C(F)H_2$.

126. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es metilo.

127. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es OMe.

128. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es F o Cl.

129. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es H.

130. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es CF_3.

131. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es $C(H)F_2$.

132. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es $C(F)H_2$.

133. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es metilo.

134. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es OMe.

135. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es F o Cl.

136. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es H.

137. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es CF_3.

138. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es $C(H)F_2$.

139. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es $C(F)H_2$.

140. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es metilo.

141. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es OMe.

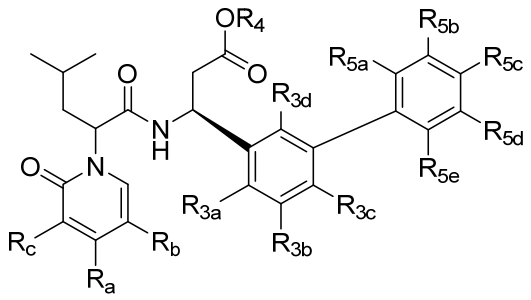
142. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es F o Cl.

143. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es CF_3.
144. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es $C(H)F_2$.
145. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es $C(F)H_2$.
146. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es metilo.
147. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es OMe.
148. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es F o Cl.
149. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde al menos uno de R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} es H.
150. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde al menos dos de R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} es H.
151. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son H.
152. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es H.
153. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es metilo.
154. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es haluro.
155. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es CF_3.
156. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es $C(H)F_2$.
157. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es $C(F)H_2$.
158. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es OMe.
159. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es H.
160. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es metilo.
161. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es haluro.
162. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es CF_3.
163. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es $C(H)F_2$.
164. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es $C(F)H_2$.
165. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es OMe.
166. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es OCF_3.
167. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es ciclopropilo.
168. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-151, donde R_{3a} es metilo y R_{3b} es F.

169. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-151, donde R_{3a} es F y R_{3b} es metilo.

170. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto se selecciona entre cualquiera de los compuestos de Figura 1, o un enantiómero del mismo.

171. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic)



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, -OCF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

172. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico;

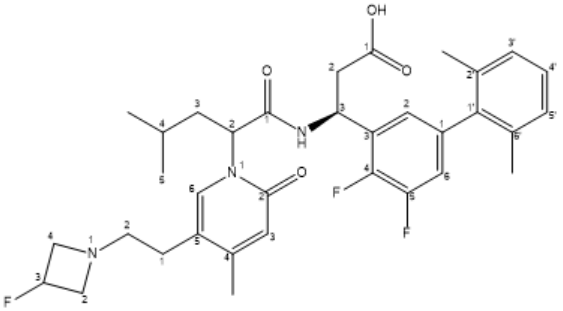
ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico,

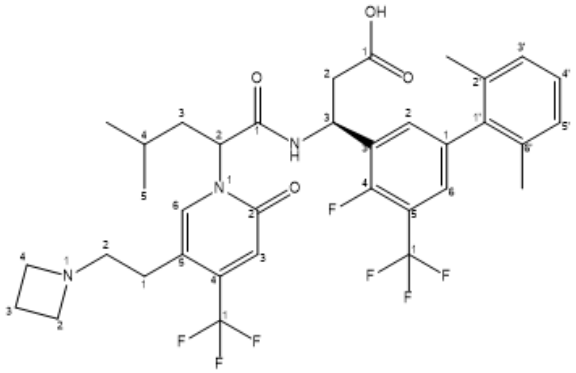
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

173. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



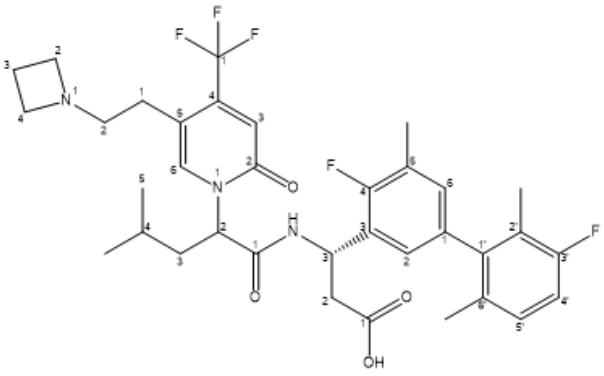
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

174. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



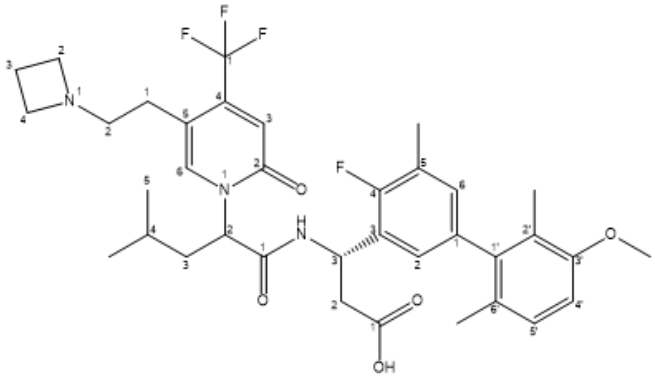
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

175. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



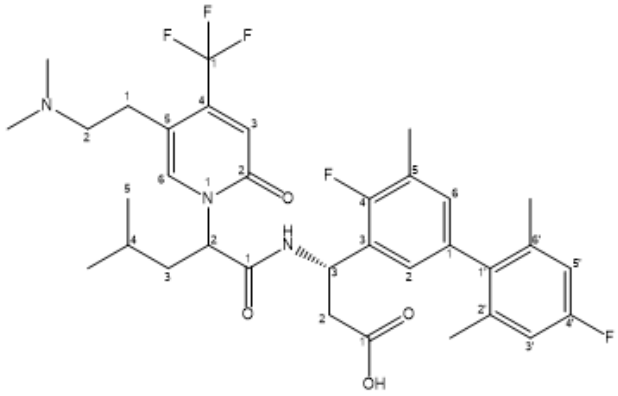
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

176. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



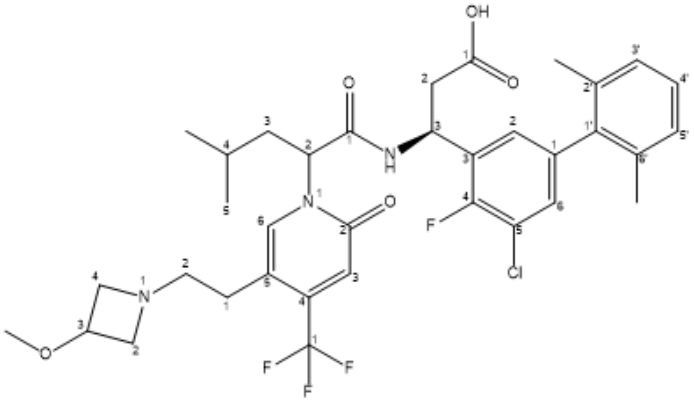
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

177. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



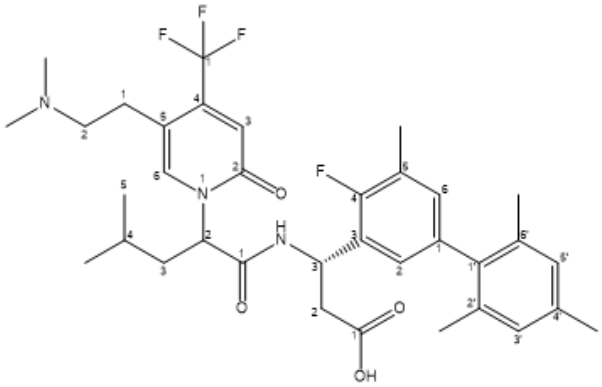
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

178. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



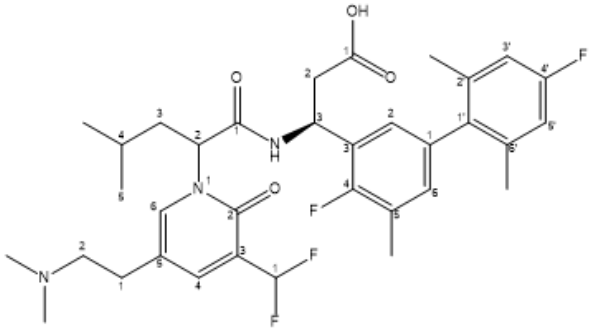
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

179. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



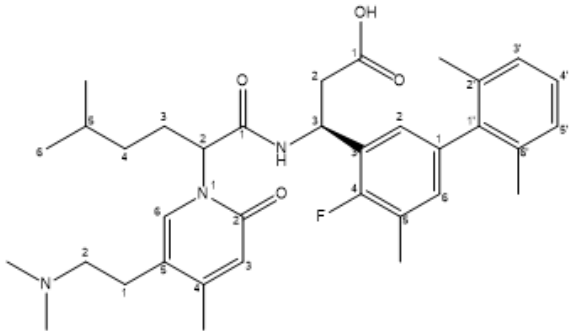
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

180. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



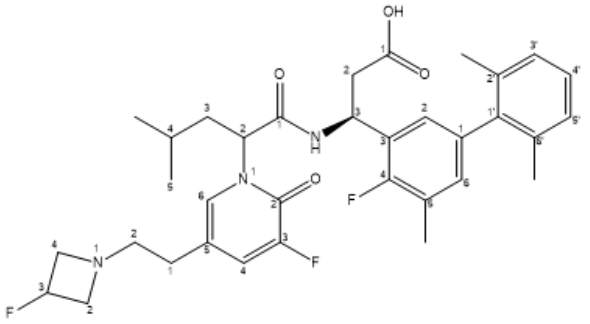
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

181. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



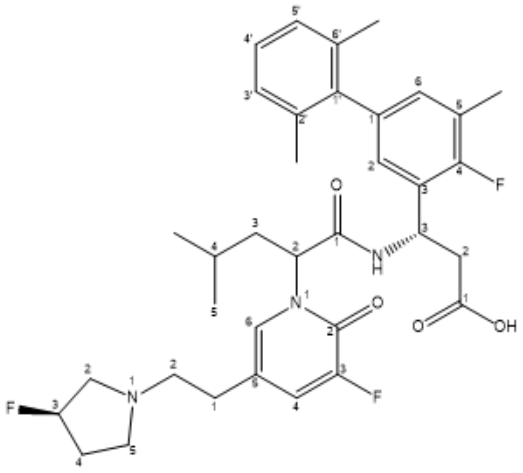
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

182. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



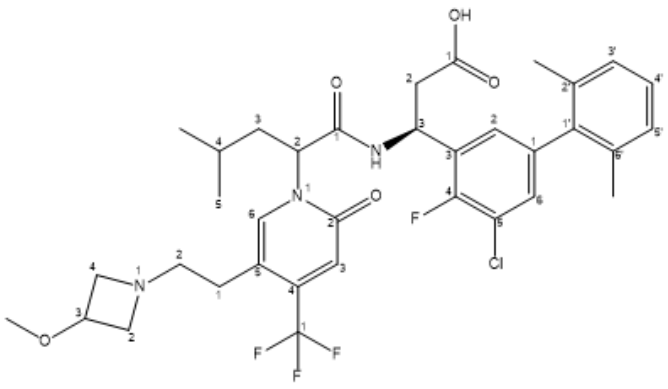
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

183. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

184. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

185. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

186. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

187. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

188. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

189. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

190. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

191. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

192. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

193. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

194. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

195. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

196. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

197. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

198. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

199. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

200. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

201. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

202. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

203. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

204. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

205. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

206. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

207. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

208. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(5-clor209o-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

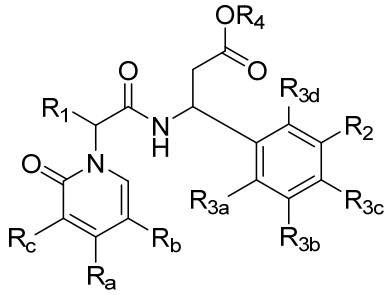
209. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

210. Un método para inhibir la $\alpha_4\beta_7$ integrina en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208 en condiciones que son efectivas para reducir la adherencia de la célula a MAdCAM-1.

211. Un método para reducir la adherencia de una célula que comprende una $\alpha_4\beta_7$ integrina a MAdCAM-1, donde el método comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208 en condiciones que son efectivas para reducir la adherencia de la célula a MAdCAM-1.

212. Un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede ser un compuesto de Fórmula (I):



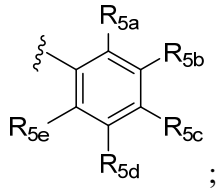
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H;

R_{5a} es metilo;

R_{5b} se selecciona entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

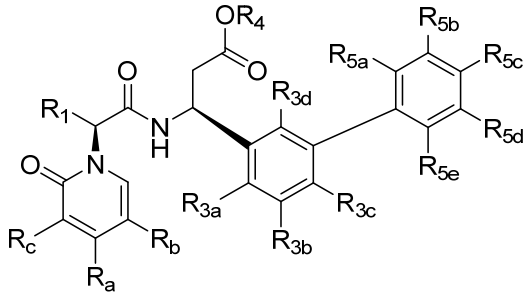
R_{5c} es metilo;

R_{5d} es H;

R_{5e} se selecciona entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede ser un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

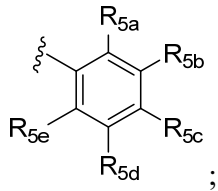
donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y metilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido ;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_2 es  ;

R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en metilo y F, y R_{3a} es haluro;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

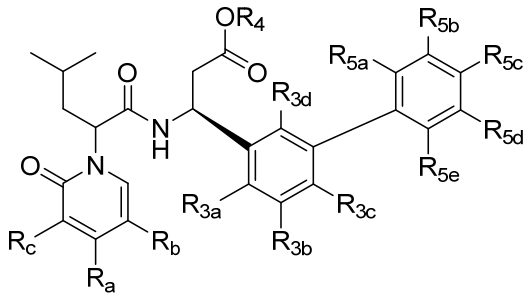
R_{5b}, y R_{5c} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5d} es H;

R_{5e} es metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede ser un compuesto de Fórmula (Ic)



(Ic)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, $-OCF_3$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R_{3a} es haluro y R_{3b} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, $-OCF_3$, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3c} es H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, $-OCF_3$ -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

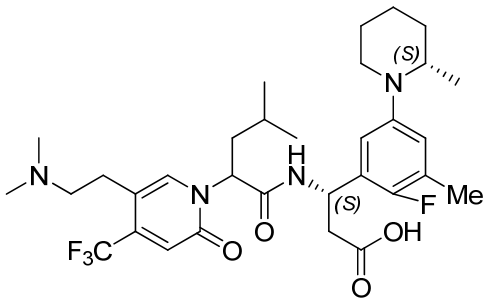
R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede ser el compuesto ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-((S)-2-metilpiperidin-1-il)fenil)propanoico



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los métodos que se mencionaron anteriormente, donde el sujeto es un mamífero. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a cualquiera de los métodos que se mencionaron anteriormente, donde el sujeto es un ser humano.

EJEMPLOS

La invención, que ahora se describe de manera general, se entenderá más fácilmente al referirse a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con el fin de ilustrar ciertos aspectos y formas de realización de la presente invención, y no se dan con la intención de limitarla.

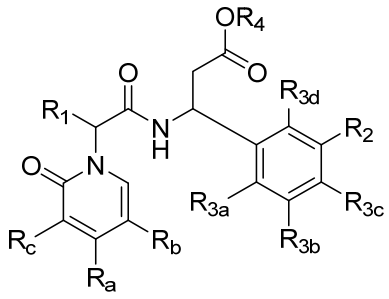
Los Ejemplos 1-4 describen la síntesis de ciertos compuestos que se presentan en la Figura 1, incluyendo a los compuestos de Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib). Los compuestos de la Figura 1 se pueden preparar como una mezcla de compuestos diastereoméricos (por ejemplo, según se describe en los Ejemplos 1-4) que tienen una configuración (3S) (es decir, en el estereocentro *beta* respecto de la unidad ácido carboxílico), y una mezcla de diastereoisómeros en el centro quiral que está unido covalentemente al átomo de nitrógeno del anillo piridona de la Fórmula (I) (por ejemplo, según se muestra en la Fórmula (Ib)).

En la Figura 1, se muestran los compuestos que tienen mayor actividad en el ensayo de polarización de fluorescencia (FP) del Ejemplo 5 con la estereoquímica de Fórmula (Ia). El Ejemplo 5 describe un ensayo de polarización de fluorescencia (FP). El ejemplo 6 describe un ensayo de unión a ligando (LB). El ejemplo 7 describe un ensayo de adherencia celular (CA).

Formas de realización adicionales

En algunas formas de realización, un compuesto se puede seleccionar entre una o más de las formas de realización enumeradas provistas a continuación:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



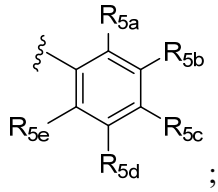
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido;

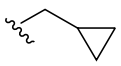
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

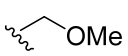
R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo.

3. El compuesto de la forma de realización 2, donde R_1 es iso-butilo.

4. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es  .

5. El compuesto de la forma de realización 1, donde R_1 es 

.

6. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-5, donde R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no

sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, CF_3, $C(H)F_2$, y $C(F)H_2$.

7. El compuesto de la forma de realización 6, donde R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro y (C_1-C_4)-alquilo.
8. El compuesto de la forma de realización 7, donde haluro es Cl o F.
9. El compuesto de la forma de realización 7 o 8, donde (C_1-C_4)-alquilo es metilo.
10. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-7, donde R_{3a} es metilo; y R_{3b} es F.
11. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-7, donde R_{3a} es F; y R_{3b} es metilo.
12. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-11, donde R_4 es H.
13. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-11, donde R_4 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo.
14. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-13, donde R_{5a} y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y (C_1-C_4)-alquilo sustituido o no sustituido.
15. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es haluro.
16. El compuesto de la forma de realización 15, donde R_{5a} es F o Cl.
17. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es CF_3.
18. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es $C(H)F_2$.
19. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es $C(F)H_2$.
20. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
21. El compuesto de la forma de realización 20, donde R_{5a} es metilo.
22. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, sustituido con al menos un haluro.
23. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-14, donde R_{5a} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
24. El compuesto de la forma de realización 23, donde R_{5a} es OMe.
25. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es haluro.
26. El compuesto de la forma de realización 25, donde R_{5e} es F o Cl.
27. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es CF_3.
28. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es $C(H)F_2$.
29. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es $C(F)H_2$.

30. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
31. El compuesto de la forma de realización 30, donde R_{5e} es metilo.
32. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_5)-alquilo sustituido, sustituido con al menos un haluro.
33. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-24, donde R_{5e} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
34. El compuesto de la forma de realización 33, donde R_{5e} es OMe.
35. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-34, donde R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, y (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido.
36. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es H.
37. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es haluro.
38. El compuesto de la forma de realización 37, donde R_{5b} es Cl o F.
39. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es CF_3.
40. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es $C(H)F_2$.
41. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es $C(F)H_2$.
42. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
43. El compuesto de la forma de realización 37, donde R_{5b} es metilo.
44. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
45. El compuesto de la forma de realización 44, donde R_{5b} es OMe.
46. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
47. El compuesto de la forma de realización 46, donde R_{5b} es ciclopropilo.
48. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es H.
49. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es haluro.
50. El compuesto de la forma de realización 49, donde R_{5c} es Cl o F.
51. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es CF_3.
52. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es $C(H)F_2$.
53. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es $C(F)H_2$.

54. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
55. El compuesto de la forma de realización 54, donde R_{5c} es metilo.
56. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
57. El compuesto de la forma de realización 56, donde R_{5c} es OMe.
58. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-47, donde R_{5c} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
59. El compuesto de la forma de realización 58, donde R_{5b} es ciclopropilo.
60. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es H.
61. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es haluro.
62. El compuesto de la forma de realización 61, donde R_{5d} es Cl o F.
63. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es CF_3.
64. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es $C(H)F_2$.
65. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es $C(F)H_2$.
66. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-59, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alquilo no sustituido.
67. El compuesto de la forma de realización 66, donde R_{5d} es metilo.
68. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-67, donde R_{5d} es (C_1-C_4)-alcoxi no sustituido.
69. El compuesto de la forma de realización 68, donde R_{5d} es OMe.
70. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-67, donde R_{5d} es (C_3-C_6)-cicloalquilo no sustituido.
71. El compuesto de la forma de realización 70, donde R_{5d} es ciclopropilo.
72. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-35, donde R_{5b}, y R_{5d} son en cada caso H.
73. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es H.
74. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es Me.
75. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es haluro.
76. El compuesto de la forma de realización 75, donde R_a es Cl o F.
77. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es CF_3.
78. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es $C(H)F_2$.

79. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es $C(F)H_2$.
80. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.
81. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, donde R_a es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.
82. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es H.
83. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es Me.
84. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es haluro.
85. El compuesto de la forma de realización 84, donde R_b es Cl o F.
86. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es CF_3.
87. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es $C(H)F_2$.
88. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es $C(F)H_2$.
89. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.
90. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-81, donde R_b es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.
91. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es H.
92. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es Me.
93. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es haluro.
94. El compuesto de la forma de realización 93, donde R_c es Cl o F.
95. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es CF_3.
96. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es $C(H)F_2$.
97. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es $C(F)H_2$.
98. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) no sustituido.
99. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-90, donde R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido, sustituido con F o OMe.
100. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-99, donde R_x es H.
101. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-99, donde R_x es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido.
102. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-100, donde R_y es H.

103. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-100, donde R_y es (C_1-C_6)-alquilo no sustituido.

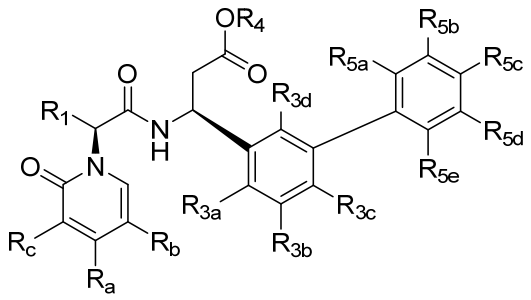
104. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, 80-81, 89-90, y 98-99, donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros no sustituido.

105. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-72, 80-81, 89-90, y 98-99, donde R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido, sustituido con al menos un haluro, (C_1-C_4) alquilo sustituido o no sustituido, o OMe.

106. El compuesto de la forma de realización 104 o 105, donde el anillo de 4-6 miembros es un heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

107. El compuesto de la forma de realización 104 o 105, donde el anillo de 4-6 miembros es un heterocicloalquilo de 4-5 miembros.

108. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

donde

al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_3)alquilen-N(R_x)(R_y);

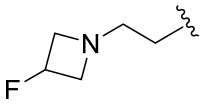
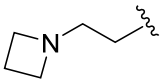
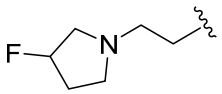
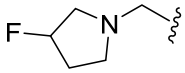
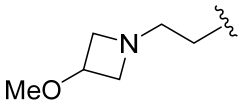
R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y metilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido ; y

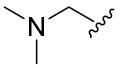
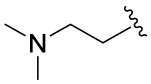
R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en metilo y F.

109. El compuesto de la forma de realización 108, donde R_{5a}, y R_{5e} son en forma independiente (C_1-C_4) alquilo no sustituido.

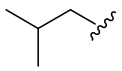
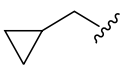
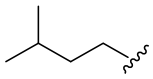
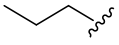
110. El compuesto de la forma de realización 108 o 109, donde R_b es $-(C_1\text{-}C_3)$alquilen-$N(R_x)(R_y)$ no sustituido.

111. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_a se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C(H)F_2$, CF_3, y Me.

112. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_b se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  .

113. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_b se selecciona entre el grupo que consiste en  , y  .

114. El compuesto de la forma de realización 1 o 108, donde R_c es H o F.

115. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 y 108-114, donde R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

116. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es CF_3.

117. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es $C(H)F_2$.

118. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es $C(F)H_2$.

119. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es metilo.

120. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es OMe.

121. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-115, donde R_{5a} es F o Cl.

122. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es H.

123. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es CF_3.

124. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es $C(H)F_2$.

125. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es $C(F)H_2$.

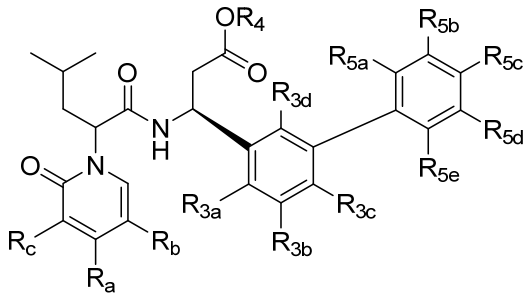
126. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es metilo.

127. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es OMe.

128. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-121, donde R_{5b} es F o Cl.

129. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es H.
130. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es CF_3.
131. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es $C(H)F_2$.
132. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es $C(F)H_2$.
133. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es metilo.
134. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es OMe.
135. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-128, donde R_{5c} es F o Cl.
136. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es H.
137. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es CF_3.
138. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es $C(H)F_2$.
139. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es $C(F)H_2$.
140. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es metilo.
141. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es OMe.
142. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-135, donde R_{5d} es F o Cl.
143. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es CF_3.
144. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es $C(H)F_2$.
145. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es $C(F)H_2$.
146. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es metilo.
147. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es OMe.
148. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-142, donde R_{5e} es F o Cl.
149. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde al menos uno de R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} es H.
150. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde al menos dos de R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} es H.
151. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-121, donde R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} son H.
152. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es H.
153. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es metilo.
154. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es haluro.
155. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es CF_3.
156. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es $C(H)F_2$.
157. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es $C(F)H_2$.

158. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-151, donde R_{3a} es OMe.
159. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es H.
160. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es metilo.
161. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es haluro.
162. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es CF_3.
163. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es $C(H)F_2$.
164. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es $C(F)H_2$.
165. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es OMe.
166. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es OCF_3.
167. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, y 108-158, donde R_{3b} es ciclopropilo.
168. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-151, donde R_{3a} es metilo y R_{3b} es F.
169. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 108-151, donde R_{3a} es F y R_{3b} es metilo.
170. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto se selecciona entre cualquiera de los compuestos de Figura 1, o un enantiómero del mismo.
171. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic)



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido, -OCF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

172. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico;

ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico;

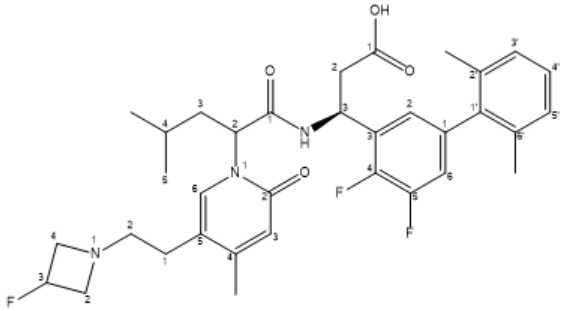
ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico,

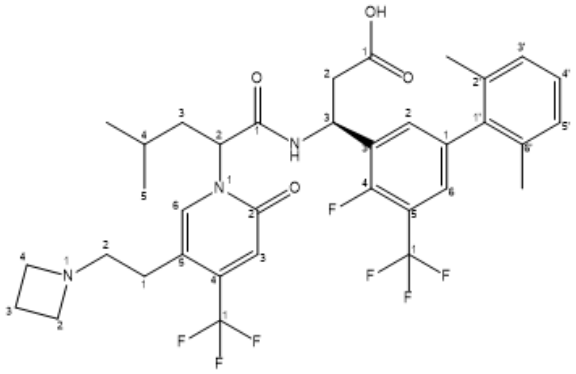
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

173. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



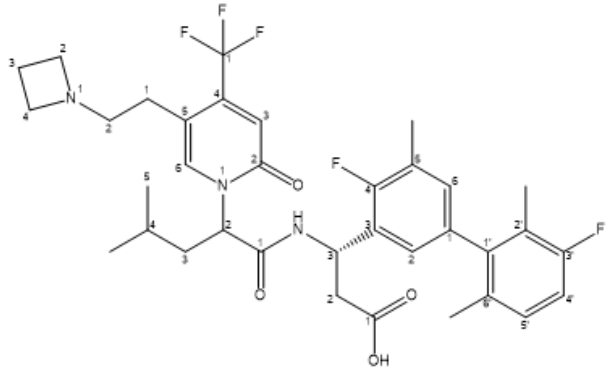
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

174. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



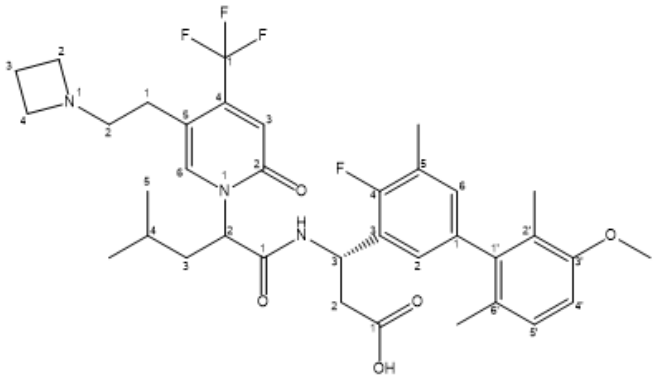
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

175. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



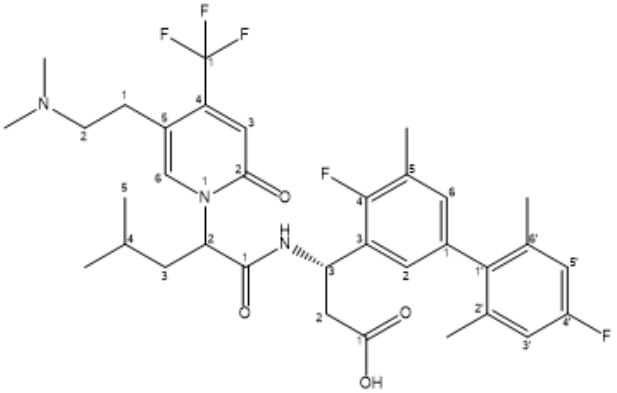
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

176. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



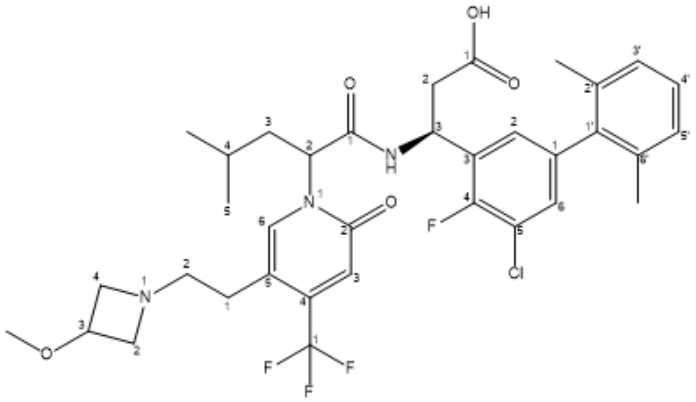
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

177. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



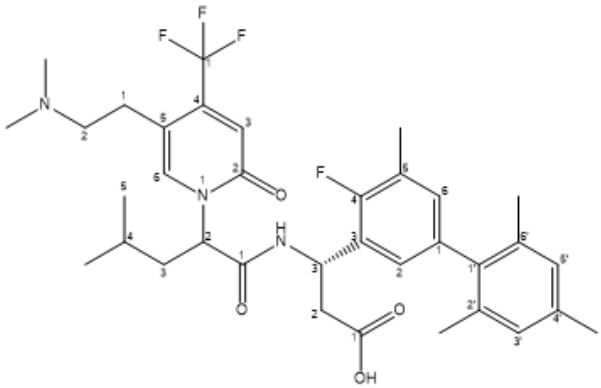
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

178. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



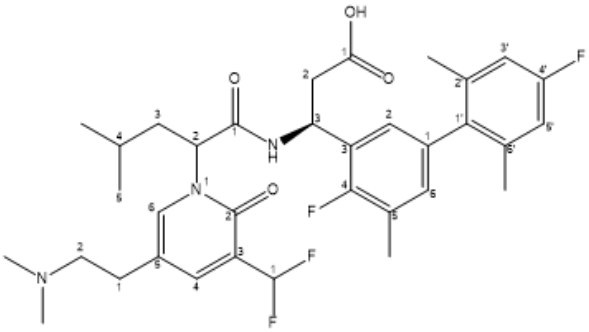
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

179. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



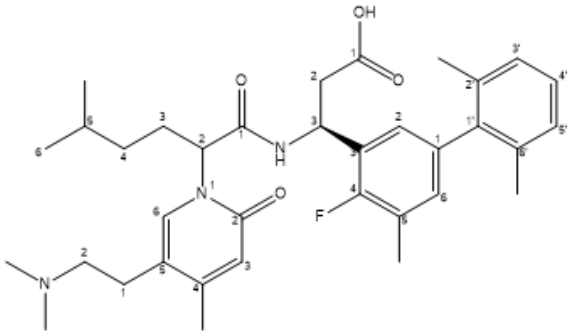
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

180. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



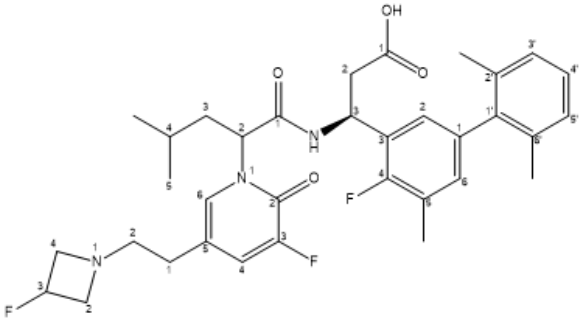
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

181. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



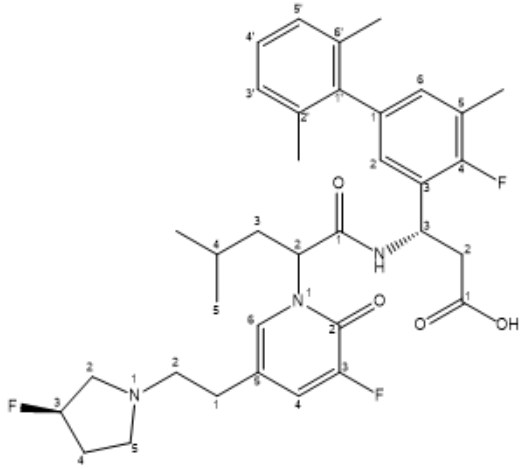
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

182. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



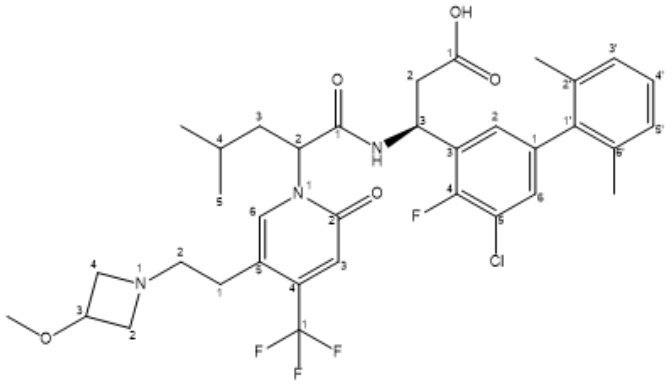
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

183. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

184. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

185. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

186. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

187. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

188. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

189. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

190. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-

(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

191. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

192. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

193. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

194. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

195. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

196. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

197. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

198. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-

fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

199. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

200. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

201. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

202. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

203. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

204. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

205. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

206. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-

oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

207. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

208. El compuesto de la forma de realización 1, donde el compuesto es ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

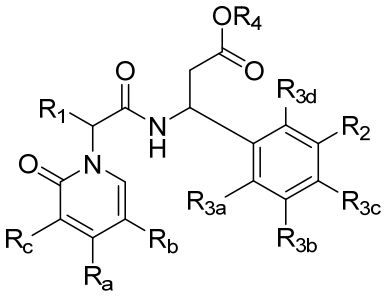
209. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

210. Un método para inhibir la $\alpha_4\beta_7$ integrina en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208 en condiciones que son efectivas para reducir la adherencia de la célula a MAdCAM-1.

211. Un método para reducir la adherencia de una célula que comprende una $\alpha_4\beta_7$ integrina a MAdCAM-1, donde el método comprende poner en contacto a la célula con un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208 en condiciones que son efectivas para reducir la adherencia de la célula a MAdCAM-1.

212. Un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización 1-208

En algunas formas de realización, el siguiente compuesto de Fórmula (I):



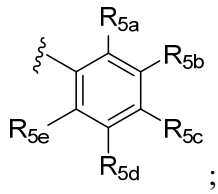
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, $-OCF_3$, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H;

R_{5a}, y R_{5e} son en forma independiente metilo;

R_{5b}, y R_{5c} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

R_{5d} es H; y

donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

a. ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

b. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

c. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

d. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

e. ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

f. ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

g. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

h. ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

i. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

j. ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

k. ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

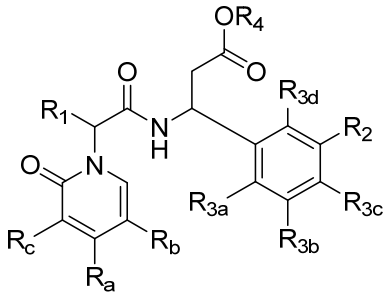
En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como ingrediente farmacéutico activo:



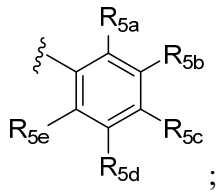
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y); con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

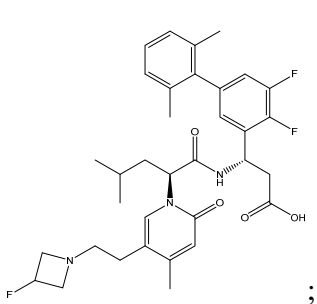
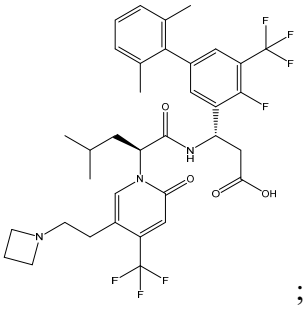
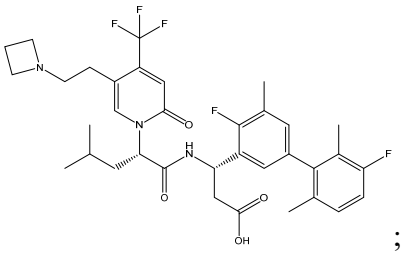
R_4 es H;

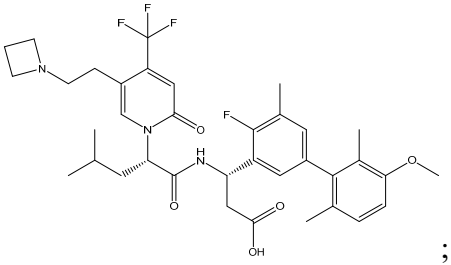
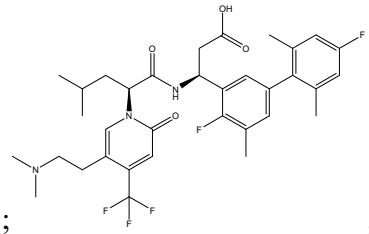
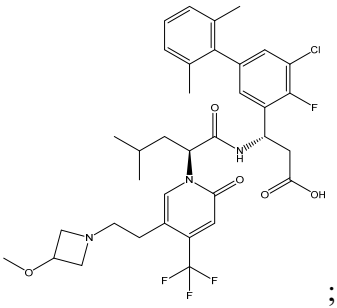
R_{5a}, y R_{5e} son en forma independiente metilo;

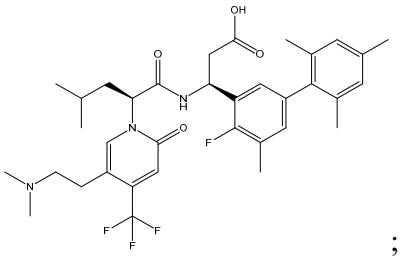
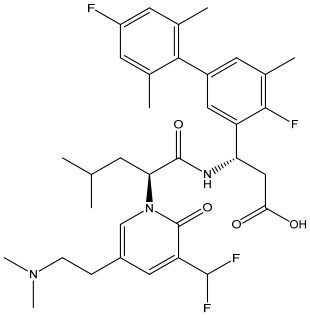
R_{5b}, y R_{5c} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

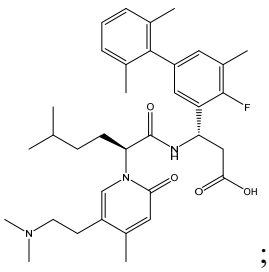
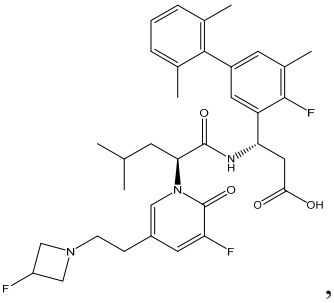
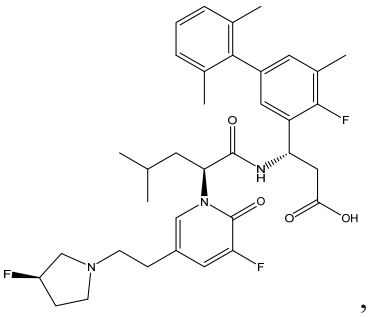
R_{5d} es H; y

donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:


;

;

;

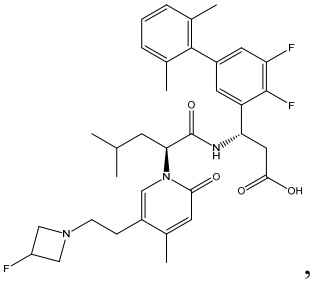

;

;

;


;

;

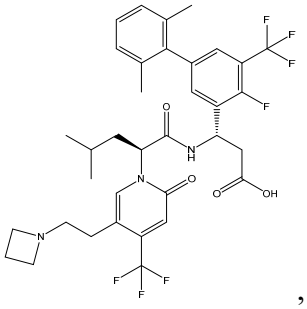

;

, y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es

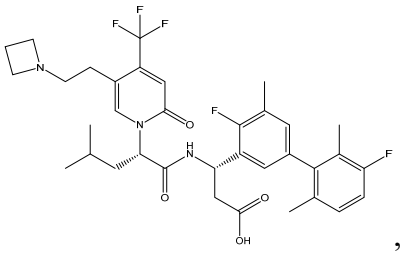

, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



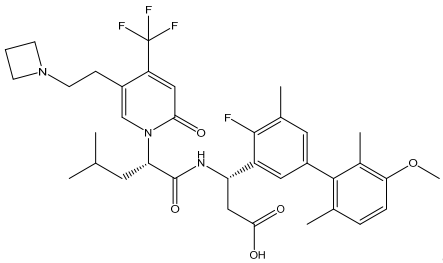
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



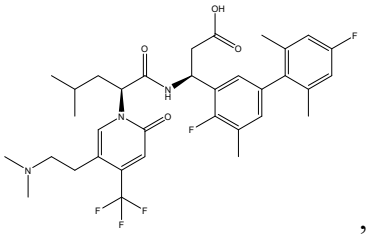
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



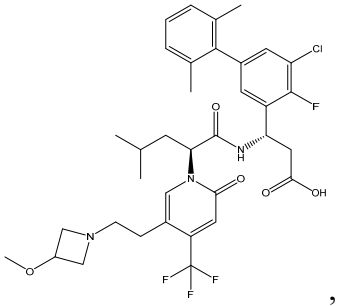
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



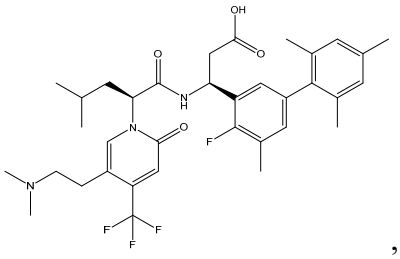
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



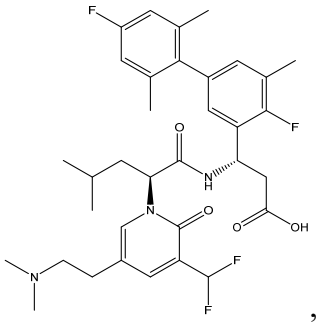
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



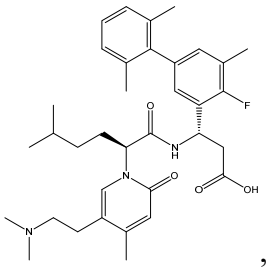
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



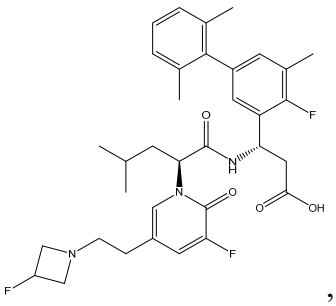
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



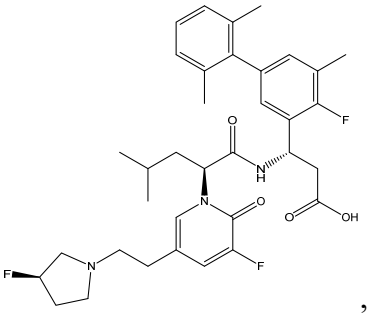
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



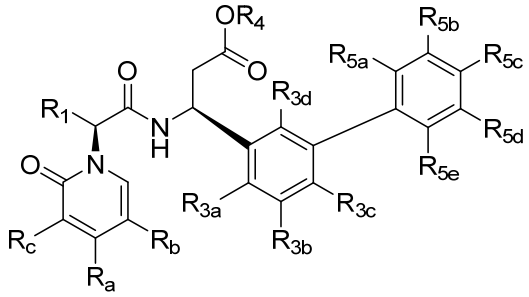
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia),

donde:

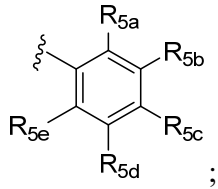
R_a, es CF_3;

R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido;

R_x y R_y son en forma independiente (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_c es H;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_2 es  ;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} es H;

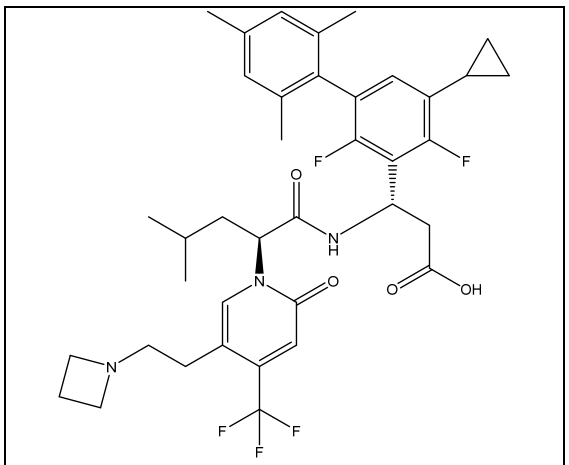
R_{3d} es haluro;

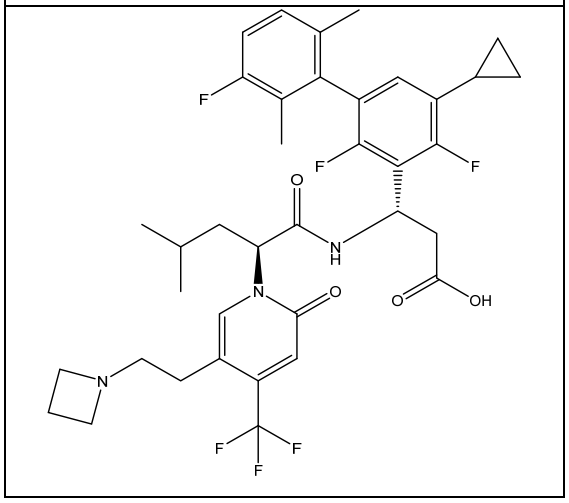
R_4 es H;

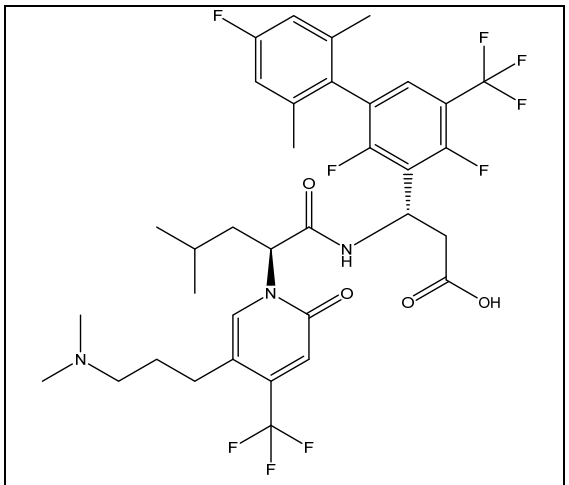
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre sí entre (C_1-C_5)-alquilo; y

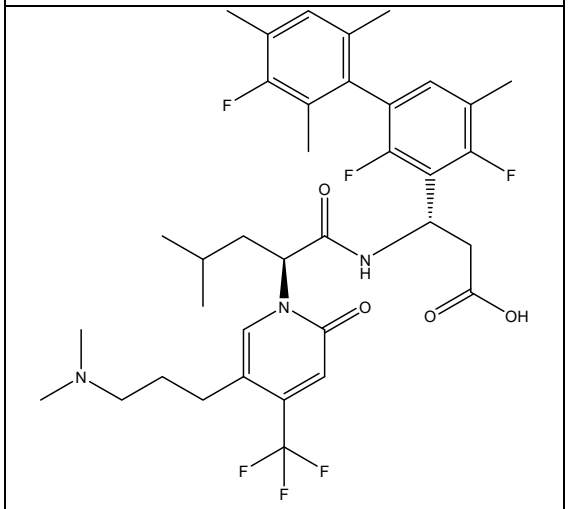
R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

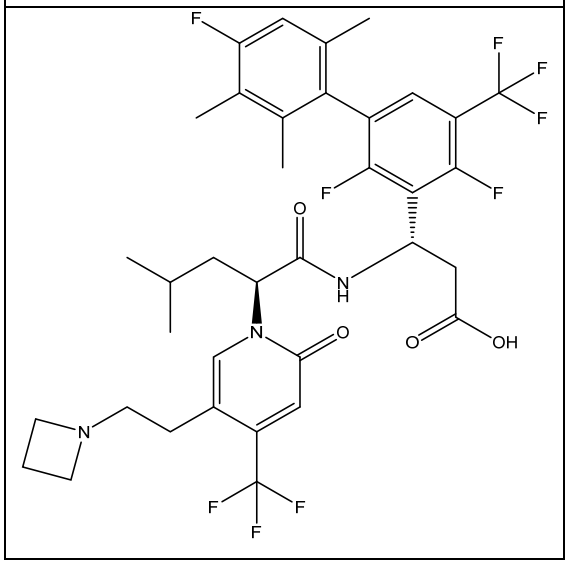
donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

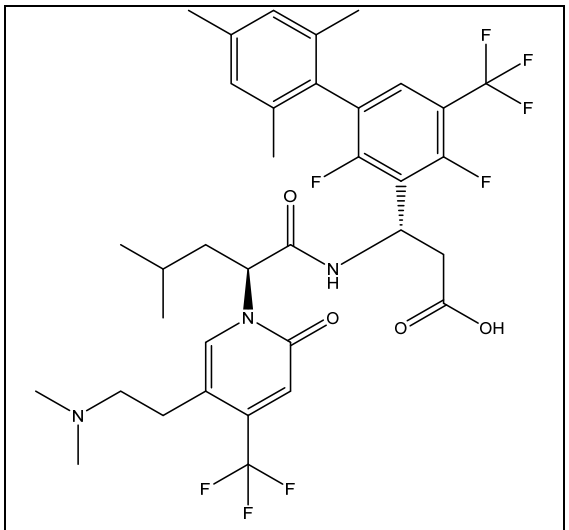
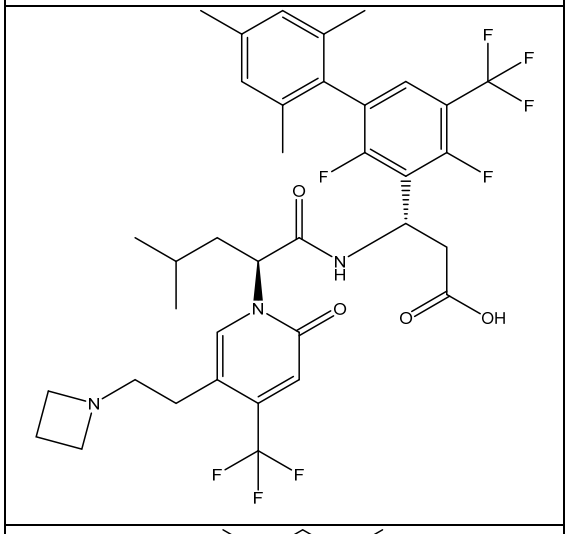
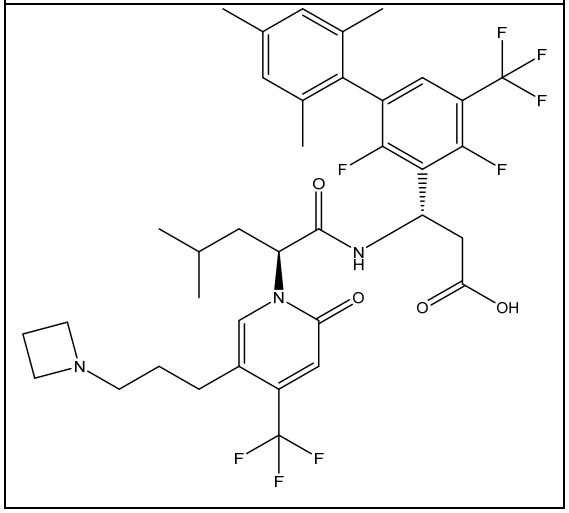


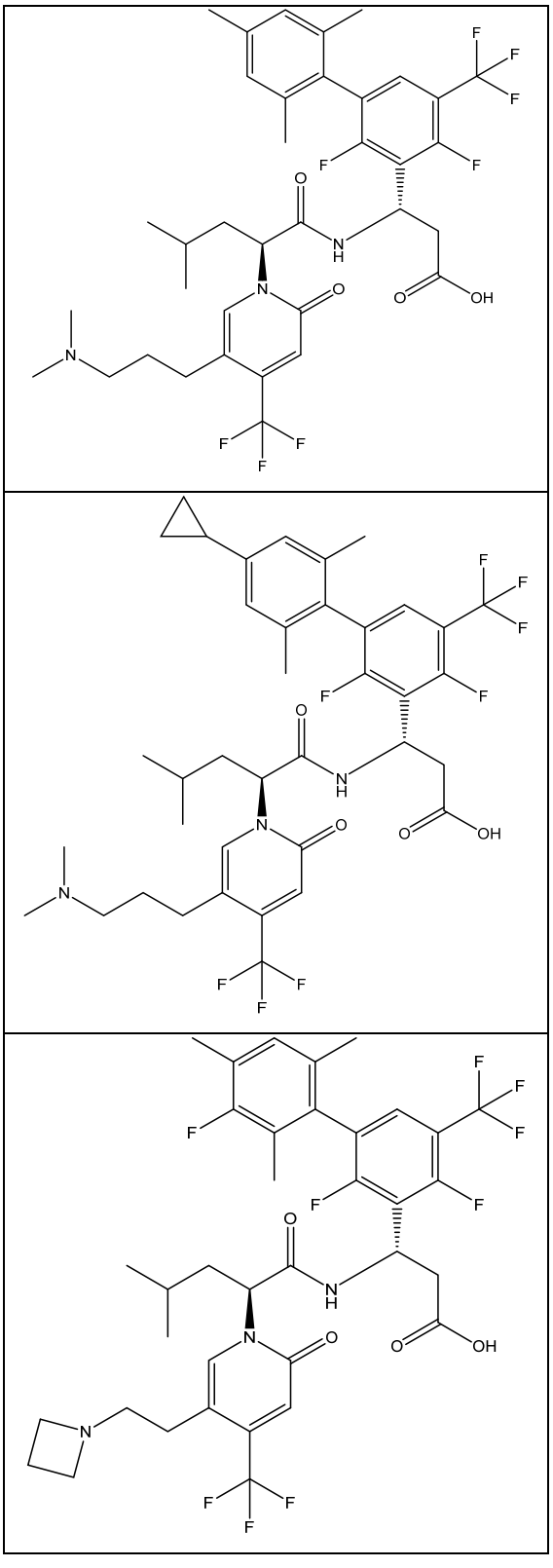




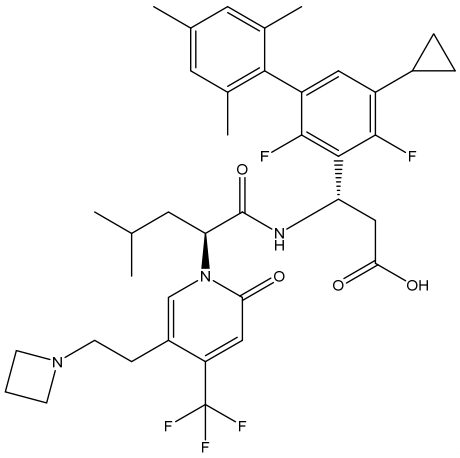




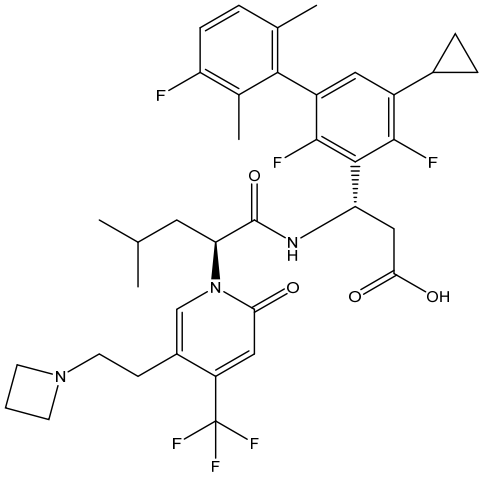


En algunas formas de realización, el compuesto es



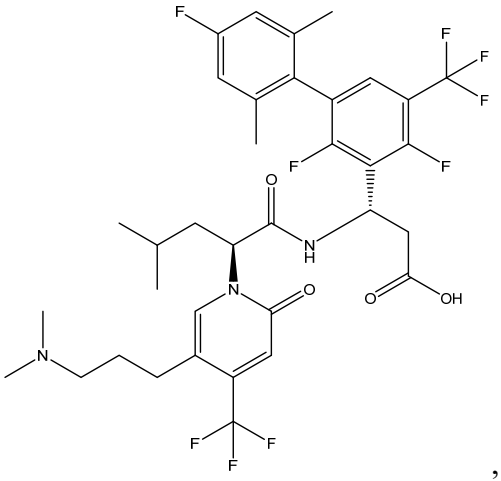
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



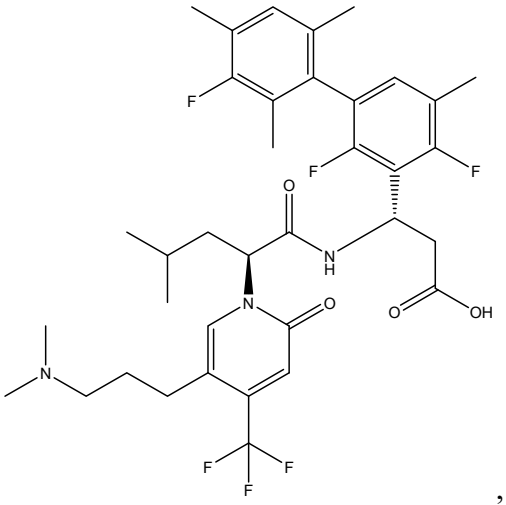
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



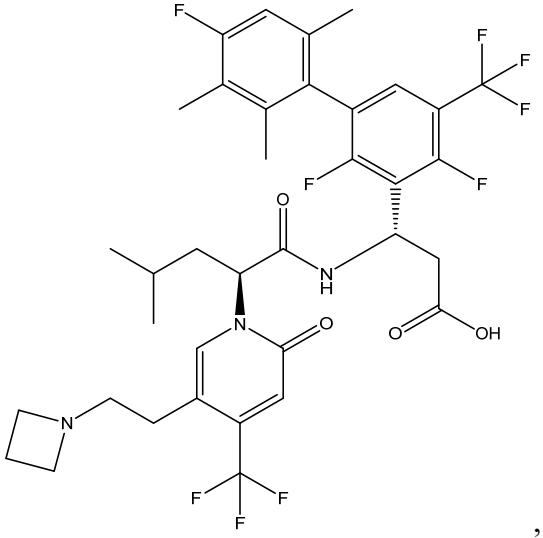
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



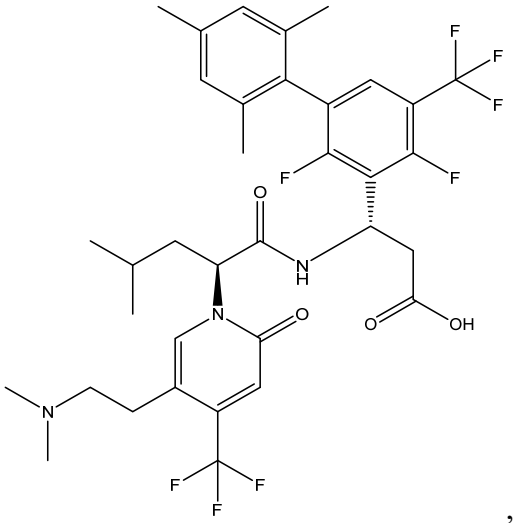
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



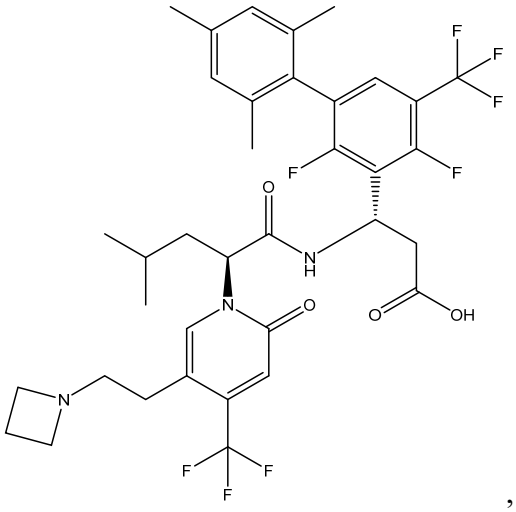
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



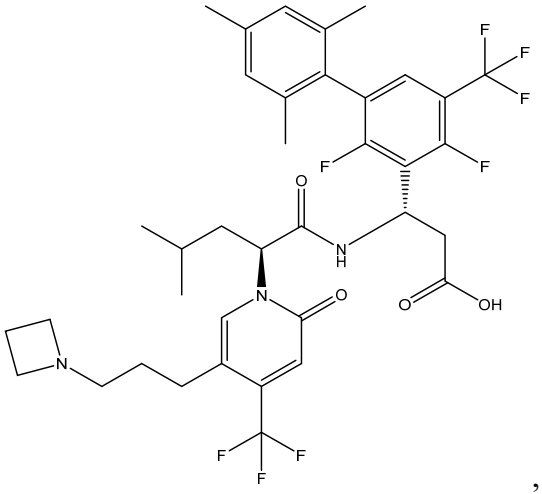
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



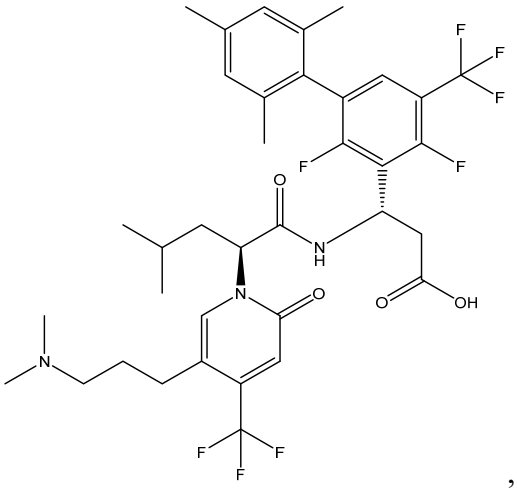
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la reivindicación 25, donde el compuesto es



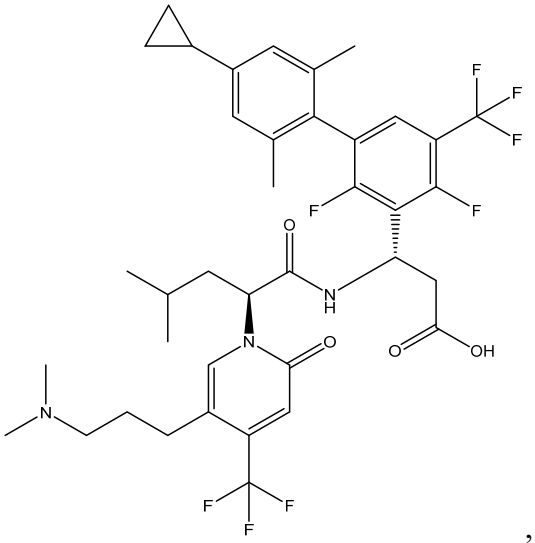
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la reivindicación 25, donde el compuesto es



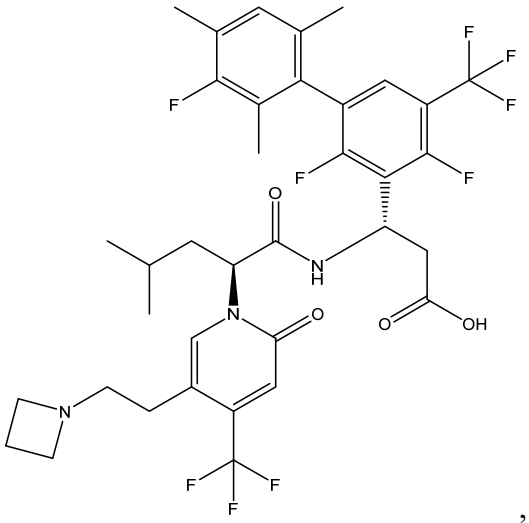
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es



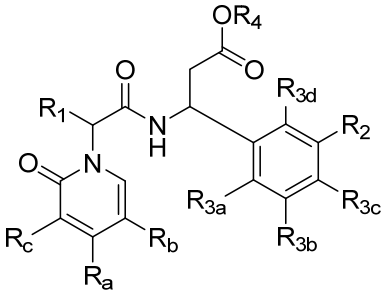
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es

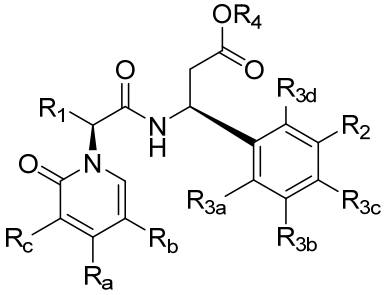


, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

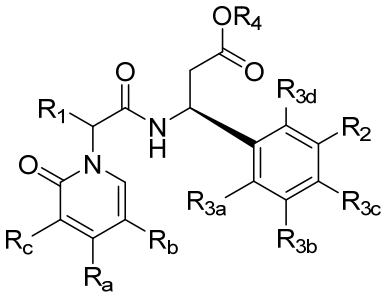
En algunas formas de realización, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente farmacéutico activo. En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

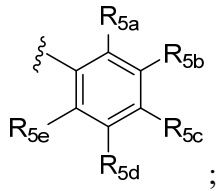
donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, - OCF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alcoxi, -CH_2CF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y),

donde el (C_1-C_5)-alquilo sustituido está sustituido con haluro, amino, o (C_1-C_4)-alquilamino; y el -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido está sustituido con haluro o (C_1-C_4)-alcoxi;

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo;

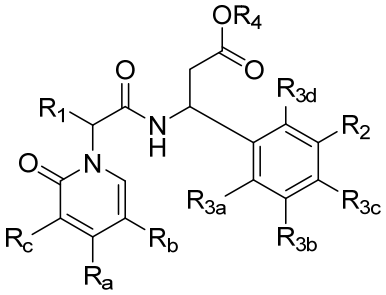
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_5)-alquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

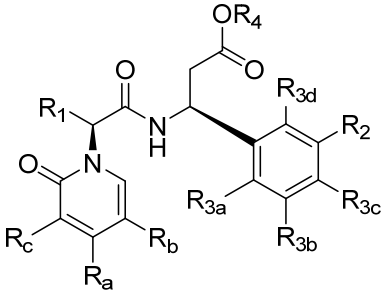
En una forma de realización de la Fórmula (Ib) precedente, el compuesto no es un compuesto ilustrado en la Figura 1.

En una forma de realización de la Fórmula (Ib) precedente, el compuesto es un compuesto ilustrado en la Figura 2 y/o 3.

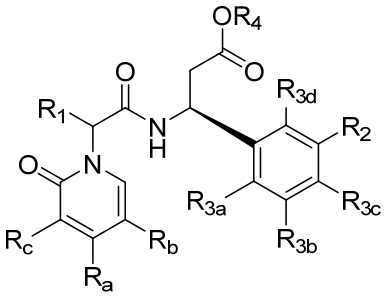
En algunas formas de realización, la invención se relaciona con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

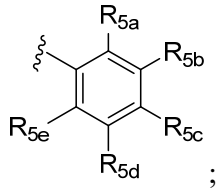
R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, - OCF_3, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_5)-alcoxi, -CH_2CF_3, y -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido; con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y),

donde el (C_1-C_5)-alquilo sustituido está sustituido con haluro, amino, o (C_1-C_4)-alquilamino; y el -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido está sustituido con haluro, (C_1-C_5)-alquilo, (C_1-C_5)-alquil-OCH_3, (C_1-C_4)-haloalquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_4)-alcoxi, o heterociclilo;

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y (C_1-C_6)-alquilo; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_1-C_4)-alquilen-(C_3-C_6)-cicloalquilo, o (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi,

donde el (C_1-C_6)-alquilo sustituido está sustituido con haluro o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R_2 es 

;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3 -CN, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido;

R_{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, hidroxilo, haluro, y -(C_1-C_4)-alcoxi;

R_4 es H, o (C_1-C_4)-alquilo;

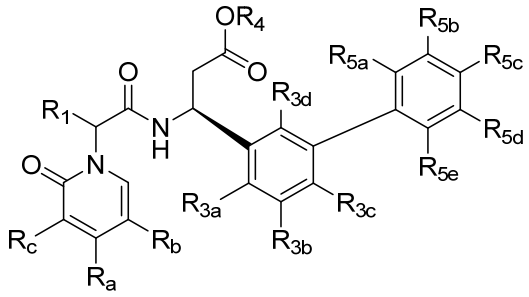
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_3-C_6)-cicloalquilo (C_1-C_5)-alquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

En una forma de realización de la Fórmula (Ib) precedente, el compuesto no es un compuesto ilustrado en la Figura 1.

En una forma de realización de la Fórmula (Ib) precedente, el compuesto es un compuesto ilustrado en la Figura 2 y/o 3.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ib),



(Ib),

en donde

R_a se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente del grupo formado por (C_1-C_6)-alquilo; o R_x y R_y tomados juntos con el N al cual están unidos forman un anillo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con haluro o (C_1-C_4)-alcoxi;

R_c se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo;

R_{3a} es haluro;

R_{3b} se selecciona del grupo formado por (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con haluro, y (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R_{3c} es hidrógeno;

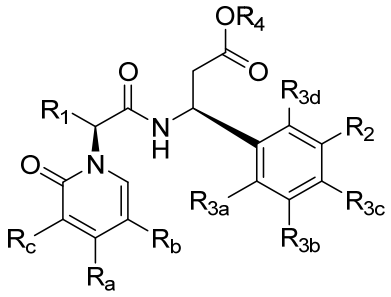
R_{3d} se selecciona del grupo formado por H y haluro;

R_4 es hidrógeno;

R_{5a}, y R_{5e} son cada uno (C_1-C_5)-alquilo; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente del grupo formado por H, CN, haluro, (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con haluro (por ejemplo, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$), (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia),



(Ia)

en donde

R_a se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y metilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente del grupo formado por metilo y etilo; o R_x y R_y tomados juntos con el N al cual están unidos forman un anillo de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con F o metoxi;

R_c se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y metilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_1 se selecciona del grupo formado por isobutilo y isopentilo;

R_{3a} es F;

R_{3b} se selecciona del grupo formado por (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con F, y (C_3-C_6)- cicloalquilo;

R_{3c} es hidrógeno;

R_{3d} se selecciona del grupo formado por H y F;

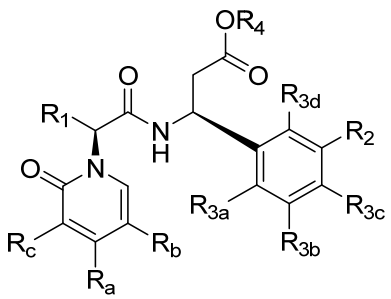
R_4 es hidrógeno;

R_{5a}, y R_{5e} son cada uno metilo;

R_{5b} y R_{5d} se seleccionan en forma independiente del grupo formado por H, F, metilo y metoxi; y

R_{5c} se selecciona del grupo formado por F, metilo y ciclopropilo.

En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia),



(Ia)

en donde

R_a se selecciona del grupo formado por hidrógeno, y metilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_b es -(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y);

R_x y R_y are metilo; o R_x y R_y tomados juntos con el N al cual están unidos forman un anillo de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con F o metoxi;

R_c se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y metilo opcionalmente sustituido con haluro;

R_1 se selecciona del grupo formado por isobutilo y isopentilo;

R_{3a} es F;

R_{3b} se selecciona del grupo formado por (C_1-C_5)-alquilo opcionalmente sustituido con F, y (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R_{3c} es hidrógeno;

R_{3d} es F;

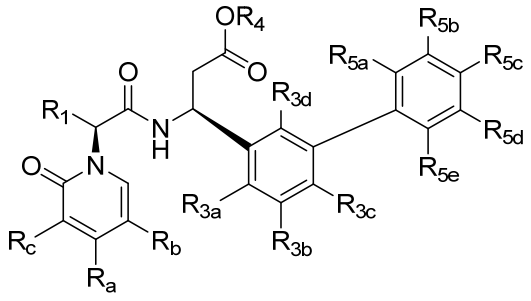
R_4 es hidrógeno;

R_{5a}, y R_{5e} son cada uno metilo;

R_{5b} y R_{5d} se seleccionan en forma independiente del grupo formado por H, F, metilo y metoxi; y

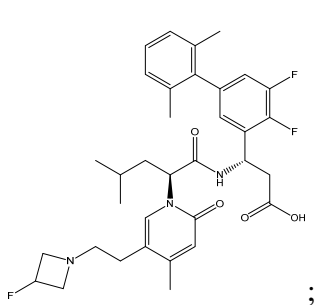
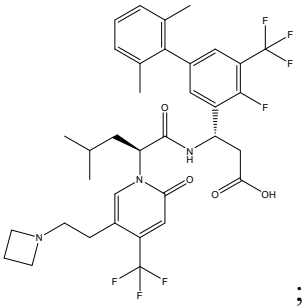
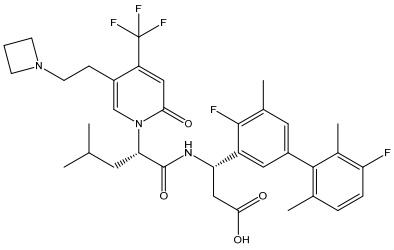
R_{5c} se selecciona del grupo formado por F, metilo y ciclopropilo.

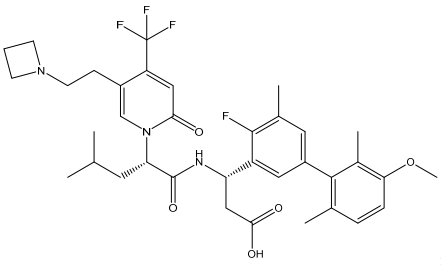
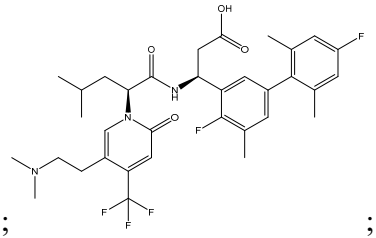
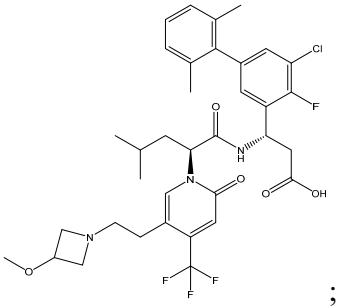
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia):

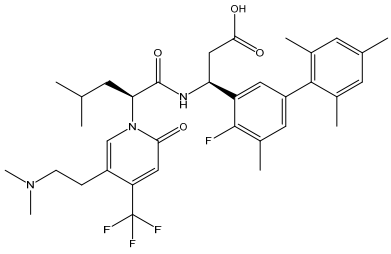
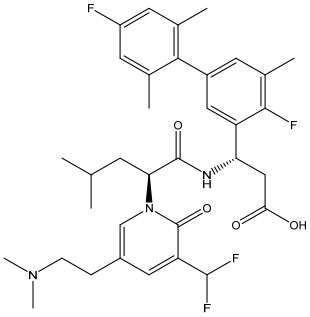


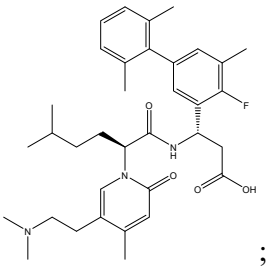
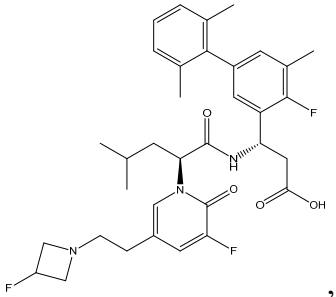
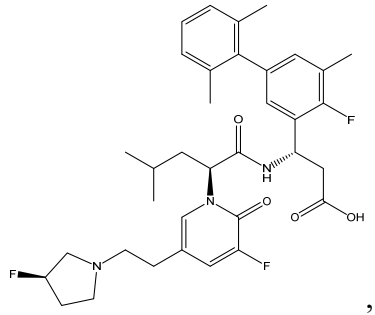
(Ia)

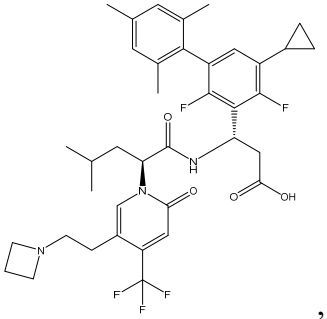
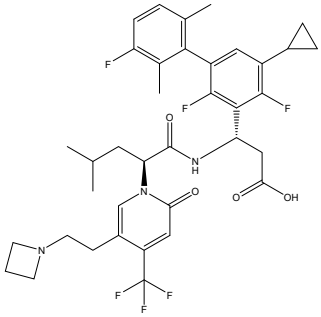
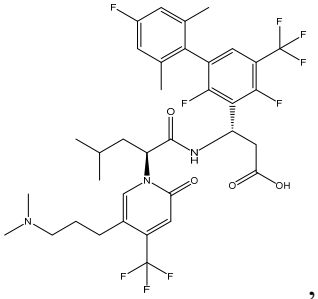
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, y R_4 en la Fórmula (Ia) en forma independiente entre sí son como se definen precedentemente para la Fórmula (I), y con la condición de que el compuesto de Fórmula (Ia) no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

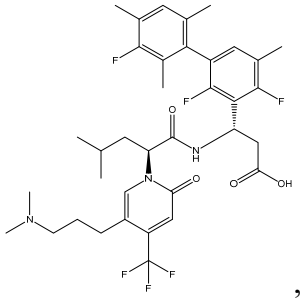
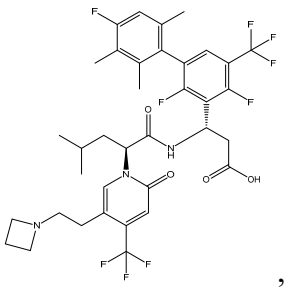
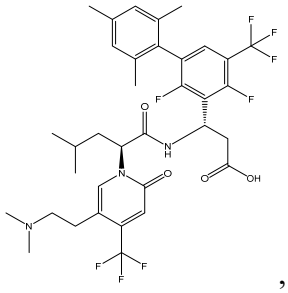

;

;

;

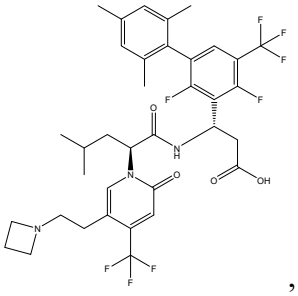
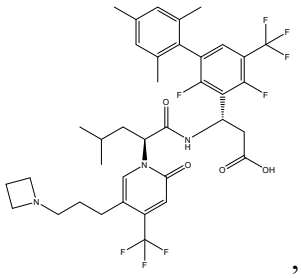
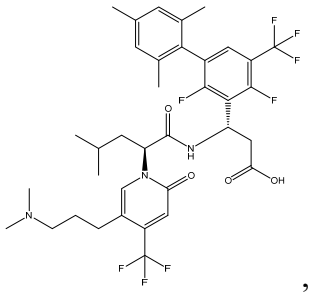

;

;

;

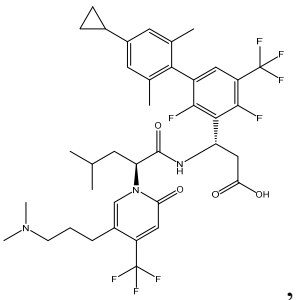
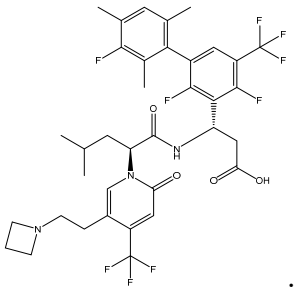

;

;


;

,

,

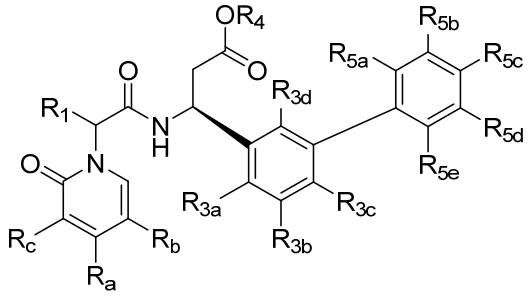

,

,

,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

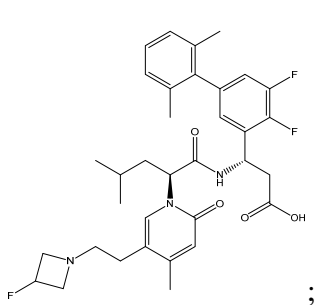
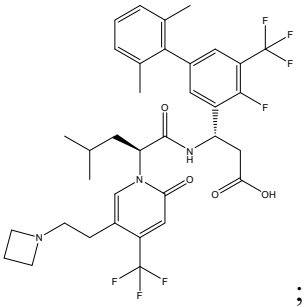
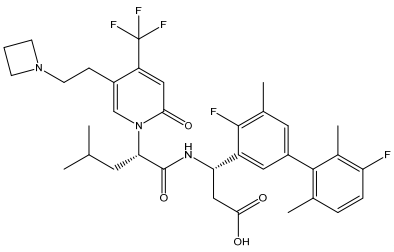
 , y  .

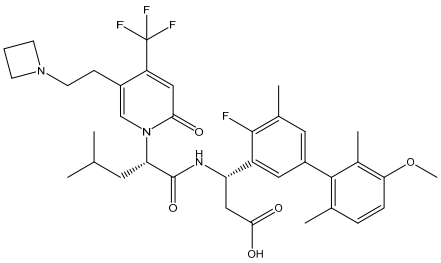
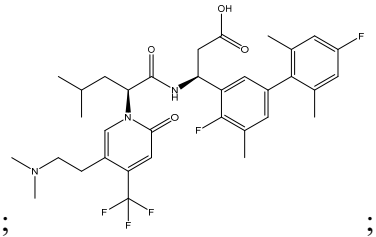
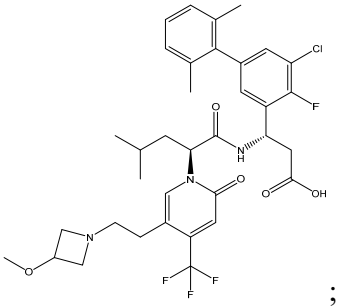
En algunas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ib):

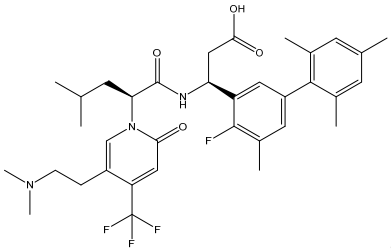
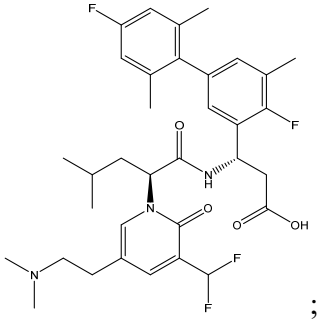
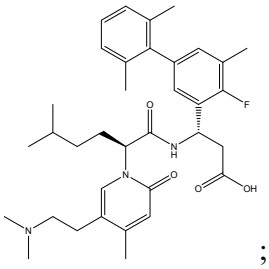


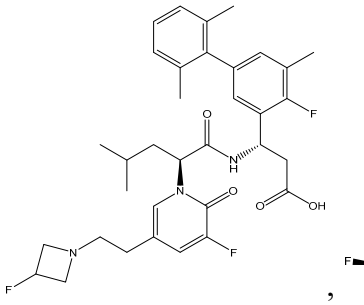
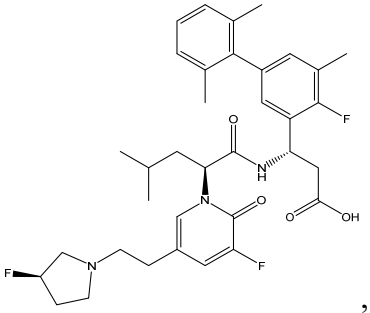
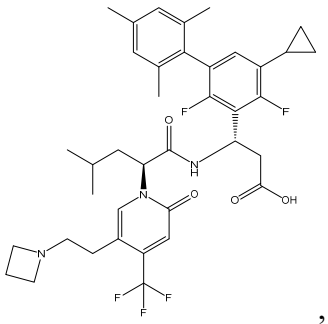
(Ib)

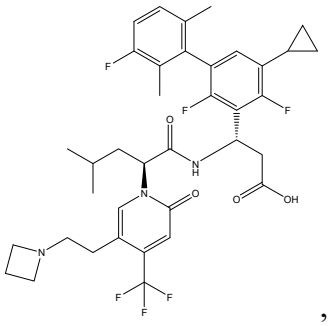
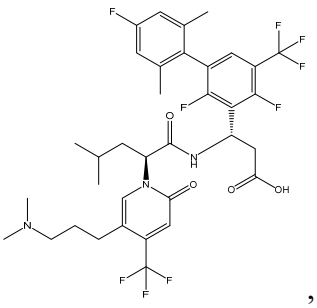
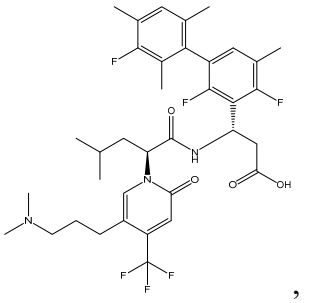
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, y R_4 en la Fórmula (Ia) en forma independiente entre sí son como se definen precedentemente para la Fórmula (I), y con la condición de que el compuesto de Fórmula (Ia) no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

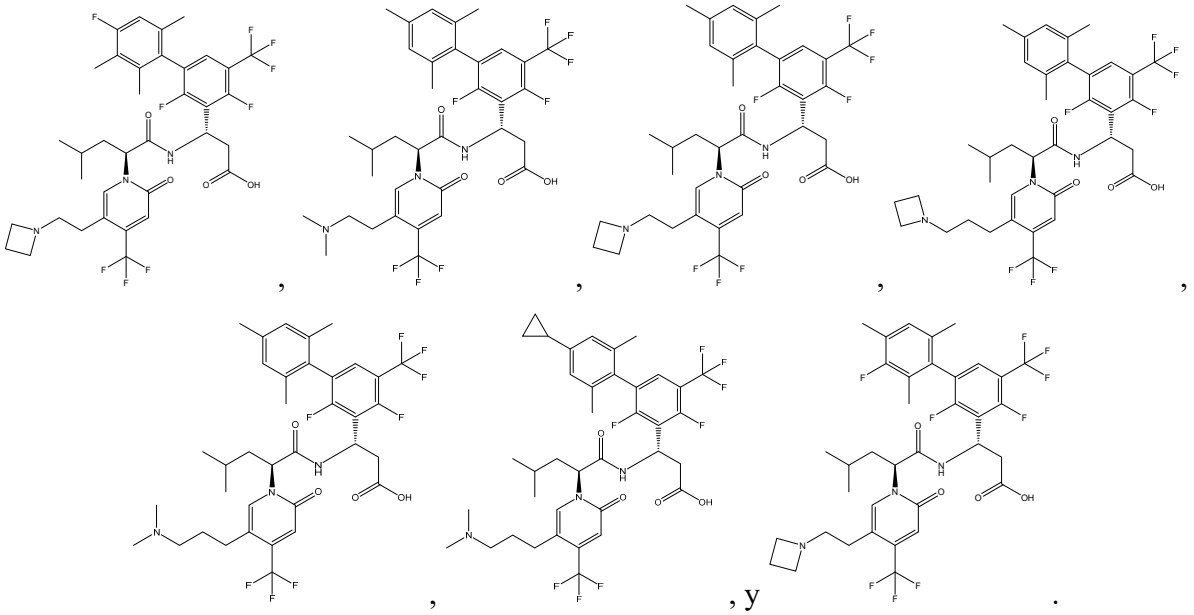

;

;

;


;

;

;

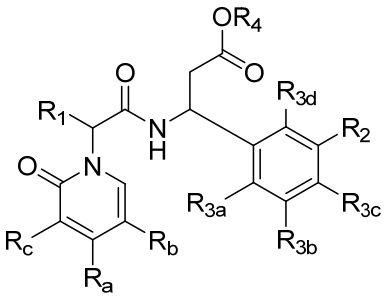

;

;

;


,

,

,


,

,

,



En algunas formas de realización, un compuesto puede ser un compuesto de Fórmula (I)



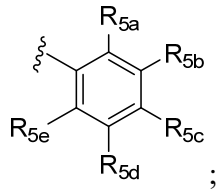
(I)

donde

R_a, R_b, y R_c se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, Me, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, y $–(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$; con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, y R_c es -$(C_1\text{-}C_5)$alquilen-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x y R_y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H y $(C_1\text{-}C_6)$-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_1 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo;

R_2 es  ;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c}, y R_{3d} son H;

R_4 es H;

R_{5a}, y R_{5e} son de forma independiente metilo;

R_{5b}, y R_{5c} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

R_{5d} es H; y

con la condición de que el compuesto de Formula (I) no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

a. ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

b. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

c. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

d. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

e. ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

f. ácido (S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

g. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

h. ácido (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

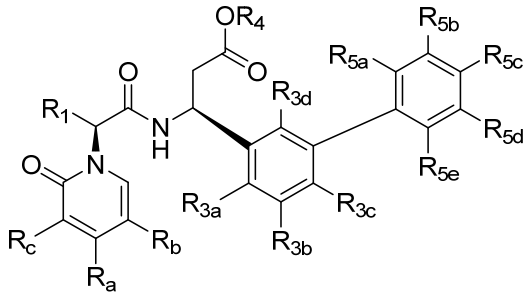
i. ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico;

j. ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico; y

k. ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, un compuesto puede ser un compuesto de Fórmula (Ia)



(Ia),

donde:

R_a, es CF_3;

R_b es–(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido;

R_x y R_y son en forma independiente (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_c es H;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} es H;

R_{3d} es haluro;

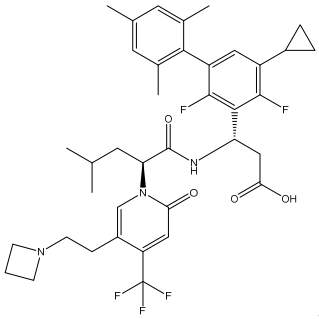
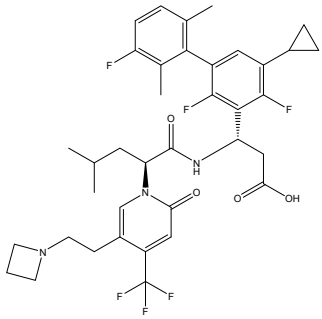
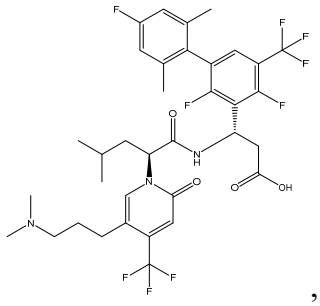
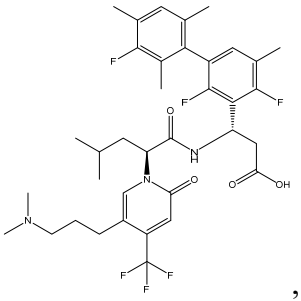
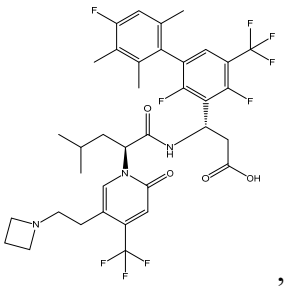
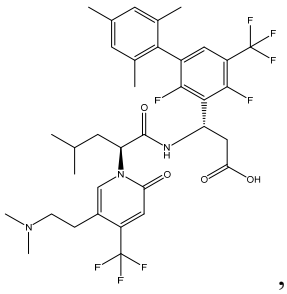
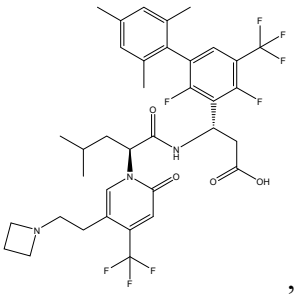
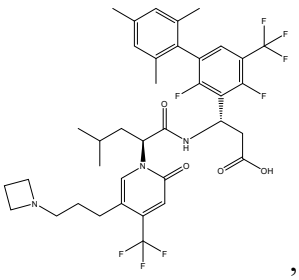
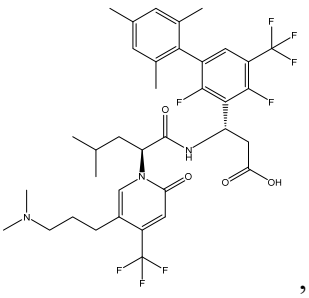
R_4 es H;

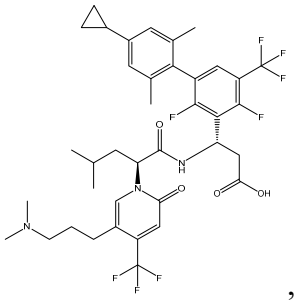
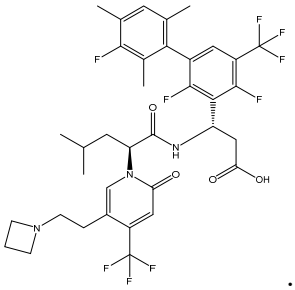
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre (C_1-C_5)-alquilo; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

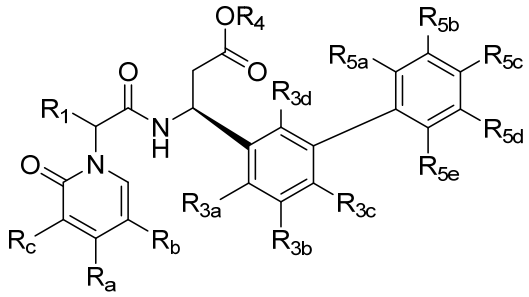
con la condición de que el compuesto de Formula (Ia) no se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y .

En algunas formas de realización, un compuesto puede ser un compuesto de Fórmula (Ib)



(Ib),

donde:

R_a, es CF_3;

R_b es –(C_1-C_5)alquilen-N-(R_x)(R_y) sustituido o no sustituido;

R_x y R_y son en forma independiente (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido; o R_x y R_y tomados junto con el N al que están unidos forman un anillo de 4-6 miembros;

R_c es H;

R_1 es (C_1-C_6)-alquilo sustituido o no sustituido;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, -OH, -CN, haluro, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-alcoxi, -OCF_3, y (C_1-C_4)-alquilen-(C_1-C_4)-alcoxi sustituido o no sustituido; con la condición de que R_{3a} y R_{3b} no son ambos H;

R_{3c} es H;

R_{3d} es haluro;

R_4 es H;

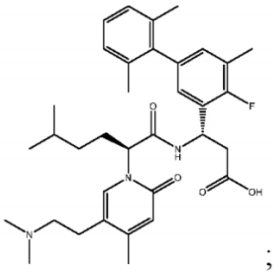
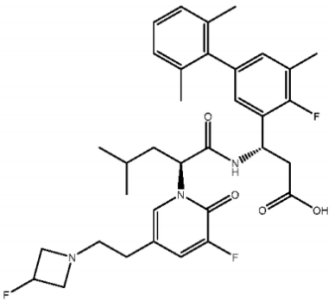
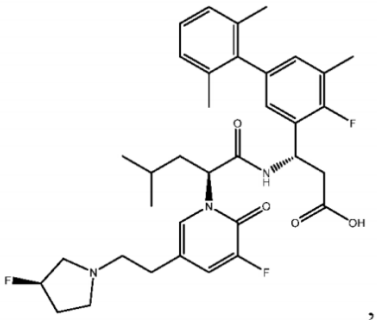
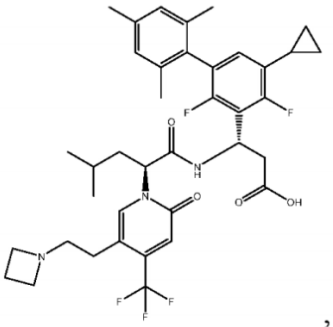
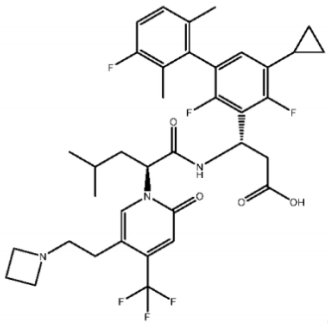
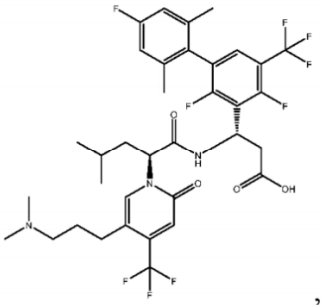
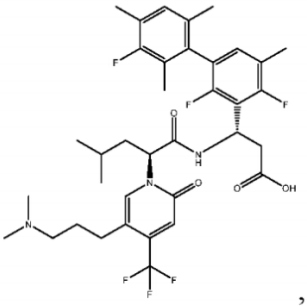
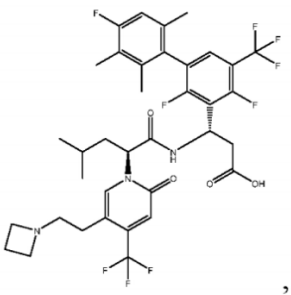
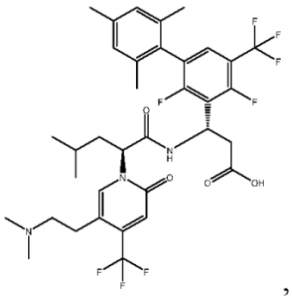
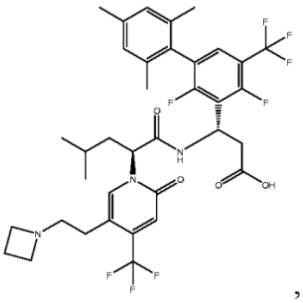
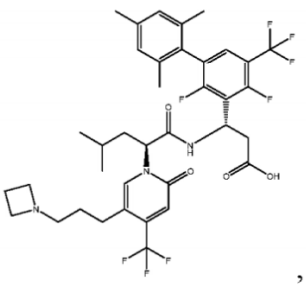
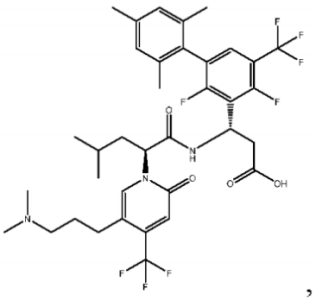
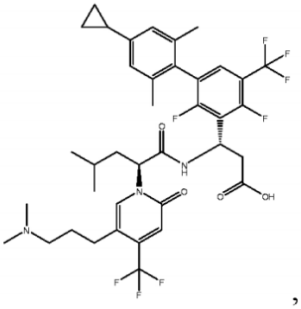
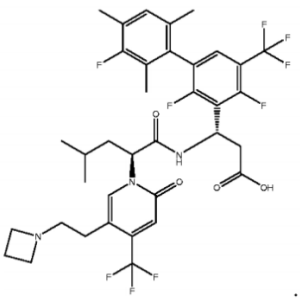
R_{5a}, y R_{5e} se seleccionan en forma independiente entre (C_1-C_5)-alquilo; y

R_{5b}, R_{5c}, y R_{5d} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en H, CN, haluro,

CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-alquilo sustituido o no sustituido, (C_3-C_6)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-6 miembros sustituido o no sustituido, hidroxilo, y (C_1-C_4)-alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que el compuesto de Formula (Ib) no se selecciona del grupo que consiste en:

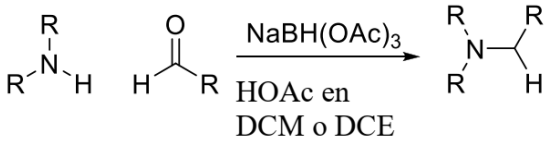

;

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

Ejemplo 1. Esquemas generales para la síntesis de inhibidores de α4 β7

Síntesis de β-aminoácidos

La síntesis de β-aminoácidos se puede realizar usando procedimientos bien conocidos que han sido descritos en la literatura, como por ejemplo, pero de manera no taxativa: "Enantioselective Synthesis of β□Amino Acids", Segunda Edición, Editores: Eusebio Juaristi, Vadim A. Soloshonok, Publicado por primera vez el 27 de enero de 2005, John Wiley & Sons, Inc.; Ellman y colaboradores Acc. Chem. Res, 2002. 35, 984-995; Franklin A. Davis y Bang-Chi Chen Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 13-18; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 7122; Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 7819, y Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12.

Aminaciones reductivas

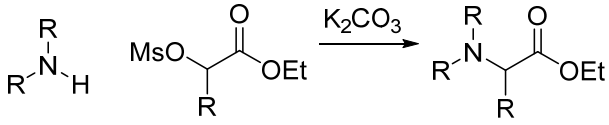


Procedimiento A: Se agitó durante 30 min una mezcla de amina (1 equiv.), aldehído (1,2 equiv.) en DCM (1-2 ml/mmol de amina) a la temperatura ambiente. Luego se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1,5 equiv.) y se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró al vacío el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener la amina deseada.

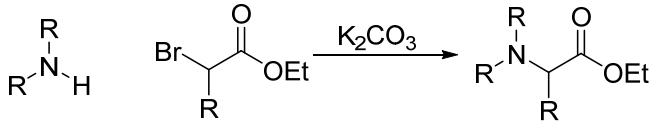
Procedimiento B: Se agitó una mezcla de aldehído (1 equiv.), amina (1,05-2 equiv.) en DCE (3-4 ml/mmol de aldehído) a la temperatura ambiente durante 10-30 minutos. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (3-4 equiv.) en porciones y se agitó a la temperatura ambiente 1-16 hasta comprobar que la reacción se había completado mediante LC/MS. Se concentró al vacío el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener la amina deseada.

Procedimiento C: Se agitó una mezcla de aldehído (1 equiv.), AcOH (1,2 equiv.), amina (1,05-2 equiv.) en DCM (2-3 ml/mmol de aldehído) y MeOH (0,5 ml/mmol de aldehído) a la temperatura ambiente durante 15-30 min. Luego se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (2 equiv.) y se agitó a la temperatura ambiente 1-16 hasta comprobar que la reacción se había completado mediante LC/MS. Se concentró al vacío el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener la amina deseada.

Alquilaciones

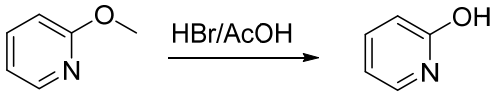


Procedimiento A: A una solución de amina (1 equiv.) en MeCN (3-4 ml/mmol de amina) se le agregó mesilato (1,5 equiv.) y K_2CO_3 (3 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa para dar el producto alquilado.



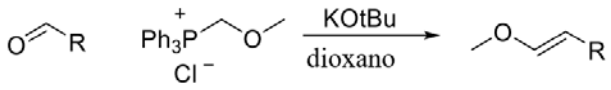
Procedimiento B: A una solución de amina (1 equiv.) en MeCN (3-4 ml/mmol de amina) se le agregó bromuro de alquilo (2 equiv.) y K_2CO_3 (2 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa para dar el producto alquilado.

Desprotecciones de fenol



Se calentó una mezcla de metoxipiridina (1 equiv.) en HBr/AcOH al 44% (10 ml/mmol de sustrato) a 55-75 ºC durante 5-16 horas hasta comprobar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el producto fenólico.

Reacciones de Wittig

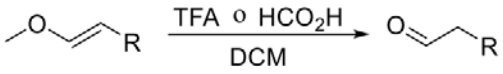


Procedimiento A: Se agitó una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,5 equiv.), T-BuOK (2,5 equiv.) en dioxano (2 ml/mmol de sal de fosfonio) a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó aldehído (1 equiv.) en THF (1 ml/mmol de aldehído). La mezcla se agitó durante 2-16 h a la temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción (se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto de éter enólico.

Procedimiento B: Se agitó una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,1 equiv.), T-BuOK (2,5 equiv.) en THF (4 ml/mmol de sal de fosfonio) a 0 ºC durante 1 h. Luego se agregó

aldehído (1 equiv.) en THF (2 ml/mmol de aldehído). La mezcla se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción (se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto de éter enólico.

Éter enólico a aldehído

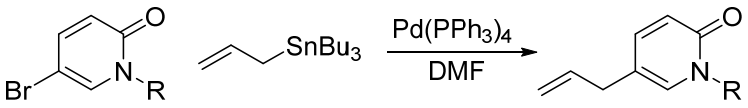


Procedimiento A: Se trató éter enólico (1 equiv.) con TFA (2 ml/mmol) a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el solvente al vacío para proveer el aldehído que se deseaba.

Procedimiento B: Se trató éter enólico (1 equiv.) con HCOOH (2 ml/mmol) a 70 ºC durante 2 horas. Se eliminó el solvente al vacío para proveer el aldehído que se deseaba.

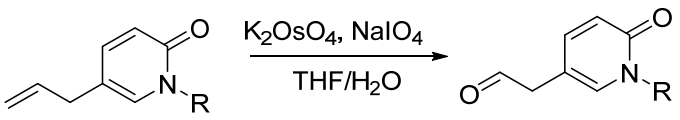
Procedimiento C: A una solución de éter enólico (1 equiv.) en DCM (15 ml/mmol enol éter) se le agregó TFA (2 ml/mmol) y agua (0,25 ml/mmol enol éter). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se trató (se detuvo la reacción con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM; los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) para proveer el aldehído que se deseaba.

Reacción de Stille



A una solución de bromuro de arilo (1 equiv.) y alilestannano (1,2 equiv.) bajo N_2 en DMF (3 ml/mmol de bromuro de arilo) se le agregó Pd (PPh_3)$_4$ (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución acuosa de KF al 20% y se agitó durante 1 hora y se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto que se deseaba.

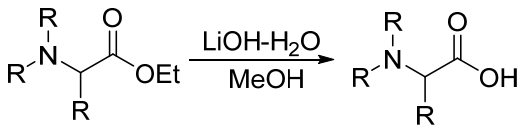
Alqueno a Aldehído



A una solución de alqueno (1 equiv.) en THF/H_2O (1: 1) (10 ml/mmol de alqueno) a 0 °C se le agregó K_2OsO_4-$2H_2O$ (0,01 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se agregó gota

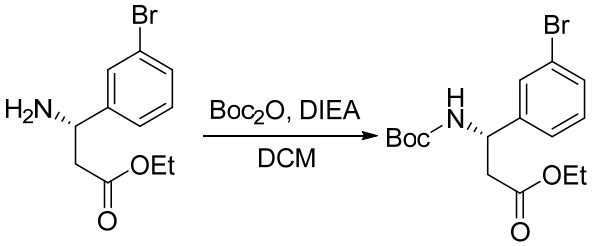
a gota $NaIO_4$ (3 equiv.) en H_2O (1 ml/mmol de alqueno) y se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a la temperatura ambiente y se agitó hasta verificar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató (se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) para dar el aldehído que se deseaba.

Éster a ácido



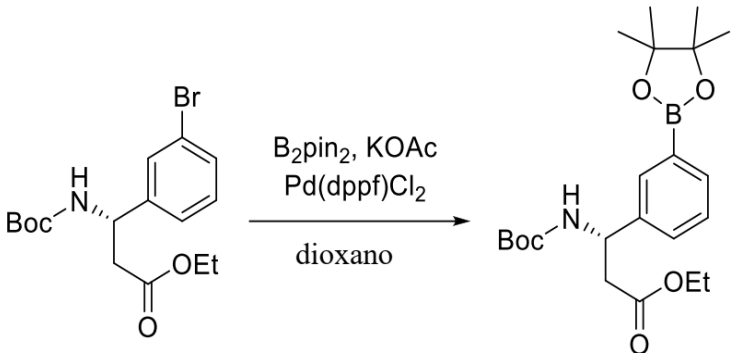
El éster (1 equiv.) se trató con LiOH-H_2O (3-5 equiv.) en MeOH (1-3 ml/mmol éster) y agua (1-3 ml/mmol éster) a la temperatura ambiente durante 1- 5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto de ácido carboxílico que se deseaba.

Protección de aminas



Se agitó una mezcla de amina (1 equiv.), DIEA (3 equiv.) y Boc_2O (2 equiv.) en DCM (5 ml/mmol de amina) a la temperatura ambiente durante 16 h hasta comprobar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató (se lavó con HCl 0,5 N, $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) y se purificó por cromatografía en gel de sílice.

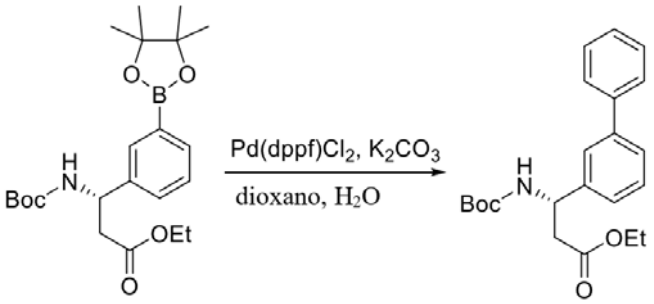
Preparación de arilboranos



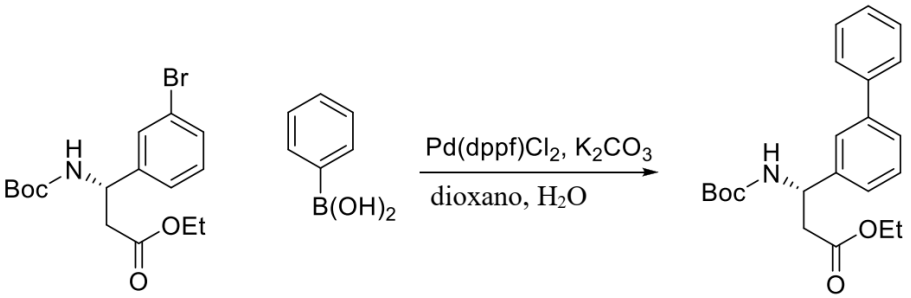
Se agitó una mezcla de bromuro de arilo (1 equiv.), B_2pin_2 (1,2 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 equiv.) y KOAc (3 equiv.) en dioxano (10 ml/mmol de bromuro de arilo) a 110 °C durante 2-5 h bajo N_2 hasta verificar por LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proveer el arilborano que se deseaba.

Acoplamiento de Suzuki

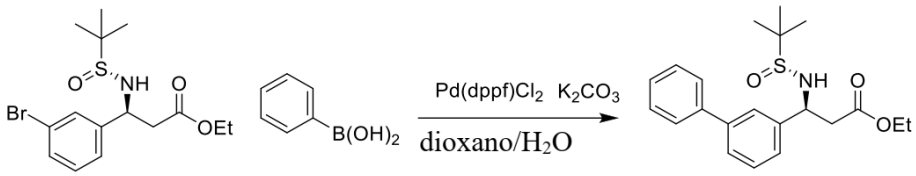
"Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds" N. Miyaura; A. Suzuki *Chem. Rev,1*995, 957, 2457-2483.



Procedimiento A: A una solución de arilborano (1 equiv.) en dioxano (10 ml/mmol de arilborano) se le agregó bromuro de arilo (1,2 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.) y agua (2 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se trató (se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc; los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto biarilo que se deseaba.

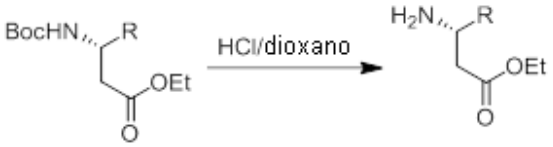


Procedimiento B: A una solución de bromuro de arilo (1 equiv.) y arilborano (1,1 equiv.) en dioxano (10 ml/mmol de bromuro de arilo) se le agregó K_2CO_3 (2 equiv.) en agua (2 ml/mmol) y Pd. $(dppf)Cl_2$ (0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción se trató (se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc; los extractos combinados se secaron sobre Na 2 SO 4, se filtraron y se concentraron) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto biarilo que se deseaba.



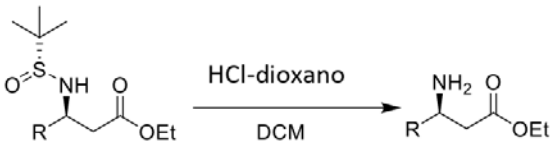
Procedimiento C: se agitó a 110 ºC una mezcla de bromuro de arilo (1 equiv.), arilborano (2,0 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 equiv.) en dioxano (10 ml/mmol de bromuro de arilo) y agua (1 ml/mmol) durante 2 h bajo N_2 hasta comprobar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató (se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc; los extractos combinados se secaron sobre Na 2 SO 4, se filtraron y se concentraron) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto biarilo que se deseaba.

Desprotección de Boc



A una amina protegida con Boc (1 equiv.) en DCM (4 ml/mmol de amina) se le agregó HCl-dioxano 4 M (12 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h hasta comprobar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar la amina que se deseaba.

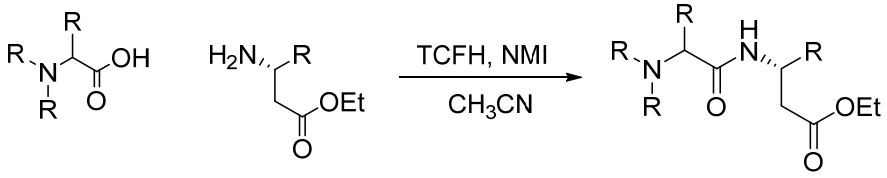
Desprotección de t-butilsulfinilo



A una solución de t-butilsulfinilamina (1 equiv.) en DCM (0,5 ml/mmol de amina) se le agregó HCl-dioxano 4 M (1,7 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5-1 h hasta comprobar mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar la amina que se deseaba.

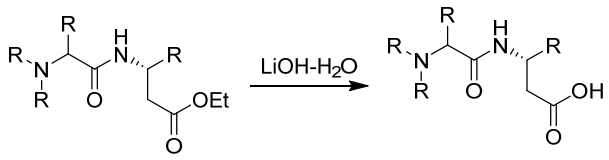
Formación de enlaces amida

"Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup" A. El-Faham, F. Albericio *Chem. Rev*. 2011, 111, 11, 6557-6602; "Amide bond formation y peptide coupling" C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852.



Se agitó a la temperatura ambiente una mezcla de amina (1 equiv.), ácido carboxílico (1 equiv.), TCFH (2 equiv.) y NMI (4 equiv.) en CH_3CN (10 ml/mmol de amina) durante 1 -2 h hasta verificar por LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto amida que se deseaba.

Hidrólisis de éster



El éster (1 equiv.) se trató con LiOH-H_2O (3-5 equiv.) en MeOH (1-3 ml/mmol éster) y agua (1-3 ml/mmol éster) a la temperatura ambiente durante 1- 5 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 4-5 con HCl 1 N y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto de ácido carboxílico que se deseaba.

<u>Métodos analíticos</u>

Métodos analíticos por LCMS

Los compuestos finales se analizaron usando condiciones de LC/MS, con monitoreo mediante detector de UV a 214 nm y 254 nm, y exploración por espectrometría de masas a 110-800 amu en modo de ionización ESI^+.

LC/MS A: columna: XBridge C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A agua (bicarbonato de amonio 10 mM), B CH_3CN; gradiente: 5% -95% de B en 1,4 min, luego 1,6 min en espera; caudal: 1,8 ml/min; temperatura del horno 50 °C.

LC/MS B: columna: SunFire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A agua (0,01% TFA), B CH_3CN; gradiente: 5% -95% de B en 1,5 min, luego 1,5 min en espera; caudal: 2,0 ml/min; temperatura del horno 50 °C.

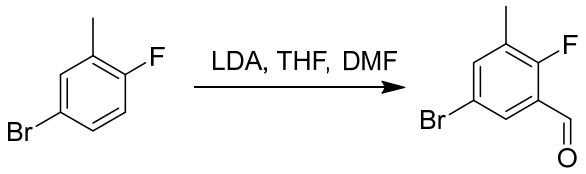
LC/MS C: columna: XBridge C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A agua (bicarbonato de amonio 10 mM), B CH_3CN; gradiente: 5% -95% de B en 1,5 minutos, luego 1,5 minutos en espera; caudal: 1,8 ml/min; temperatura del horno 50 °C.

LC/MS D: columna: Poroshell 120 CD-C138, 4,6 X 30 mm, 2,7 µm; fase móvil: A agua (0,01% TFA), B CH_3CN (0,01% TFA); gradiente: 5% -95% de B en 1,2 min, luego 1,8 min en espera; caudal: 2,2 ml/min; temperatura del horno 50 °C.

Ejemplo 2A. Preparación de Intermediarios

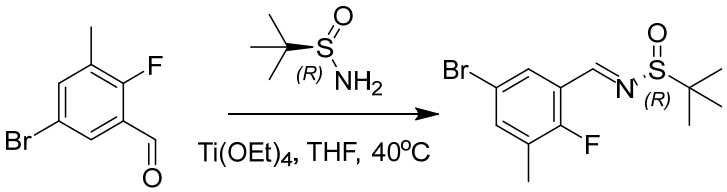
Preparación de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo

Paso 1: 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído



A una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (10,0 g, 52,9 mmol, 1,0 *eq*) en THF anhidro (100,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se agregó diisopropilamida de litio (2,0 M, 39,7 mL, 79,4 mmol, 1,5 *eq*) por goteo a lo largo de 10 min y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregó DMF (15,0 mL) por goteo y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl (aq) (100 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 9:1) para dar 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído como un sólido blanco (8,0 g). Rendimiento 70% (ESI 218,9 $[M+H]^+$).

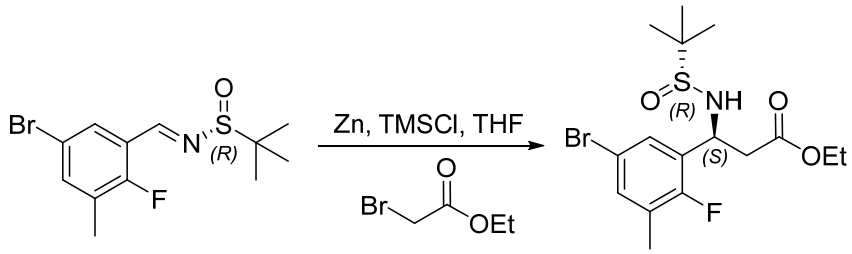
Paso 2: (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-metilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (8,0 g, 36,9 mmol, 1,00 *eq*) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5,4 g, 44,3 mmol, 1,2 *eq*) en THF anhidro (80 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $Ti(OEt)_4$ (12,6 g, 55,4 mmol, 1,50 *eq*) por goteo a temperatura ambiente manteniendo la temperatura por debajo de 30 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (80 mL) y EtOAc (80 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La

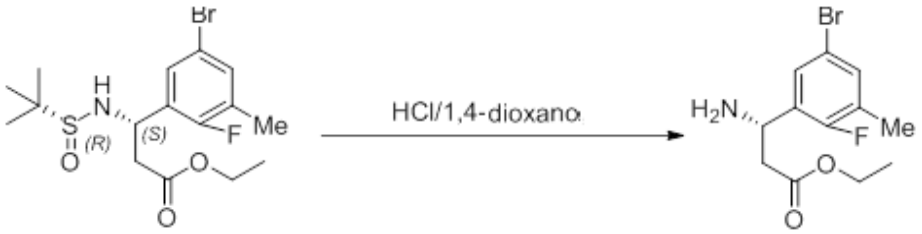
mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-metilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (12,0 g, crude) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento 100% (ESI 320,0 $[M+H]^+$).

Paso 3: (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo



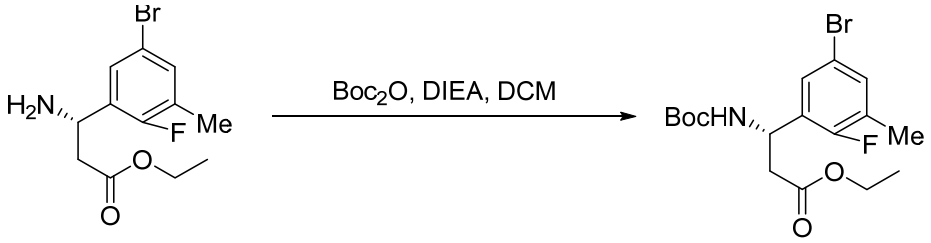
A una mezcla de Zn (12,2 g, 187,5 mmol, 5,0 *eq*) en THF anhidro (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó clorotrimetilsilano (0,8 g, 7,5 mmol, 0,2 *eq*) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 20-30ºC. Se agregó 2-bromoacetato de etilo (1,57 g, 9,4 mmol, 0,25 *eq*) por goteo a 20-30 ºC. Cuando la mezcla de reacción comenzó a ser exotérmica, se agregó el resto del 2-bromoacetato de etilo (14,4 g, 86,3 mmol, 2,3 *eq*) por goteo manteniendo la mezcla de reacción a 50-60 ºC. Una vez completa de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se agregó (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-metilbenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,0 g, 37,5 mmol) en THF anhidro (30 mL) por goteo y se agitó a 25 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó MTBE (150 mL) y una solución de ácido cítrico (3 g) en agua (100 mL) a la mezcla. La mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (150 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (9,0 g). Rendimiento 59% (ESI 408,0 $[M+H]^+$).

Paso 4: (*S*)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)propanoato de etilo



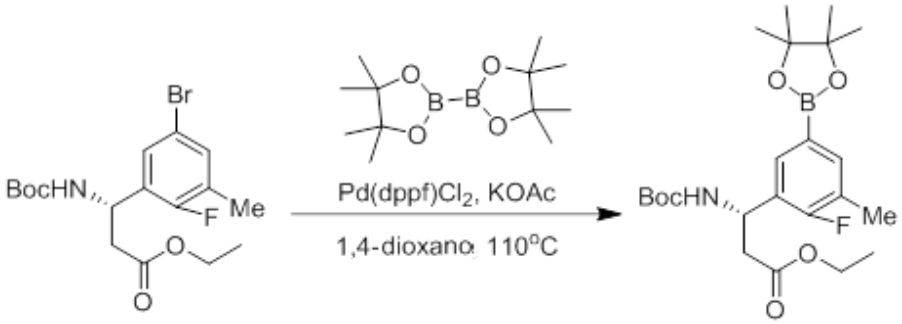
A una solución de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (8,0 g, 19,6 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (20 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 20 mL, 80,0 mmol, 4,08 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo (*S*)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo (8,0 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento 100% (ESI 304,2 $[M+H]^+$).

Paso 5: (*S*)-etilo 3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de etilo



A una solución de (S)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)propanoato de etilo (8,0 g, 19,6 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (100 mL) se agregó DIEA (7,6 g, 59,0 mmol, 3,00 *eq*) y Boc_2O (8,6 g, 39,2 mmol, 2,00 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con HCl 0,5 N (50 mL x 3), $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo como un aceite marrón (6,0 g). Rendimiento 75% (ESI 404,1 $(M+H)^+$).

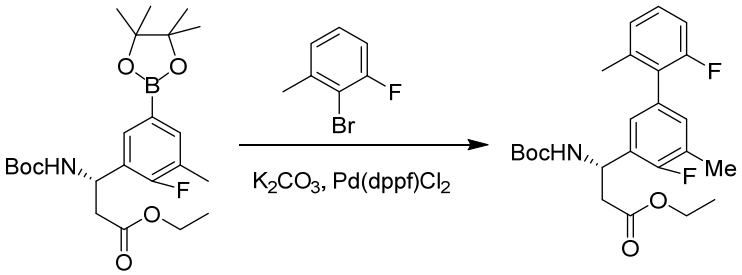
Preparación de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de etilo (1,0 g, 2,48 mmol, 1,0 *eq*), bis(pinacolato)diboro (756,28 mg, 2,98 mmol, 1,2 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (90,65 mg, 0,13 mmol, 0,05 *eq*) y KOAc (729,12 mg, 7,44 mmol, 3,0 *eq*) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)- 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo como un sólido incoloro (1,0 g). Rendimiento 89% (ESI 452,2 $(M+H)^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

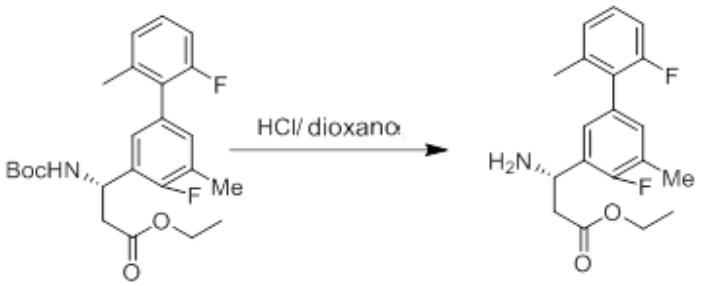
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,66 mmol, 1,0 *eq*) en dioxano (5 mL) se agregó 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenceno (150 mg, 0,79 mmol, 1,2 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0,066 mmol, 0,1 *eq*), K_2CO_3 (182 mg, 1,32 mmol, 2,0 *eq*) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 8:1) para dar (*S*)-3-((*ter*t-

butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (210 mg). Rendimiento 73% (ESI 334,1 $[M+H-100]^+$).

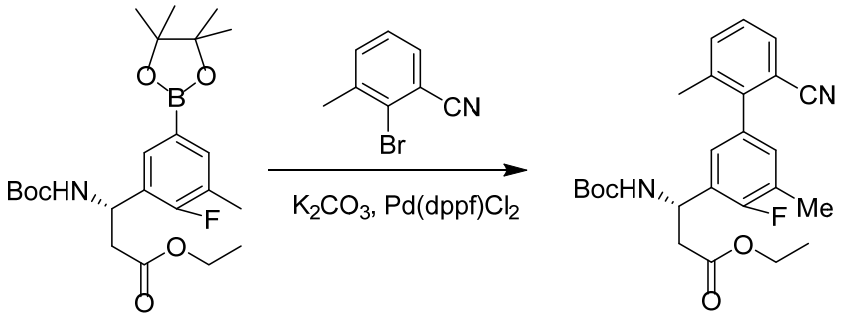
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (210 mg, 0,48 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3,0 mL, 6,0 mmol, 12,5 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (160 mg). Rendimiento 99% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

Preparación de clorhidrato de (S)-3-amino-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

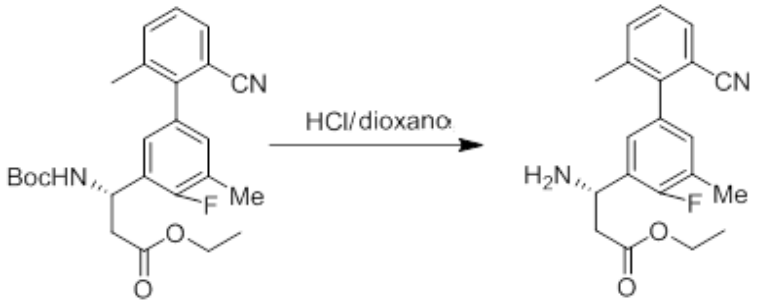
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 *eq*) en dioxano (10 mL) se agregó 2-bromo-3-metilbenzonitrilo (226 mg, 1,16 mmol, 1,5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg, 0,077 mmol), K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmol, 1,8 *eq*) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de

gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (260 mg). Rendimiento 76% (ESI 341,1 $[M+H-100]^+$).

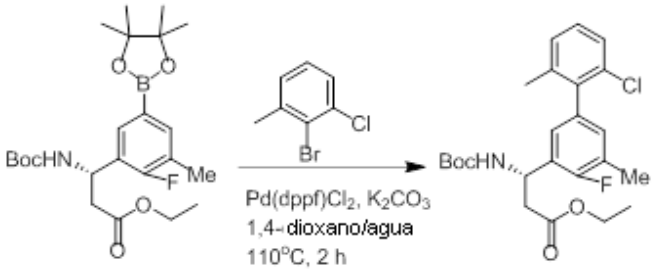
Paso 2: clorhidrato de (S)-3-amino-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (230 mg, 0,52 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 7,7 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (180 mg). Rendimiento 91% (ESI 341,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

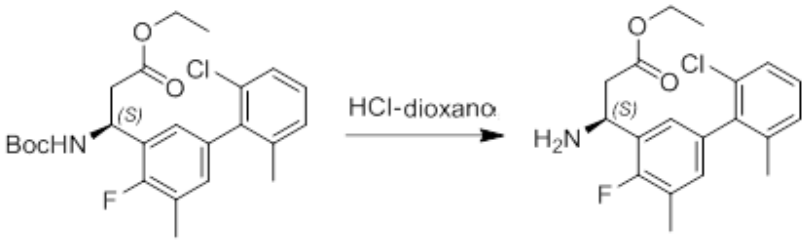
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,0 g, 2,22 mmol, 1,00 *eq*), 2-bromo-1-cloro-3-metilbenceno (543 mg, 2,66 mmol, 1,20 *eq*), K_2CO_3 (613 mg, 4,44 mmol, 2,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (81 mg, 0,11 mmol, 0,05 *eq*) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30

mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (800 mg). Rendimiento 80% (ESI 450,18 $[M+H]^+$).

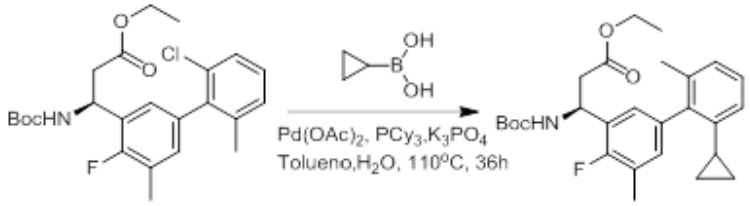
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,67 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (9 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 9,0 mL, 36,0 mmol, 53,73 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (*S*)-3-amino-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (200 mgmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 86% (ESI 350,1$[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

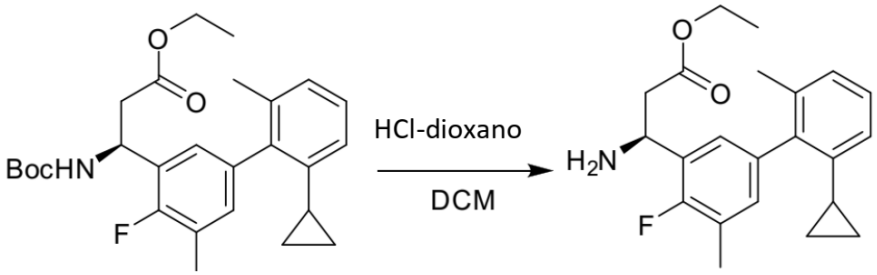
Paso 1: (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,12 mmol, 1,00 *eq*), ácido ciclopropilborónico (116 mg, 1,35 mmol, 1,20 *eq*), K_3PO_4 (475 mg, 2,24 mmol, 2,00 *eq*), PCy_3 (31 mg, 0,11 mmol, 0,10 *eq*) y $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,11 mmol, 0,10 *eq*) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 110 °C durante 36 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo

con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (400 mg). Rendimiento 79% (ESI 456,2 $[M+H]^+$).

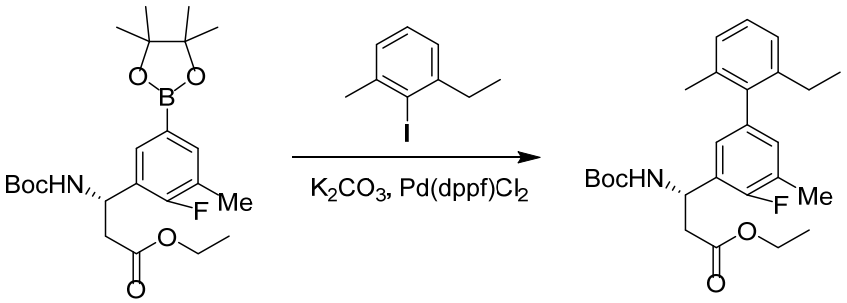
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,88 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (9 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 9,0 mL, 36,0 mmol, 40,9 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (300 mgmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 96% (ESI 356,2 $[M+H]^+$).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

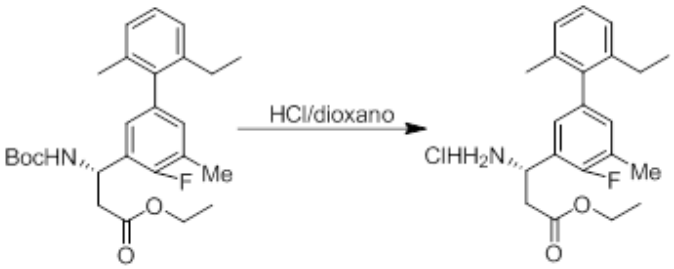
Paso 1: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 *eq*) en dioxano (10 mL)

se agregó 1-etil-2-iodo-3-metilbenceno (286 mg, 1,16 mmol, 1,5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg, 0,077 mmol, 0,1 *eq*), K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmol, 1,8 *eq*) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (240 mg). Rendimiento 70% (ESI 344,2 $[M+H-100]^+$).

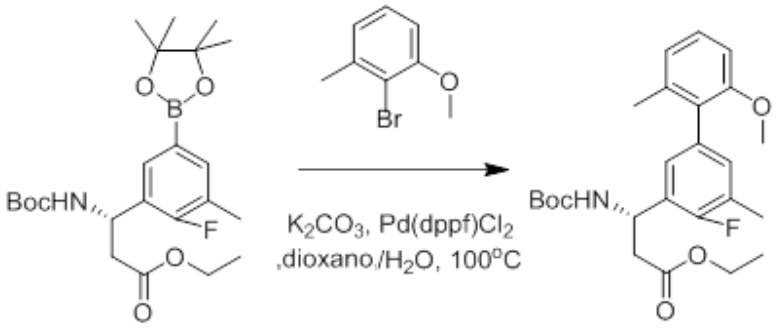
Paso 2: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (210 mg, 0,47 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3,0 mL, 6,0 mmol, 12,8 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (S)-3-amino-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (170 mg). Rendimiento 94% (ESI 344,1 $[M+H]^+$).

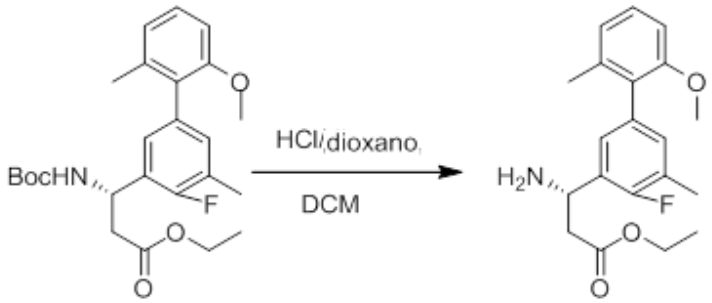
Preparación de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1 g, 2,22 mmol, 1,0 *eq*), 2-bromo-1-metoxi-3-metilbenceno (666 mg, 3,33 mmol, 1,5 *eq*), K_2CO_3 (919 mg, 6,66 mmol, 3,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (162 mg, 0,222 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (15 mL) y H_2O (1,5 mL) se agitó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (0,96 g). Rendimiento 97% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

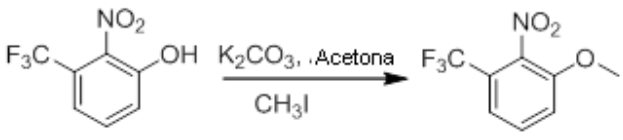
Paso 2: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (0,96 g, 2,15 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (7 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,15 mL, 4 *eq*) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (0,6 g). Rendimiento 81% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

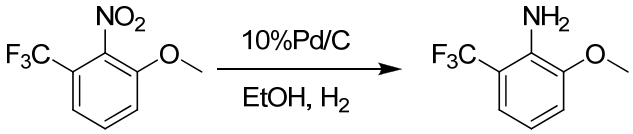
Preparación de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 1-metoxi-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno



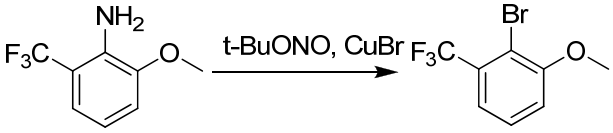
A una mezcla de 2-nitro-3-(trifluorometil)fenol (1,5 g, 7,25 mmol, 1,0 *eq*) en acetona (20 mL) se agregó K_2CO_3 (3 g, 21,75 mmol, 3 *eq*) y CH_3I (5,15 g, 36,25 mmol, 5 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar 1-metoxi-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno como un sólido blanco (1,3 g). Rendimiento 81% .

Paso 2: 2-metoxi-6-(trifluorometil)anilina



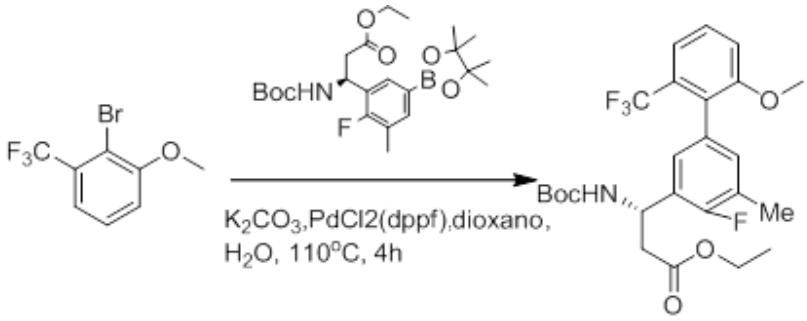
A una mezcla de 1-metoxi-2-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1,3 g, 5,88 mmol, 1,0 *eq*) en EtOH (20 mL) se agregó Pd/C 10% (700 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de H_2 (2L, 1 atm). El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-metoxi-6-(trifluorometil)anilina como un sólido blanco (0,75 g). Rendimiento 67% (ESI 192,1 $[M+H]^+$).

Paso 3: 2-bromo-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno



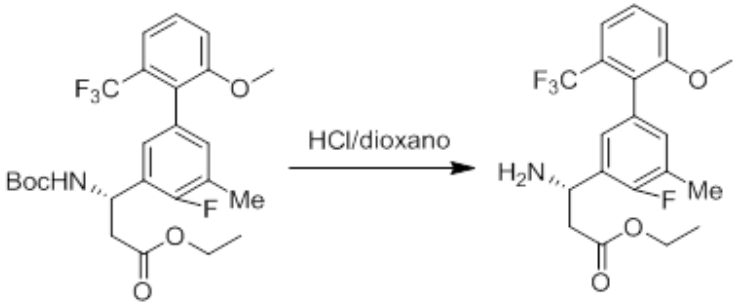
A una mezcla de 2-metoxi-6-(trifluorometil)anilina (700 mg, 3,66 mmol, 1,0 *eq*) en MeCN (15 mL) se agregó t-BuONO (565 mg, 5,49 mmol, 1,5 *eq*) y CuBr (628 mg, 4,39 mmol, 1,2 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar 2-bromo-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno como un sólido incoloro (400 mg). Rendimiento 43%.

Paso 4: (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de 2-bromo-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (400 mg, 1,57 mmol, 1,00 *eq*), (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (708 mg, 1,57 mmol, 1,0 *eq*), K_2CO_3(650 mg, 4,71 mmol, 3,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (115 mg, 0,157 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (8 mL) y H_2O (0,8 mL) se agitó a 110°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (400 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 51% (ESI 400,1 $[M\text{-}Boc]^+$).

Paso 5: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo

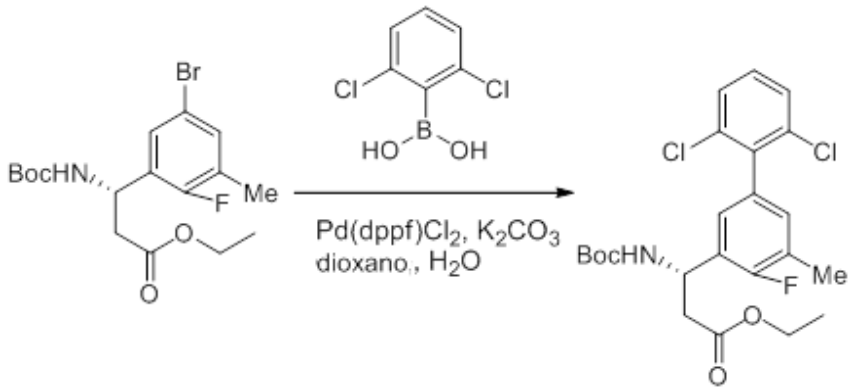


A una solución agitada de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,8 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 0,8 mL, 3,2 mmol, 4 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2'-metoxi-

5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (280 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 87% (ESI 400,1 $[M+H]^+$).

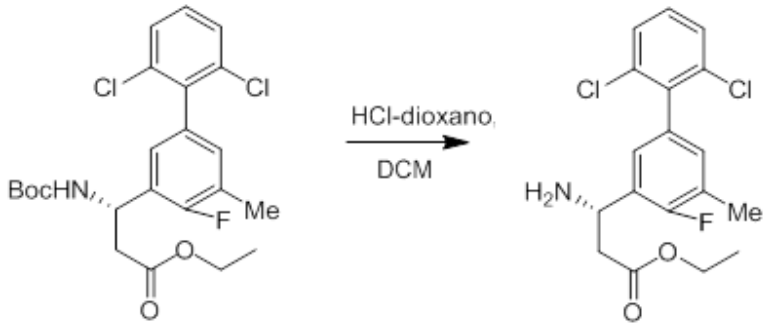
Preparación de (S)- 3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(tert-butoxicarbonilamino)propanoato de etilo (0,5 g, 1,29 mmol, 1 *eq*) y ácido 2,6-diclorofenilborónico (0,26 g, 1,36 mmol, 1,1 *eq*) en dioxano (10 mL) se agregó una solución de K_2CO_3 (0,34 g, 2,48 mmol, 2 *eq*) en H_2O (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (90 mg, 0,124 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (0,550 g). Rendimiento 94% (ESI 470,4 $[M+H]^+$).

Paso 2: (S)- 3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo

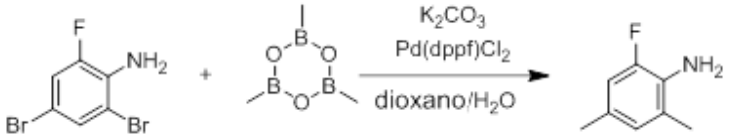


A una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo (0,55 g, 1,21 mmol, 1 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por

LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (S)- 3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (0,42 gmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 98% (ESI 370,3$[M+H]^+$).

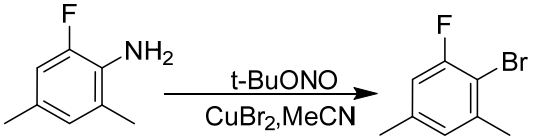
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 2-fluoro-4,6-dimetilanilina



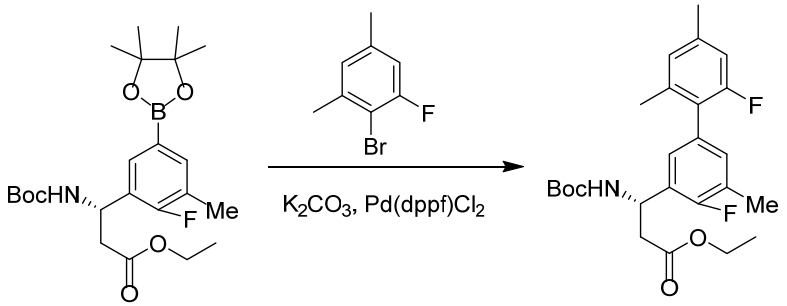
Una mezcla de 2,4-dibromo-6-fluoroanilina (5,0 g, 18,59 mmol, 1,0 *eq*), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,5 M en THF, 21,2 mL, 74,36 mmol, 4,0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (680 mg, 0,93 mmol, 0,05 *eq*) y K_2CO_3 (7,71 g, 55,78 mmol, 3,0 *eq*) en dioxano (60 mL) y H_2O (8 mL) se agitó a 110 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (35 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar 2-fluoro-4,6-dimetilanilina como un aceite amarillo (2,16 g). Rendimiento 83,5% (ESI 140,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: 2-bromo-1-fluoro-3,5-dimetilbenceno



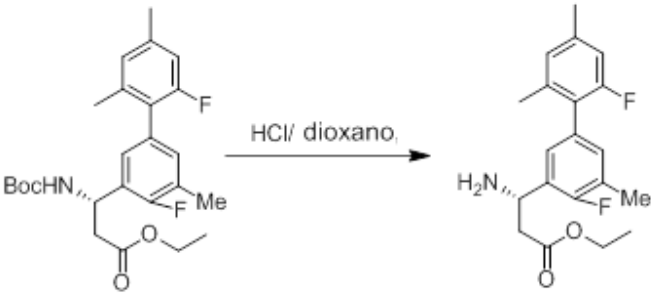
A una solución agitada de 2-fluoro-4,6-dimetilanilina (1,0 g, 7,2 mmol, 1,0 *eq*) y $CuBr_2$ (4,8 g, 21,6 mmol, 3,0 *eq*) en MeCN (7 mL) se agregó nitrito de tert-butilo (1,68 g, 14,4 mmol, 2,0 *eq*) y se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 2-bromo-1-fluoro-3,5-dimetilbenceno como un aceite amarillo (560 mg). Rendimiento 38%.

Paso 3: (*S*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (556 mg, 1,23 mmol, 1,0 *eq*), 2-bromo-1-fluoro-3,5-dimetilbenceno (250 mg, 1,23 mmol, 1,0 *eq*), Pd(dppf)Cl_2 (45 mg, 0,062 mmol, 0,05 *eq*) y K_2CO_3 (510 mg, 3,69 mmol, 3,0 *eq*) en dioxano (6 mL) y agua (2 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (35 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 7:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (365 mg). Rendimiento 66% (ESI 348,1 $[M+H-100]^+$).

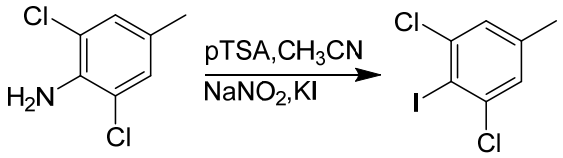
Paso 4: (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (720 mg, 1,29 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 3,1 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (*S*)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (450 mg). Rendimiento 93% (ESI 348,1 $[M+H]^+$).

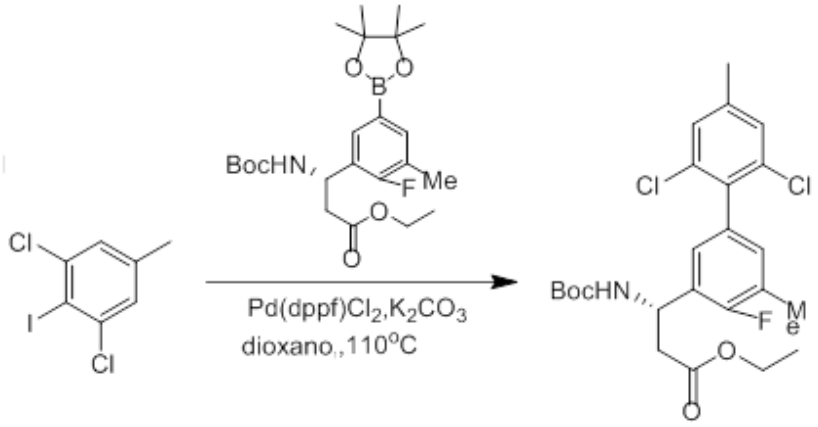
Preparación de (S)- 3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 1,3-dicloro-2-iodo-5-metilbenceno



A una mezcla de 2,6-dicloro-4-metilanilina (2,5 g, 14,3 mmol, 1,0 *eq*) en acetonitrilo (10 mL) y agua (1 mL) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (9,8 g, 57,1 mmol, 4 *eq*) y se agitó a 0 °C durante 10 min. Una solución de $NaNO_2$ (2,0 g, 28,6 mmol, 2 *eq*) en H_2O (2 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución de ioduro de potasio (3,0 g, 17,9 mmol, 1,5 *eq*) en H_2O (2 mL) y se calentó a 50 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 1,3-dicloro-2-iodo-5-metilbenceno como un sólido incoloro (1,8 g). Rendimiento 44,2% (ESI 286,9[M+H]+).

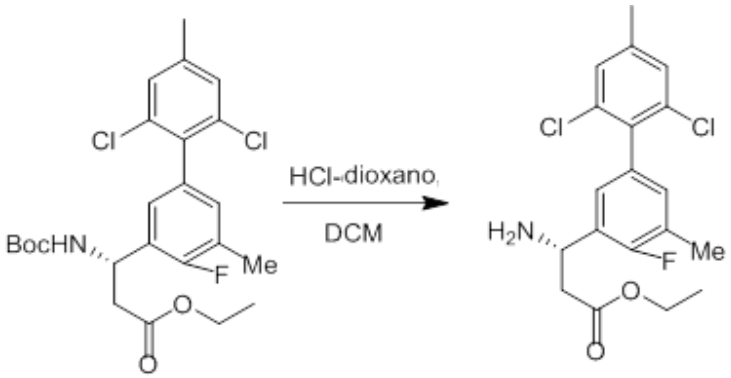
Paso 2: (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,43 mmol, 1 *eq*) y 1,3-dicloro-2-iodo-5-metilbenceno (2,0 g, 6,86 mmol, 2 *eq*) en dioxano (10 mL) se agregó una solución de K_2CO_3 (1,9 g, 13,72 mmol, 4 *eq*) en H_2O (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg, 0,343 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para

dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (1,3 g). Rendimiento 78,3% (ESI 484,4 $[M+H]^+$).

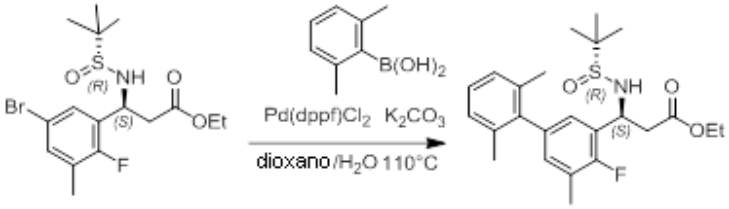
Paso 3: (S)- 3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (1,3 g, 2,76 mmol, 4 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol, 4,3 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (S)-3-amino-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo crudo como un sólido blanco (1,0 gmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 91% (ESI 384,3 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

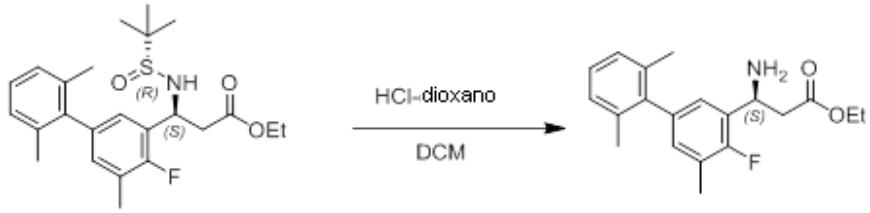
Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (4,0 g, 9,8 mmol, 1,00 *eq*), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (2,9 g, 19,6 mmol, 2,00 *eq*), K_2CO_3 (4,1 g, 29,4 mmol, 3,0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (717 mg, 0,98 mmol, 0,05 *eq*) en dioxano (24 mL) y H_2O (9 mL) se agitó a 110°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (4,0 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 94% (ESI 434,1 $[M+H]^+$).

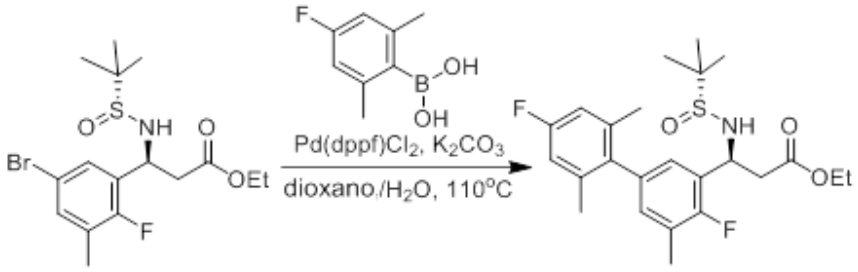
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (4,0 g, 9,2 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 4 mL, 16,0 mmol, 1,7 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (2,0 g) como un aceite incoloro. Rendimiento 61% (ESI 330,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

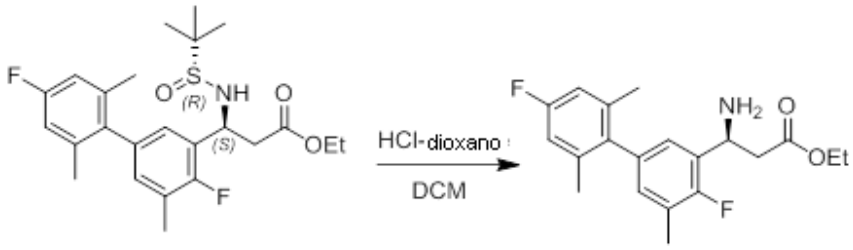
Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (6,0 g, 14,7 mmol, 1,00 *eq*), ácido (4-fluoro-2,6-dimetilfenil)borónico (3,7g, 22,1 mmol, 1,5 *eq*), K_2CO_3 (6,1 g, 44,1 mmol, 3,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 g, 1,47 mmol, 0,01 *eq*) en dioxano (50 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente. Se agregó agua (50 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (5,5 g). Rendimiento 83% (ESI 452,0 $(M+H)^+$)

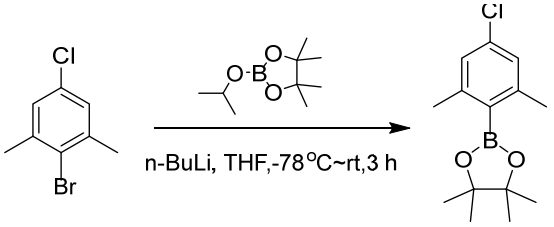
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A la solución de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (5,5 g, 12,2 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 6 mL, 24,0 mmol, 1,97 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 120 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (4,0 g). Rendimiento 95% (ESI 348,1 $(M+H)^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

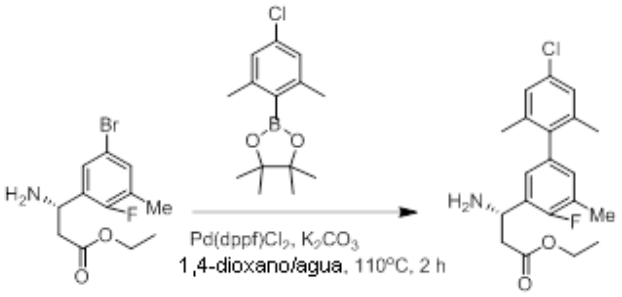
Paso 1: 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 2-bromo-5-cloro-1,3-dimetilbenceno (4,0 g, 18,2 mmol, 1,0 *eq*) en THF anhidro (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó *n*-BuLi (2 N, 11,0 mL, 22,0 mmol, 1,2 *eq*) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 min y se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,1 g, 27,5 mmol, 1,5 *eq*) en THF anhidro (40 mL) y se agitó a -78 °C durante 3 horas. Una vez completa la reacción, se agregó una solución saturada de NH_4Cl (aq)

(100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano deseado como un sólido blanco (4,4 g). Rendimiento 90%.

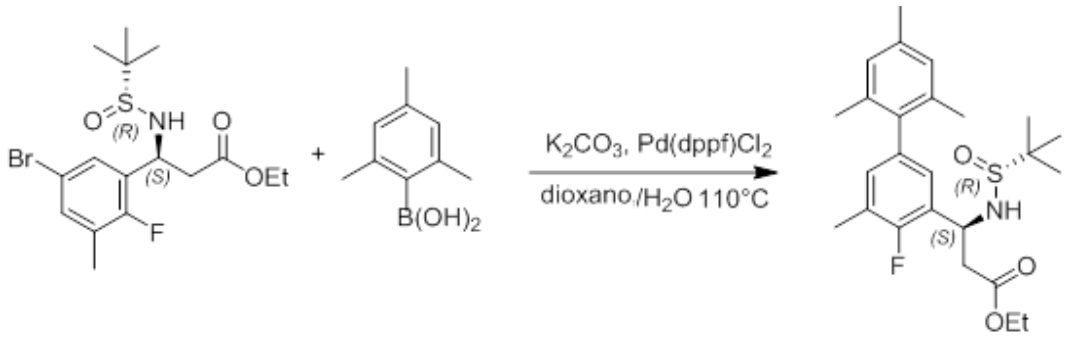
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)propanoato de etilo (500 mg, 1,7 mmol, 1,0 *eq*), 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (544 mg, 2,04 mmol, 1,2 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg, 0,085 mmol, 0,05 *eq*) y K_2CO_3 (704 mg, 5,1 mmol, 3,0 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar (*S*)-3-amino-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (250 mg). Rendimiento 41% (ESI 364,2 $[M+H]^+$).

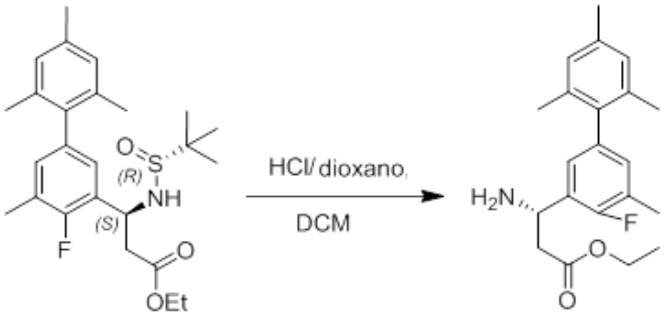
Preparación de (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (3,8 g, 9,3 mmol, 1,0 *eq*), ácido mesitilborónico (3,05 g, 18,6 mmol, 2,0 *eq*), K_2CO_3 (3,85 g, 27,9 mmol, 3,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (340 mg, 0,465 mmol, 0,05 *eq*) en Dioxano (30 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (80 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (3,1 g). Rendimiento 75% (ESI 448,2 $[M+H]^+$).

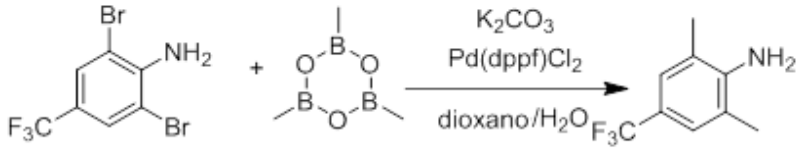
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (3,1 g, 6,94 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (7 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 6,8 mL, 3,9 *eq*) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (1,6 g). Rendimiento 67% (ESI 344,2 $[M+H]^+$).

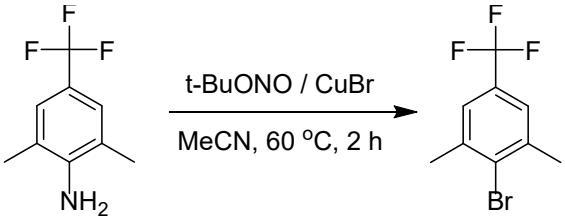
Ejemplo: Preparación de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilina



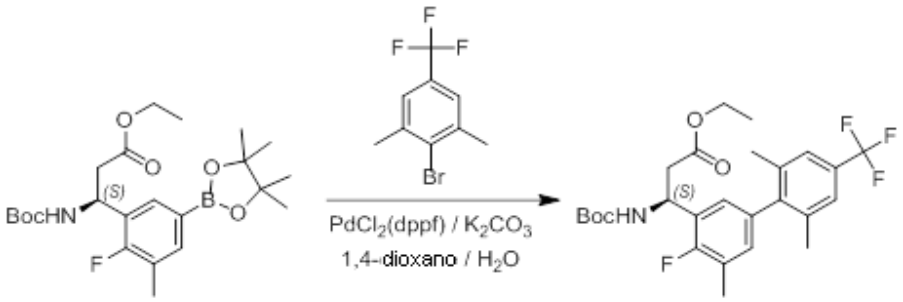
Una mezcla de 2,6-dibromo-4-(trifluorometil)anilina (638 mg, 2,00 mmol, 1,0 *eq*), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,5 M en THF, 3,43 mL, 12,00 mmol, 6,0 *eq*), K_2CO_3 (1,10 g, 7,96 mmol, 3,98 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (245 mg, 0,30 mmol, 0,15 *eq*) en dioxano (6 mL) y agua (1 mL) se agitó a 90 °C durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con acetato de etilo (100 mL) y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilina como un sólido incoloro (1,63 g). Rendimiento 48% (ESI 190,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno



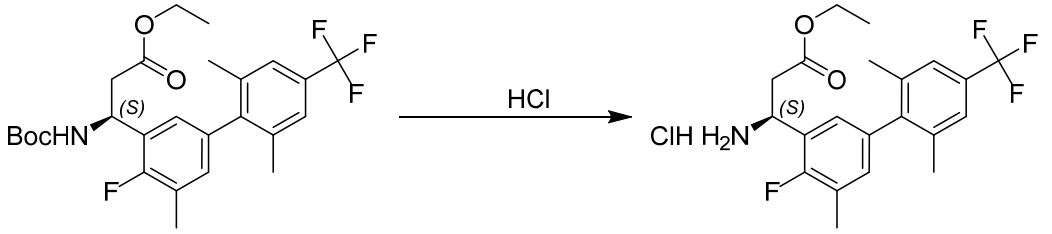
Una mezcla de 2,6-dimetil-4-(trifluorometil)anilina (793 mg, 4,19 mmol, 1,0 *eq*), nitrito de tert-butilo (0,94 mL, 7,84 mmol, 1,9 *eq*) y bromuro de cobre(I) (794 mg, 5,53 mmol, 1,3 *eq*) en acetonitrilo anhidro (16 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 6:1) para dar 2-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno como un sólido incoloro (975 mg). Rendimiento 46%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,55 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

Paso 3: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (519 mg, 1,15 mmol, 1,0 *eq*) en dioxano (36 mL) se agregó 2-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno (306 mg, 1,21 mmol, 1,1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (188 mg, 0,23 mmol, 0,2 *eq*), K_2CO_3 (477 mg, 3,45 mmol, 3,0 *eq*) y agua (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 6:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite marrón claro (308 mg). Rendimiento 54%. (ESI 398,1 $[M+H-100]^+$).

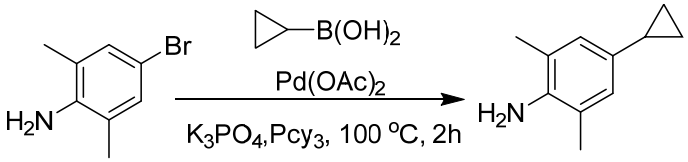
Paso 5: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (308 mg, 0,62 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (4 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 4,0 mL, 16,0 mmol, 25,8 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (260 mg). Rendimiento 97% (ESI 398,1 $[M+H]^+$).

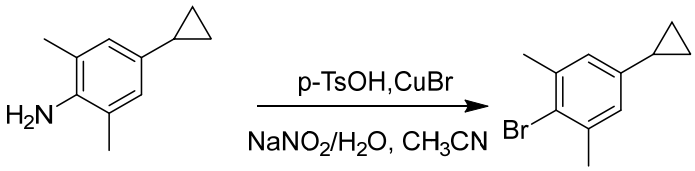
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 4-ciclopropil-2,6-dimetilanilina



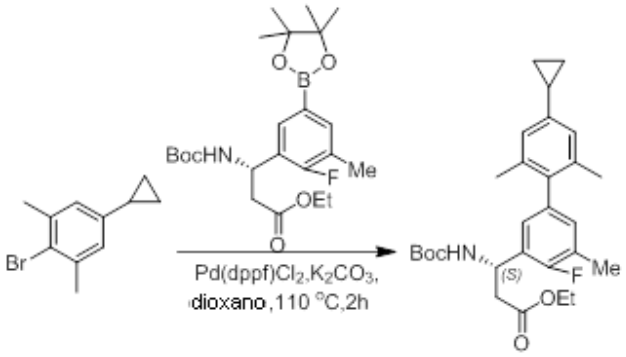
A una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (2,0 g, 10,0 mmol, 1,0 *eq*), ácido ciclopropilborónico (1,03 g, 12,0 mmol, 1,2 *eq*) en tolueno (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de K_3PO_4 (4,2 g, 20,0 mmol, 2,0 *eq*) en H_2O (3 mL), PCy_3 (280,0 mg, 1,0 mmol, 0,1 *eq*) y $Pd(OAc)_2$ (224,0 mg, 1,0 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar 4-ciclopropil-2,6-dimetilanilina (0,8 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento 93% (ESI 162,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: 2-bromo-5-ciclopropil-1,3-dimetilbenceno



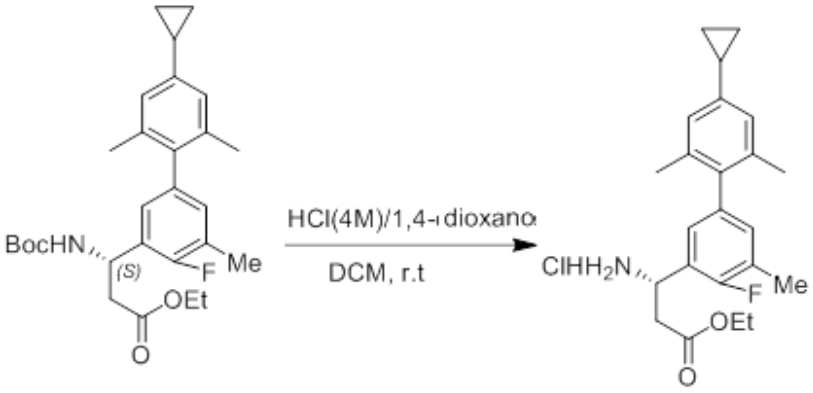
A una mezcla de 4-ciclopropil-2,6-dimetilanilina (800,0 mg, 4,9 mmol, 1,0 *eq*) en ACN (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó ácido p-toluensulfónico (3,4 g, 19,8 mmo, 4,0 *eq*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min bajo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de $NaNO_2$ (685,0 mg, 9,93 mmol, 2,0 *eq*) en H_2O (2 mL) por goteo y la mezcla se agitó 0 °C durante 30 min. Se agregó CuBr (4,4 g, 19,8 mmol, 4,0 *eq*) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (50 mL) y la solución se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 19:1) para dar 2-bromo-5-ciclopropil-1,3-dimetilbenceno como un aceite amarillo (800,0 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento 49% (ESI 225,1 $(M+H)^+$, 227,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: (*S*)-3-((*ter*t-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de 2-bromo-5-ciclopropil-1,3-dimetilbenceno (800 mg, 3,6 mmol, 1,0 *eq*) y (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,6 g, 3,6 mmol, 1,0 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de K_2CO_3 (1,0 g, 7,2 mmol, 2,0 *eq*) en H_2O (1 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (260 mg, 0,36 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 19:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite marrón (500 mg). Rendimiento 30% (ESI 370,1 $[M-100+H]^+$).

Paso 4: (*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo clorhidrato de

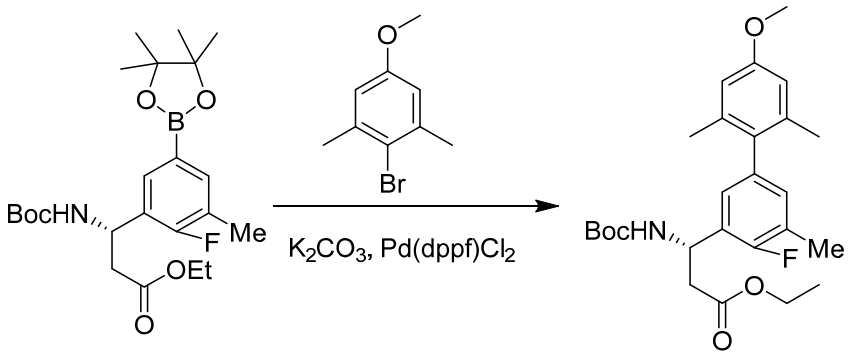


A una solución agitada de (*S*)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (900 mg, 1,91 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (5 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 5,0 mL, 20,0 mmol, 10,47 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como una espuma color verde amarillento (710 mg). Rendimiento 91% (ESI 370,2 $[M+H]^+$).

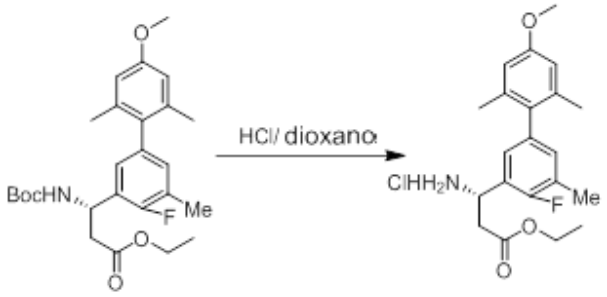
Preparación de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (350 mg, 0,77 mmol, 1,0 *eq*) en dioxano (10 mL) se agregó 2-bromo-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno (166 mg, 0,77 mmol, 1,0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg, 0,077 mmol, 0,1 *eq*), K_2CO_3 (213 mg, 1,54 mmol, 2,0 *eq*) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 7:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (230 mg). Rendimiento 65% (ESI 360,2 $[M+H-100]^+$).

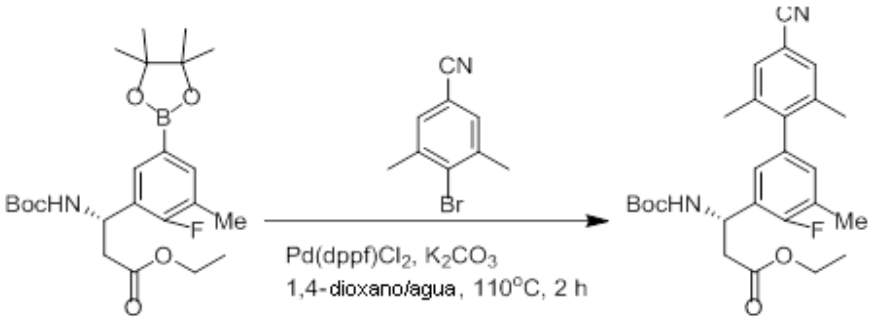
Paso 2: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,43 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (7 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 9,3 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (160 mg). Rendimiento 93% (ESI 360,2 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

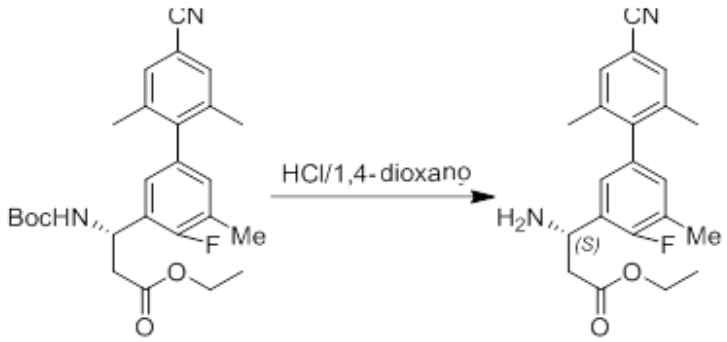
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (450 mg, 1 mmol, 1,0 *eq*), 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (316 mg, 1,5 mmol, 1,5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0,05 mmol, 0,05 *eq*) y K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 3,0 *eq*) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciano-4-fluoro-

2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (320 mg). Rendimiento 70% (ESI 455,2 $[M+H]^+$).

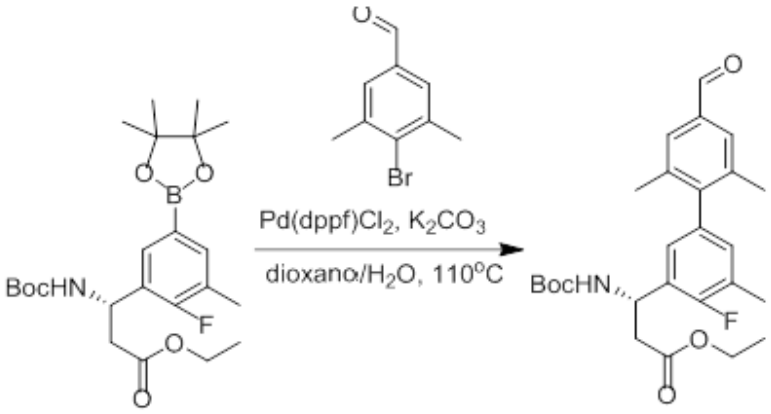
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (320 mg, 0,7 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,0 mL, 4,0 mmol, 5,7 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (S)-3-amino-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (250 mg). Rendimiento 100% (ESI 355,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

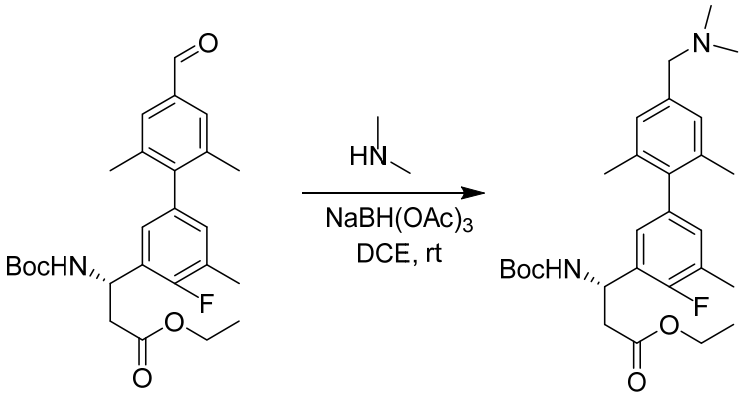
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-formil-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (465 mg, 1,03 mmol, 1,1 *eq*), 4-bromo-3,5-dimetilbenzaldehído (200 mg, 0,93 mmol, 1,0 *eq*), K_2CO_3 (259 mg, 1,87 mmol, 2,0 *eq*) y complejo

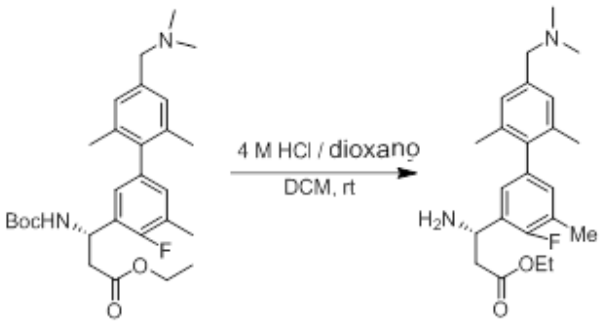
dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno-paladio(II) diclorometano (68 mg, 0,09 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:3) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-formil-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 64% (ESI 358,1 $[M+H-100]^+$)

Paso 2: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-formil-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,3 g, 2,8 mmol, 1,0 *eq*) y clorhidrato de dimetilamina (233 mg, 2,9 mmol, 1,05 *eq*) en DCE (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (1,2 g, 5,6 mmol, 2,0 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (800 mg). Rendimiento 58,7% (ESI 487,2 $(M+H)^+$).

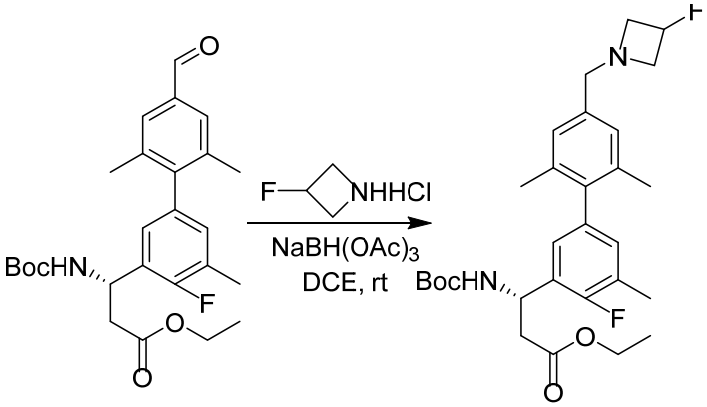
Paso 3: (*S*)-3-amino-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (800 mg, 1,64 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (10 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3mL, 12,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)-3-amino-3-(4'-((dimetilamino)metil)-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (600 mg). Rendimiento 94% (ESI 387,2 $(M+H)^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

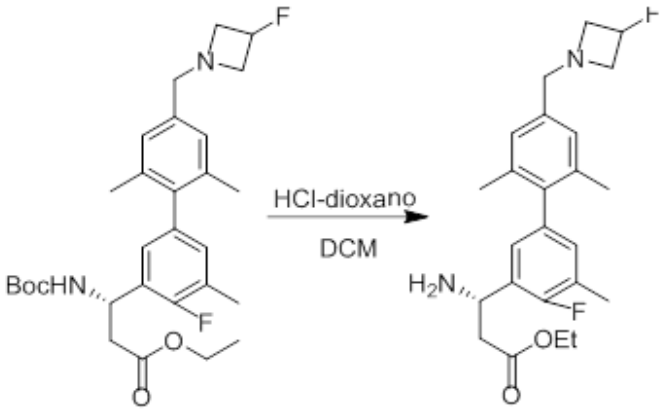
Paso 1: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-formil-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,3 g, 2,8 mmol, 1,0 *eq*) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (233 mg, 2,9 mmol, 1,05 *eq*) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (1,2 g, 5,6 mmol, 2,0 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-4'-((3-fluorociclobutil)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (800 mg). Rendimiento 54,7% (ESI 517,2 $[M+H]^+$).

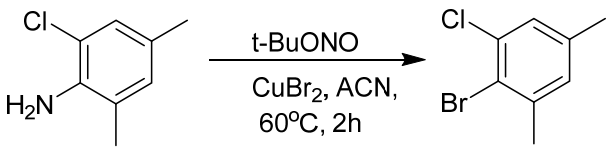
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*te*rt-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluoro-4'-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (800 mg, 1,5 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (10 mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 10,0 mL, 40,0 mmol, 26,7 *eq*) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 120 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (500 mg). Rendimiento 78% (ESI 417,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

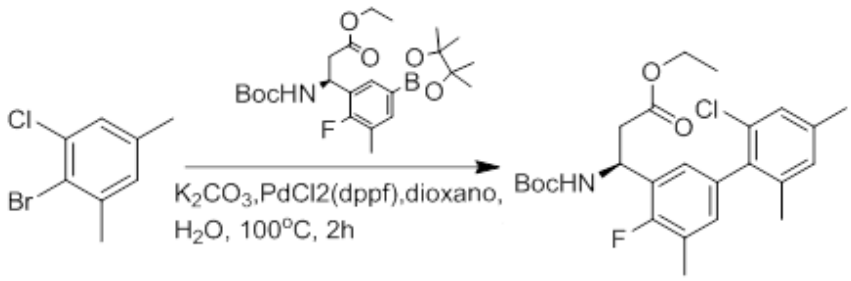
Paso 1: 2-bromo-1-cloro-3,5-dimetilbenceno



A una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetilanilina (3,0 g, 19,3 mmol, 1,00 *eq*) y $CuBr_2$ (21,5 g, 96,5 mmol, 5,00 *eq*) en ACN (50 mL) se agregó t-BuONO (5,96 g, 58,9 mmol, 3,00 *eq*) y se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla

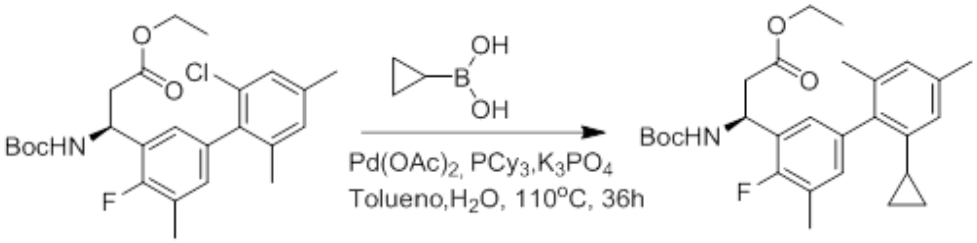
de Celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo 100%) para dar compuesto 2-bromo-1-cloro-3,5-dimetilbenceno como un aceite incoloro (2,8 g). Rendimiento: 67% (ESI 220 [M+H]+).

Paso 2: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de 2-bromo-1-cloro-3,5-dimetilbenceno (483 mg, 2,2 mmol, 1,10 *eq*), (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (902 mg, 2,0 mmol, 1,00 *eq*) en dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de K_2CO_3 (552 mg, 4,0 mmol, 2,00 *eq*) en H_2O (5 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,2 mmol, 0,10 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (880 mg). Rendimiento 95% (ESI 364 $[M-100+H]^+$).

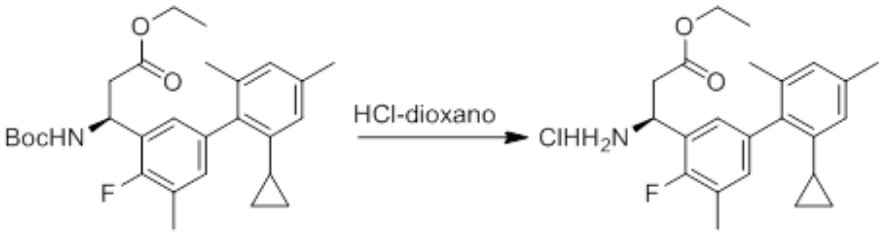
Paso 3: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-cloro-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (880 mg, 1,9 mmol, 1,00 *eq*), ácido ciclopropilborónico (327 mg, 3,8 mmol, 2,00 *eq*) en tolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de

K_3PO_4 (807 mg, 3,8 mmol, 2,00 *eq*) en H_2O (2 mL), $Pd(OAc)_2$ (43 mg, 0,19 mmol, 0,10 *eq*) y PCy_3 (107 mg, 0,38 mmol, 0,20 *eq*). La mezcla se agitó a 110 °C durante 36 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo EtOAc 2:1) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido gris(625 mg). Rendimiento 70% (ESI 370 $[M-100+H]^+$).

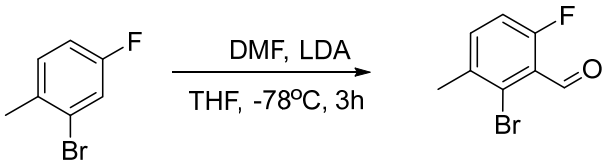
Paso 4: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,53 mmol, 1,00 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4M4,0 mL, 16,0 mmol, 30,2 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (215 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 100% (ESI 370 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

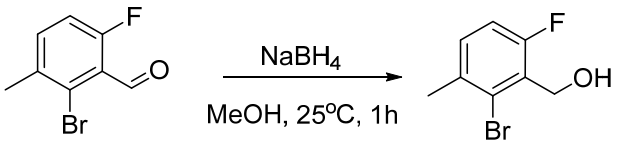
Paso 1: 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído



A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno (5,0 g, 26,5 mmol, 1,00 *eq*) en THF anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó diisopropilamida de litio (2,0 M, 14,6 mL, 29,2 mmol, 1,10 *eq*) a -78°C y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se agregó DMF (3,87 g, 53 mmol, 2,00

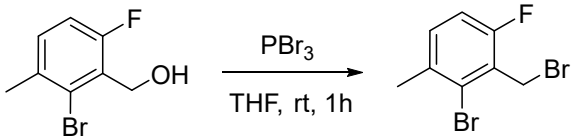
eq) a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó a -78°C durante 0,5 hora, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído como un líquido marrón (4,2 g). Rendimiento 73%. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,02 (s, 1H), 7,45-7,17 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Paso 2: (2-bromo-6-fluoro-3-metilfenil)metanol



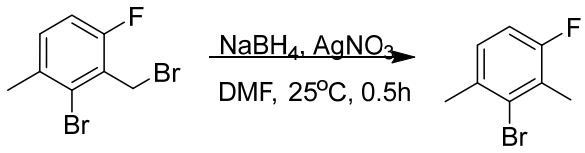
A una mezcla de 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído (3,0 g, 13,8 mmol, 1,00 *eq*) en MeOH (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (1,5 g, 41,4 mmol, 3,00 *eq*) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se detuvo con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (2-bromo-6-fluoro-3-metilfenil)metanol como un sólido blanco (2,7 g). Rendimiento 90%

Paso 3: (2-bromo-3-(bromometil)-4-fluoro-1-metilbenceno



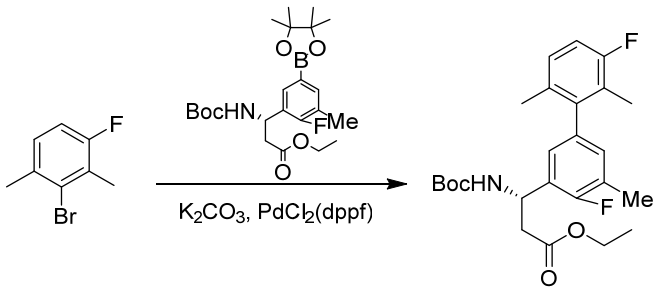
A una mezcla de (2-bromo-6-fluoro-3-metilfenil)metanol (3,2 g, 14,6 mmol, 1,00 *eq*) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó PBr_3 (3 mL, 29,2 mmol, 2,00 *eq*) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 99:1) para dar 2-bromo-3-(bromometil)-4-fluoro-1-metilbenceno como un sólido blanco (3,58 g). Rendimiento 90% ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,72 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Paso 4: 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno



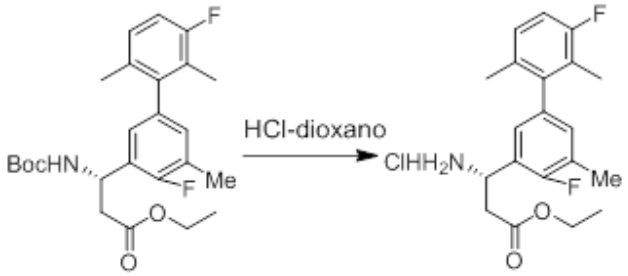
A una mezcla de 2-bromo-3-(bromometil)-4-fluoro-1-metilbenceno (2,0 g, 7,09 mmol, 1,00 *eq*) en DMF (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,536 g, 14,18 mmol, 2,00 *eq*) y $AgNO_3$ (2,4 g, 14,18 mmol, 2,00 *eq*) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. La mezcla se detuvo con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM 100%) para dar 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno como un aceite incoloro (1,00 g). Rendimiento 69% ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H).

Paso 5: (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno (800 mg, 3,93 mmol, 1,00 *eq*), (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,77 g, 3,93 mmol, 1,00 *eq*) en dioxano (12 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de K_2CO_3 (1,08 g, 7,86 mmol, 2,00 *eq*) en H_2O (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (658 mg, 0,39 mmol, 0,10 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (1,2 g). Rendimiento 68% (ESI 348,1 $[M-100+H]^+$).

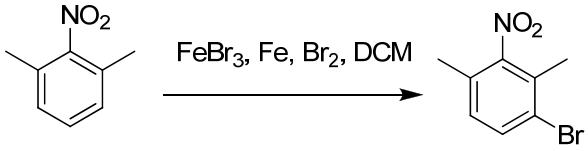
Paso 6: clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla del producto (*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,2 g, 2,68 mmol, 1,00 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4M 4,0 mL, 16,0 mmol, 5,97 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,0 g crudemg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. (ESI 348,2 $[M+H]^+$).

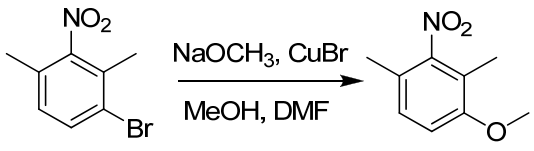
Preparación de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 1-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenceno



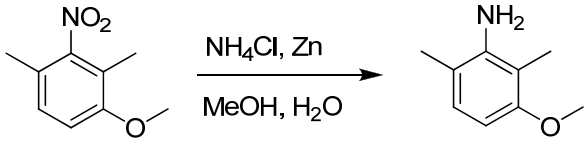
A una mezcla de 1,3-dimetil-2-nitrobenceno (10 g, 66 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (100 mL) se agregó $FeBr_3$ (390 mg, 211,32 mmol, 0,02 *eq*) y Fe (1,12 g, 20 mmol, 0,3 *eq*). Se agregó Br_2 (11,6 g, 72,6 mmol, 1,1 eq) por goteo y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 1-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenceno como un sólido blanco (10 g). Rendimiento 66%.

Paso 2: 1-metoxi-2,4-dimetil-3-nitrobenceno



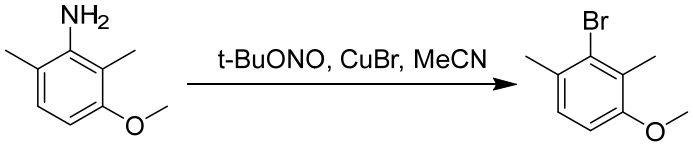
A una mezcla de 1-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenceno (8 g, 35 mmol, 1,0 *eq*) en MeOH (80 mL) y DMF (80 mL) se agregó $NaOCH_3$ (5,67 g, 105 mmol, 3 *eq*) y CuBr (1 g, 7 mmol, 0,2 *eq*) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (100% éter de petróleo) para dar 1-metoxi-2,4-dimetil-3-nitrobenceno como un sólido incoloro (5,8 g). Rendimiento 91% (ESI 182,2 $[M+H]^+$).

Paso 3: 3-metoxi-2,6-dimetilanilina



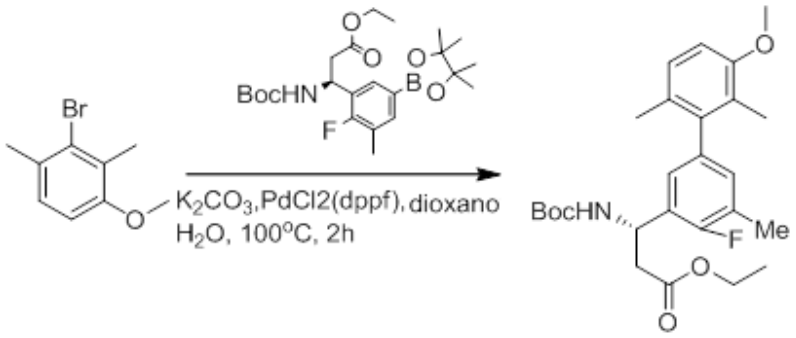
A una mezcla de 1-metoxi-2,4-dimetil-3-nitrobenceno (5,8 g, 32 mmol, 1,0 *eq*) en MeOH (60 mL) y H_2O (6 mL) a 0°C se agregó NH_4Cl (5,18 g, 96 mmol, 3,0 *eq*) y Zn (20,8 g, 320 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 3-metoxi-2,6-dimetilanilina como un aceite amarillo (2,8 g). Rendimiento 58% (ESI 152,2$[M+H]^+$).

Paso 4: 2-bromo-4-metoxi-1,3-dimetilbenceno



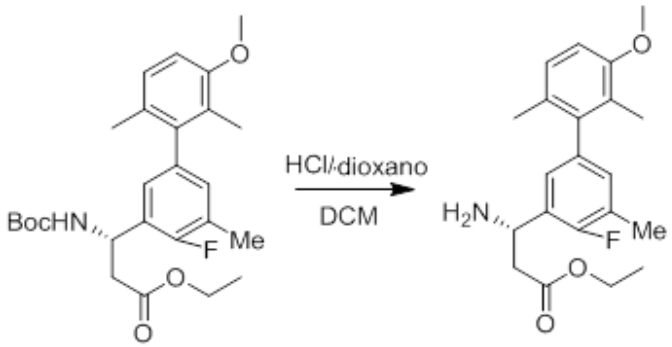
A una mezcla de 3-metoxi-2,6-dimetilanilina (2 g, 13,24 mmol, 1,0 *eq*) en MeCN (30 mL) se agregó t-BuONO (2,06 g, 20 mmol, 1,5 *eq*) a 0ºC, luego se agregó CuBr(2,27 g, 15,89 mmol, 1,2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 2-bromo-4-metoxi-1,3-dimetilbenceno como un sólido incoloro (800 mg). Rendimiento 28% .

Paso 5: (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de 2-bromo-4-metoxi-1,3-dimetilbenceno (700 mg, 3,27 mmol, 1,00 *eq*), (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,47 g, 3,27 mmol, 1,0 *eq*), K_2CO_3 (1,35 g, 9,81 mmol, 3 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (239 mg, 0,327 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 110°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (1 g) como un aceite incoloro. Rendimiento 67% (ESI 360,1 $[M\text{-}Boc+1]^+$).

Paso 6: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo

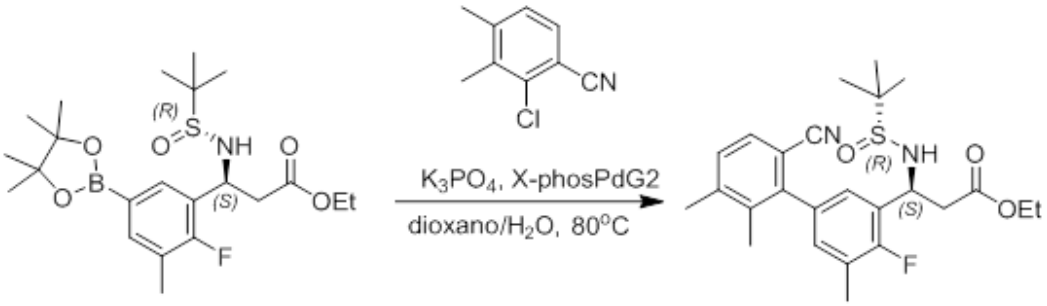


A una solución agitada de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (1 g, 2,18 mmol, 1,00 *eq*) en DCM (8 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2,18 mL, 8,72 mmol, 4 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80g (A:

agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (600 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 77% (ESI 360,1 $[M+H]^+$).

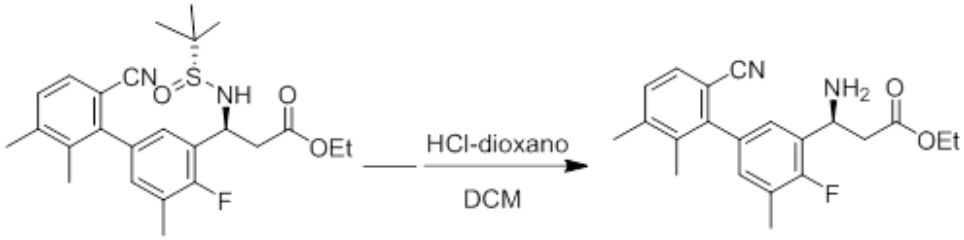
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (1,7 g, 3,6 mmol,, 2,0 *eq*), 2-cloro-3,4-dimetilbenzonitrilo (300 mg, 1,8 mmol, 1,0 *eq*), K_3PO_4 (1,2 g, 5,4 mmol, 3,0 *eq*) y XPhosPdG2 (140 mg, 0,18 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (30 mL) y H_2O (3 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (500 mg) como un aceite amarillo. Rendimiento 60% (ESI 459,3 $[M+H]^+$).

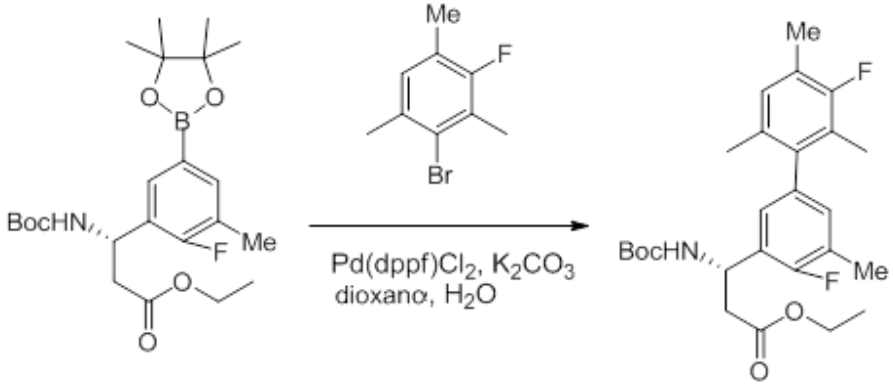
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,1 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (10 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 10 mL, 40,0 mmol, 36,4 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 51,8% (ESI 355,2 $[M+H]^+$).

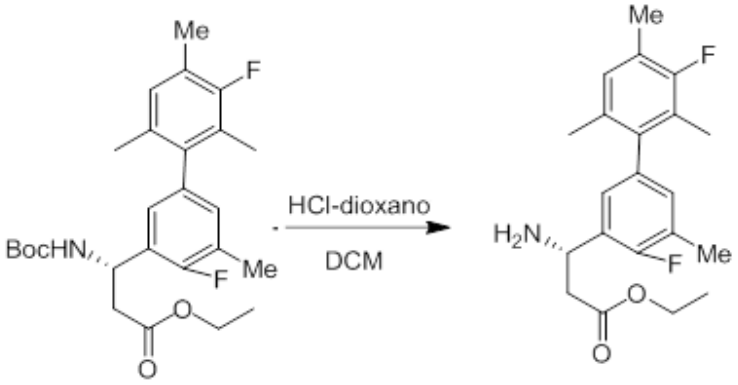
Preparación de (S)- 3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (500 mg, 1,14 mmol, 1 *eq*) y 2-bromo-4-fluoro-1,3,5-trimetilbenceno (309 mg, 1,43 mmol, 1,2 *eq*) en dioxano (10 mL) se agregó una solución de K_2CO_3 (314,6 mg, 2,28 mmol, 2 *eq*) en H_2O (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg, 0,11 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (500 mg). Rendimiento 97,8% (ESI 461,5 $[M+H]^+$).

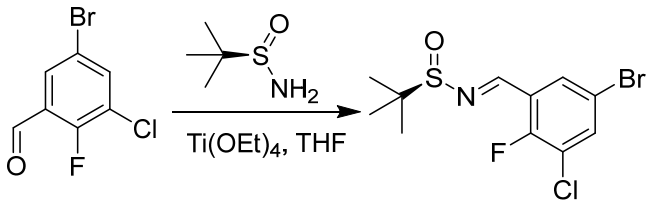
Paso 2: (S)- 3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,12 mmol, 1 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (S)- 3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (300 mgmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 77% (ESI 361,4s $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo

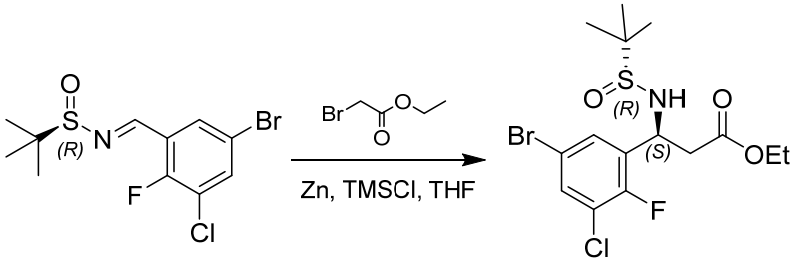
Paso 1: (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (10,0 g, 42,2 mmol, 1,00 *eq*) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5,6 g, 46,4 mmol, 1,1 *eq*) en THF anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $Ti(OEt)_4$ (14,4 g, 63,3 mmol, 1,50 *eq*) por goteo a temperatura ambiente y la temperatura se mantuvo por debajo de 30 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C y se agitó durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para

dar *(R*, *E*)-*N*-(5-bromo-3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (14,0 g). Rendimiento 98% (ESI 341,9 $(M+H)^+$).

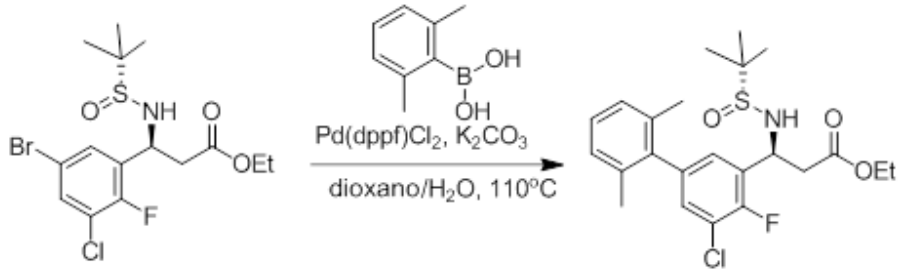
Paso 2: (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo



A una mezcla de Zn (13,0 g, 205,5 mmol, 5,00 *eq*) en THF anhidro (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó clorotrimetilsilano (888 mg, 8,22 mmol, 0,2 *eq*) por goteo a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 20-30ºC. Se agregó 2-bromoacetato de etilo (17,1 g, 102,7 mmol, 2,50 *eq*) por goteo a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de *(R*, *E*)-*N*-(5-bromo-3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14,0 g, 41,1 mmol, 1,00 *eq*) en THF anhidro (20 mL) se agregó por goteo a la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró. El material filtrado se extrajo con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)pr-opanoato de etilo como un aceite amarillo (12,0 g). Rendimiento 73% (ESI 429,9 $(M+H)^+$).

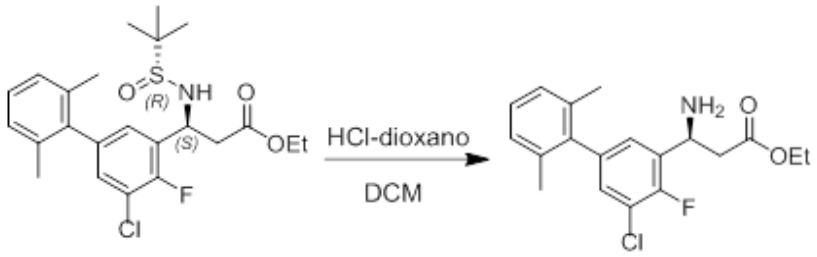
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (4,0 g, 9,6 mmol, 1,00 *eq*), K_2CO_3 (8,0 g, 57,6 mmol, 2,0 *eq*) $Pd(dppf)Cl_2$ (1,4 g, 1,9 mmol, 0,1 *eq*) y ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (2,8 g, 19,2 mmol, 2,00 *eq*) en dioxano (40 mL) y H_2O (4 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (3,0 g). Rendimiento 71% (ESI 454,1 $(M+H)^+$)

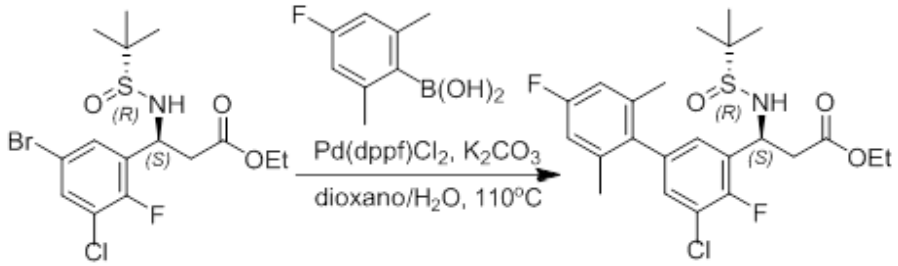
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (3,0 g, 43,66 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (20 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 20 mL, 80 mmol, 1,8 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (1,8 g). Rendimiento 78% (ESI 350,0 $[M+H]^+$).

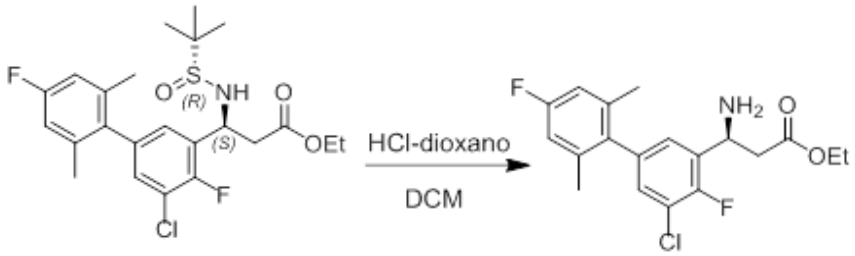
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (2,0 g, 4,66 mmol, 1,0 *eq*) y ácido (4-fluoro-2,6-dimetilfenil)borónico (940 mg, 5,59 mmol, 1,2 *eq*) en dioxano (20 mL) se agregó una solución de K_2CO_3 (1,3 g, 9,32 mmol, 2,0 *eq*) en H_2O (2 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (341 mg, 0,47 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (1,2 g). Rendimiento 54% (ESI 472,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

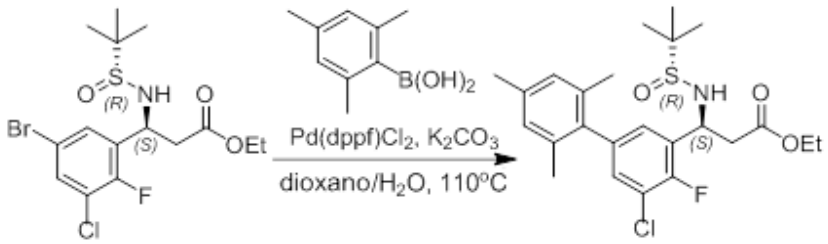


A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,2 g, 2,54 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (6 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol, 4,7 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80g (A: agua con 0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-

[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (900 mg). Rendimiento 96% (ESI 368,1 $[M+H]^+$).

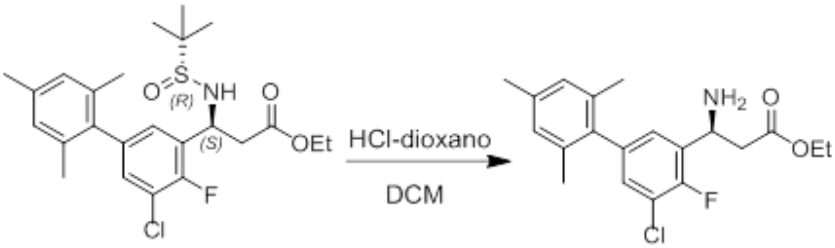
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (2,0 g, 4,66 mmol, 1,0 *eq*), ácido mesitilborónico (1,5 g, 9,33 mmol, 2,0 *eq*), K_2CO_3 (1,29 g, 9,32 mmol, 2,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (341 mg, 0,466 mmol, 0,1 *eq*) en dioxano (20 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Una vez completa la reacción y enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (1,9 g). Rendimiento 87% (ESI 468 $(M+H)^+$).

Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

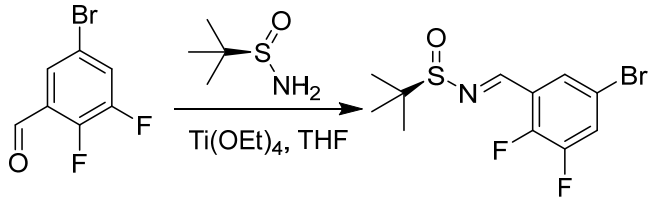


A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,9 g, 4,06 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (20 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol, 3,0 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío

y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (1,3 g). Rendimiento 88% (ESI 364,1 $(M+H)^+$).

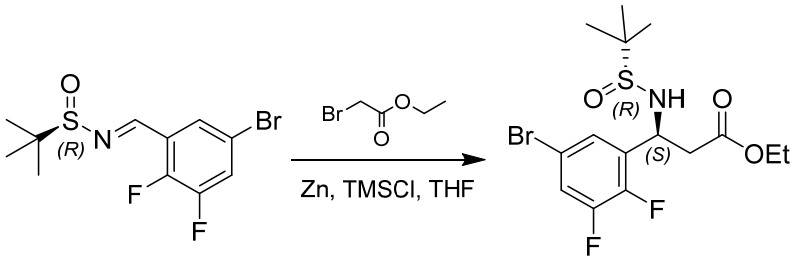
Preparación de (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo

Paso 1: (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2,3-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 5-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (4,5 g, 20,36 mmol, 1,0 *eq*) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,7 g, 22,40 mmol, 1,1 *eq*) en THF anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $Ti(OEt)_4$ (9,3 g, 40,72 mmol, 2,0 *eq*) por goteo a temperatura ambiente manteniendo la temperatura por debajo de 30 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C y se agitó durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con agua (70 mL) y salmuera (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar *(R, E)-N*-(5-bromo-2,3-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (6,0 g). Rendimiento 91% (ESI 325,9 $(M+H)^+$).

Paso 2: (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo

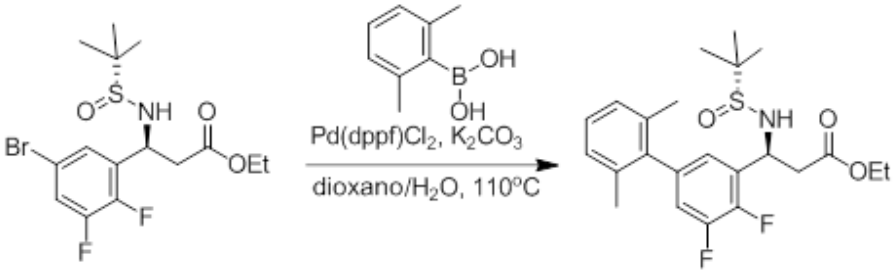


A una mezcla de Zn (3,2 g, 49,2 mmol, 4,00 *eq*) en THF anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó clorotrimetilsilano (267 mg, 2,46 mmol, 0,2 *eq*) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a

20-30ºC. Se agregó 2-bromoacetato de etilo (5,1 g, 30,75 mmol, 2,50 *eq*) por goteo a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de *(R,E)-N*-(5-bromo-2,3-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,0 g, 12,3 mmol, 1,00 *eq*) en THF anhidro (5 mL) se agregó por goteo a la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (150 mL) y EtOAc (150 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo como un sólido incoloro (2,7 g). Rendimiento 53% (ESI 412,0 $(M+H)^+$).

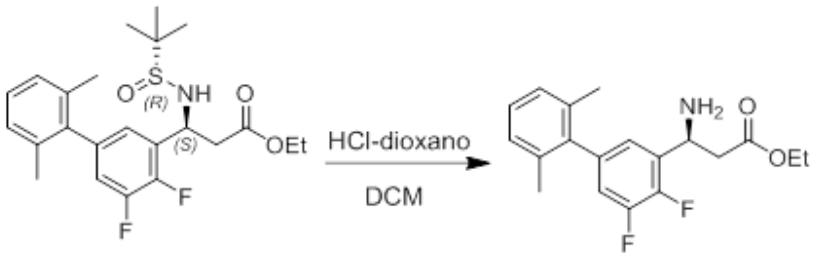
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (1,0 g, 2,4 mmol, 1,00 *eq*), K_2CO_3 (664 mg, 4,8 mmol, 2,0 *eq*) $Pd(dppf)Cl_2$ (175 mg, 0,24 mmol, 0,1 *eq*) y ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (720 mg, 4,8 mmol, 2,00 *eq*) en dioxano (12 mL) y H_2O (1,2 mL) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar el producto deseado (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (900 mg). Rendimiento 85% (ESI 438,1 $(M+H)^+$).

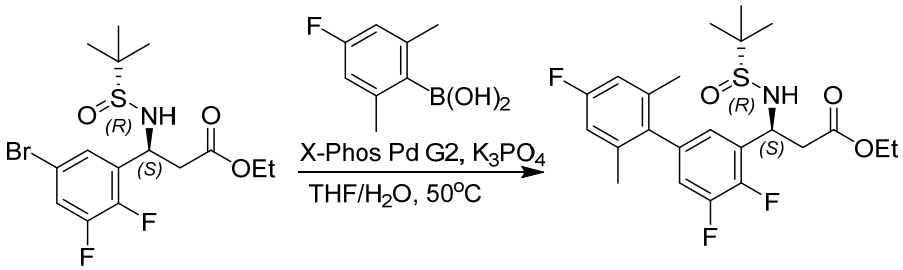
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (900 mg, 2,06 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (4 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 8,0 mmol, 3,88 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (800 mg). Rendimiento 90% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

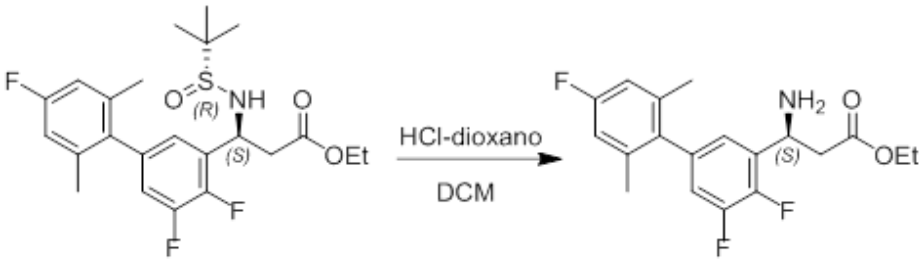
Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (1,1 g, 2,68 mmol, 1,00 *eq*), K_3PO_4 (1,7 g, 8,04 mmol, 3,00 *eq*), X-Phos Pd G2 (212 mg, 0,27 mmol, 0,10 *eq*) y ácido (4-fluoro-2,6-dimetilfenil)borónico (900 mg, 5,36 mmol, 2,00 *eq*) en THF (10 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-

tert-butilsulfinil)amino)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite marrón (1 g). Rendimiento 82% (ESI 456,1 $(M+H)^+$)

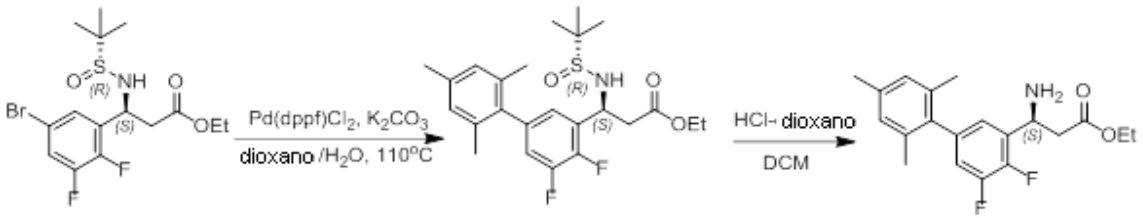
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



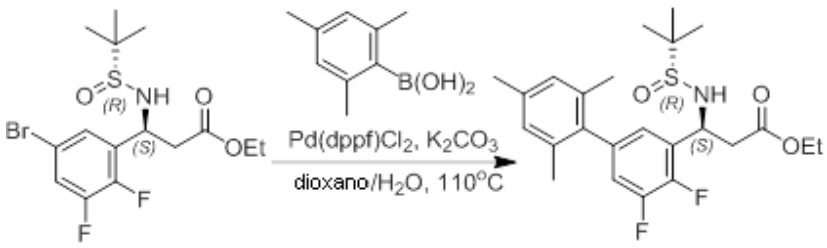
A una mezcla de (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,0 g, 2,2 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (4 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 4,0 mmol, 1,8 *eq*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (750 mg). Rendimiento 97% (ESI 352,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Esquema:

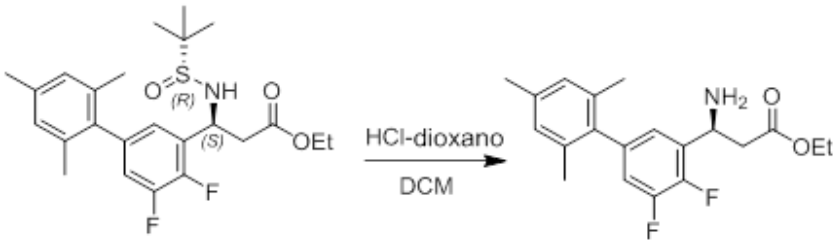


Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2,3-difluorofenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (1,5 g, 3,65 mmol, 1,0 eq), ácido mesitilborónico (1,2 g, 7,30 mmol, 2,0 eq), K_2CO_3 (1,5 g, 10,95 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (267 mg, 0,365 mmol, 0,1 eq) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (1,4 g). Rendimiento 85% (ESI 452,2 $(M+H)^+$).

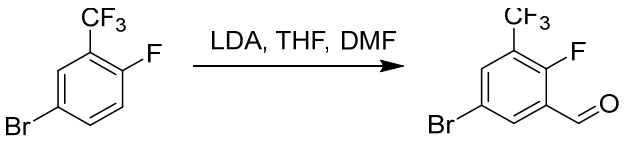
Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,4 g, 3,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 8,0 mmol, 2,58 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (1,0 g). Rendimiento 93% (ESI 348,1 $(M+H)^+$).

Preparación de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo

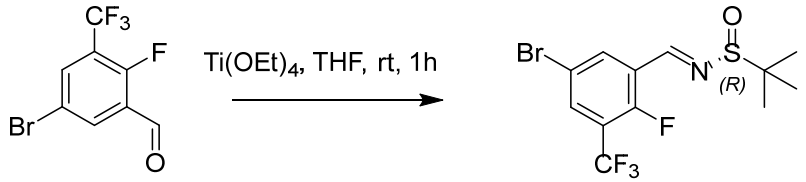
Paso 1: 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído



A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 41,15 mmol, 1,00 eq) en THF anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se agregó diisopropilamida de litio

(2,0 M, 30,9 mL, 61,73 mmol, 1,50 eq) por goteo y se agitó a -78 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó DMF (15 mL) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se detuvo con solución acuosa de HCl 1M (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído como un sólido blanco (8,0 g). Rendimiento 72%,1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H).

Paso 2: (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (8,0 g, 29,50 mmol, 1,00 eq) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,9 g, 32,45 mmol, 1,1 eq) en THF anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $Ti(OEt)_4$ (13,0 g, 59,00 mmol, 2,00 eq) por goteo a temperatura ambiente y se mantuvo la temperatura por debajo de 30 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar (*R*, *E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (8,0 g). Rendimiento 72% (ESI 373,9 $(M+H)^+$).

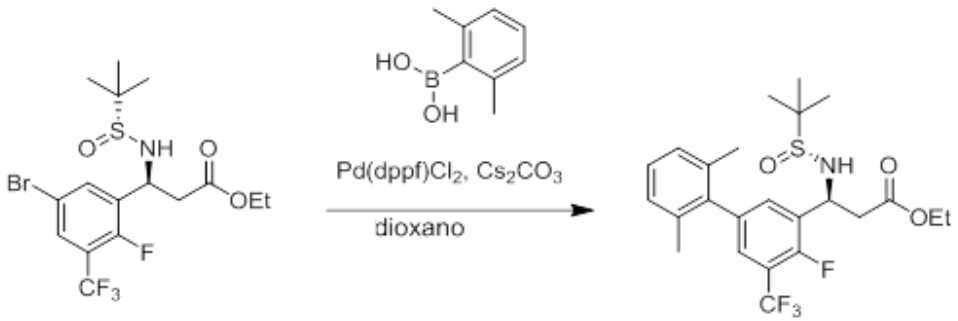
Paso 3: (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo



A una mezcla de Zn (5,6 g, 85,6 mmol, 4,00 eq) en THF anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó clorotrimetilsilano (465 mg, 4,28 mmol, 0,2 eq) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 20-30ºC. 2-bromoacetato de etilo (8,9 g, 53,5 mmol, 2,50 eq) se agregó por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de (*R*,*E*)-*N*-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,0 g, 21,4 mmol, 1,00 eq) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo a la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (100 mL). El material filtrado se separó. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo como un sólido incoloro (6,3 g). Rendimiento 64% (ESI 462,0 $(M+H)^+$).

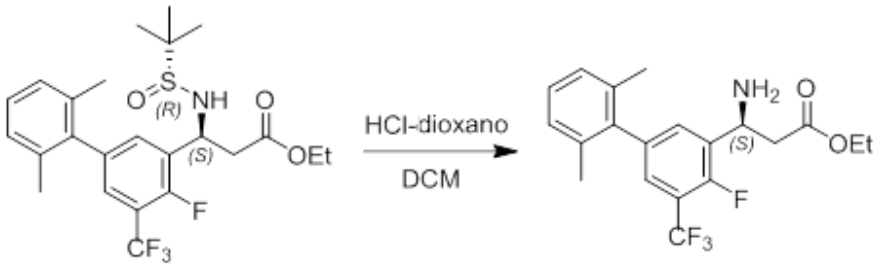
Preparación de (S)-etilo 3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (S)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (3 g, 6,49 mmol) y ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (1,46 g, 9,73 mmol) en Dioxano (24 mL) se agregó una solución de Cs2CO3 (4,23 g, 12,98 mmol) en Agua (8 mL). La reacción se purgó con N2 durante 5 min, seguido por la adición de PdCl2(dppf) (0,712 g, 0,973 mmol) y otra purga con N2 durante 1 min. La reacción se agitó a 70C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 250 mL de EtOAc, luego se lavó con HCl 1N (250 mL), $NaHCO_3$ saturado (205 mL) y Salmuera (250 mL). El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (2,71 g). Rendimiento 86% (ESI 488 (M+H)+).

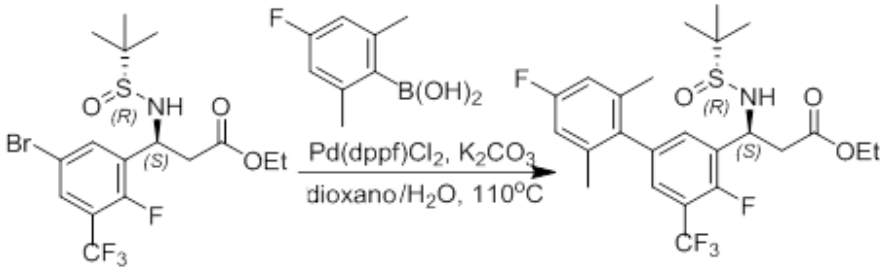
Paso 2: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (0,93 g, 1,9 mmol, 1,00 eq) en DCM (8 mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 1,9 mL, 7,6 mmol, 4 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 120 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (R)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (0,6 g). Rendimiento 82% (ESI 384,1 $(M+H)^+$).

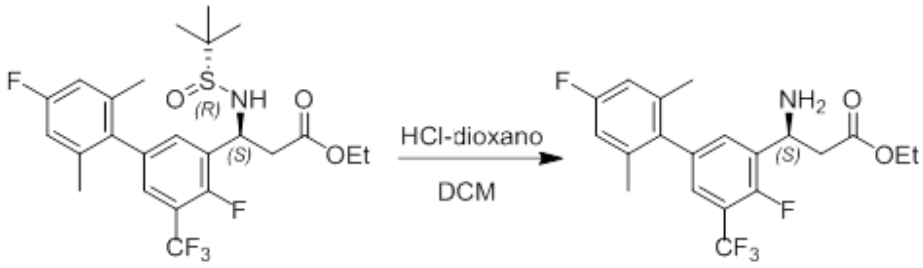
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (2,0 g, 4,3 mmol, 1,00 eq), K_2CO_3 (1,8 g, 12,9 mmol, 3,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (315 mg, 0,43 mmol, 0,10 eq) y ácido (4-fluoro-2,6-dimetilfenil)borónico (1,1 g, 6,45 mmol, 1,50 eq) en dioxano (50 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (1,4 g). Rendimiento 64% (ESI 506,0 $(M+H)^+$)

Paso 2: (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

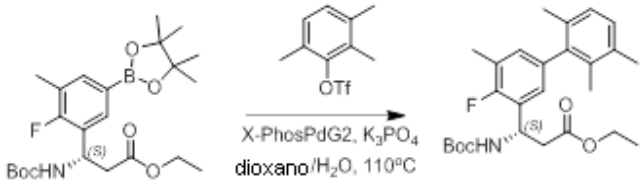


A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,4 g, 2,77 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 6 mL, 24,0 mmol, 8,66 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)-3-amino-3-(4,4'-

difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (880 mg). Rendimiento 79% (ESI 402,1 $[M+H]^+$).

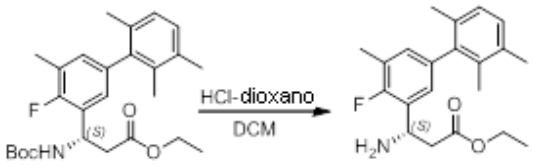
Preparación de (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (3,0 g, 6,7 mmol), trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo (2,2 g, 8,0 mmol) y K_3PO_4 (4,3 g, 20,1 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (3 mL) se agregó X-Phos Pd G2 (550 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (50 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido oscuro (1,7 g). Rendimiento 57 % (ESI 344,1 $[M+H-100]^+$).

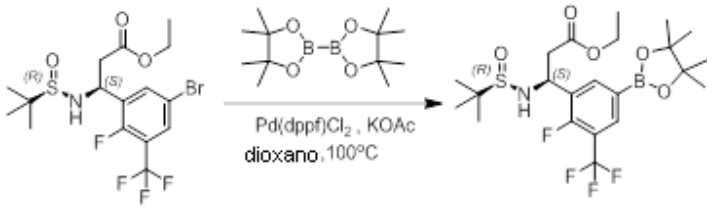
Paso 2: (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)- 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (1,7 g, 3,8 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 5 mL, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (1,0 g). Rendimiento 76 % (ESI 344,1 $[M+H]^+$).

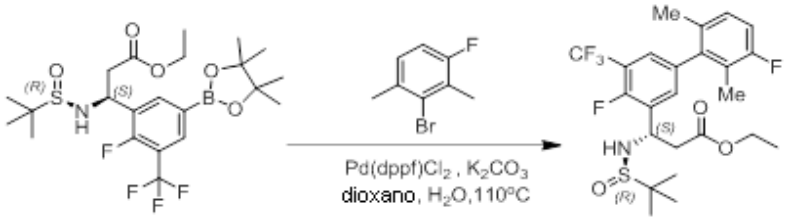
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (2,8 g, 6,1 mmol), KOAc (1,8 g, 18,3mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (446 mg, 0,61 mmol) y (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,3 g, 9,15 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo como un sólido incoloro (2,6 g). Rendimiento 84 % (ESI 510,1 $(M+H)^+$)

Paso 2: (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (600 mg, 1,2 mmol), K_2CO_3 (497mg, 3,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 mg, 0,12 mmol) y 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno (363,6 mg, 1,8 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (0,6 mL) se agitó a 110 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',6'-

dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (460 mg). Rendimiento 77 % (ESI 506,1 $(M+H)^+$)

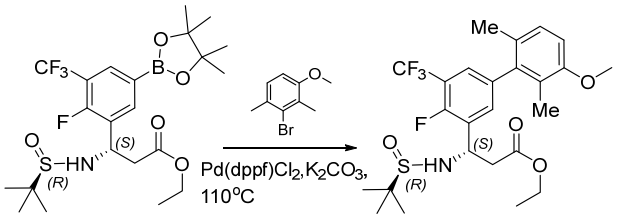
Paso 3: (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)-3-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (460 mg, 0,91 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua/0,05% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar etilo (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de como un sólido incoloro (230 mg). Rendimiento 63% (ESI 402,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

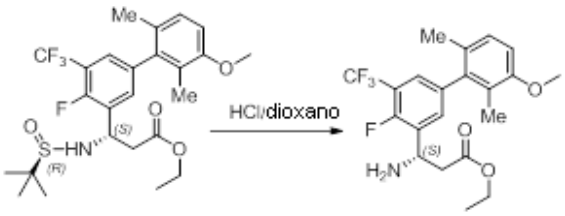
Paso 1: ((S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (600 mg, 1,18 mmol), K_2CO_3 (488 mg, 3,54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (43 mg, 0,06 mmol) y 2-bromo-4-metoxi-1,3-dimetilbenceno (300 mg, 1,42 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:2) para dar (S)- 3-((R)-1,1-

dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (400 mg). Rendimiento 65 % (ESI 518,3 $(M+H)^+$)

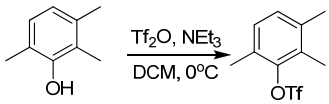
Paso 2: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,77 mmol) en DCM (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 1 mL, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (200 mg). Rendimiento 63% (ESI 414,1 $[M+H]^+$).

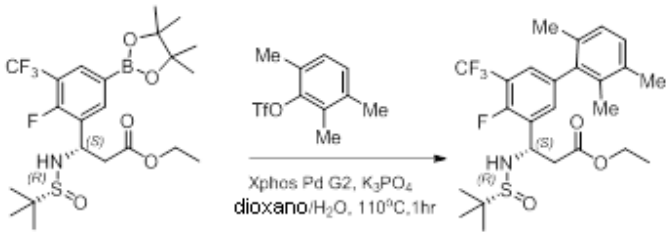
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo



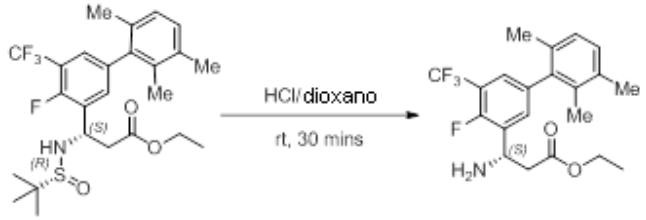
A una mezcla de 2,3,6-trimetilfenol (5 g, 36,8 mmol), NEt_3 (9,3 g, 92,0 mmol) en DCM (100 mL) se agregó Tf_2O (15,6 g, 55,2 mmol) a 0 °C por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con DCM (100 x 3mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo como un sólido incoloro (8 g). Rendimiento 80 % (ESI 269,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (400 mg, 0,79 mmol), trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo (253 mg, 0,94 mmol) y K_3PO_4 (502 mg, 2,37 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó Xphos Pd G2 (63 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido oscuro (300 mg). Rendimiento 76 % (ESI 502,1 $[M-100+H]^+$).

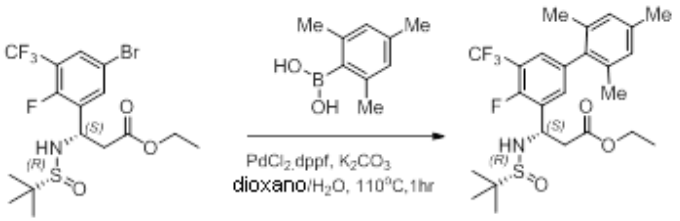
Paso 3: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,6 mmol) en DCM (1mL) se agregó HCl-dioxano (4N, 1 mL, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (170 mg). Rendimiento 71% (ESI 398,1$(M+H)^+$).

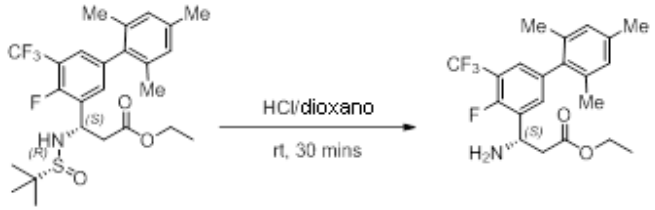
Preparación de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo (461 mg, 1,0 mmol), ácido mesitilborónico (197 mg, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (414 mg, 3,0 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido oscuro (400 mg). Rendimiento 80 % (ESI 502,1 $[M-100+H]^+$).

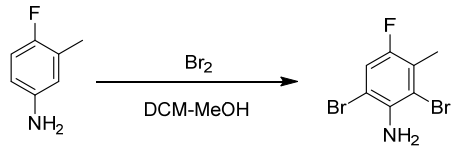
Paso 2: (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (400 mg, 0,8 mmol) en DCM (1mL) y EtOH (2mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 2 mL, 8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto como un aceite amarillo (350 mg, crudo).(ESI 398,1$[M+H]^+$).

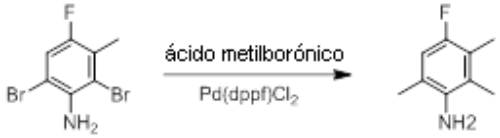
Preparación de (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 2,6-dibromo-4-fluoro-3-metilanilina



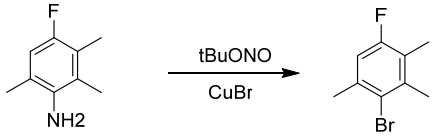
A una mezcla de 4-fluoro-3-metilanilina (50,0 g, 400 mmol,) en MeOH (120 mL) y DCM (120 mL) se agregó bromo (52 mL, 1,0 mol) por goteo a temperatura ambiente durante 1,5 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ 1N (300 mL) y acetato de etilo (500 mL) y se agitó durante 10 min, luego cuidadosamente se basificó con solución acuosa de Na_2CO_3 1N (300 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ 1N (300 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,6-dibromo-4-fluoro-3- metilanilina como un sólido blanco (80 g). Rendimiento 70,7 % (ESI 284,0$[M+H]^+$).

Paso 2: 4-fluoro-2,3,6-trimetilanilina



A una solución de etilo 2,6-dibromo-4-fluoro-3-metilanilina (50,0 g, 273 mmol) en dioxano (500,0 mL) y agua (50 mL) se agregó ácido metilborónico (49,0 g, 819 mmol), K_2CO_3 (111,0 g, 819 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno-paladio(II) diclorometano (10,0 g, 13,65 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:5) para dar 4-fluoro-2,3,6-trimetilanilina como un sólido incoloro (20,0 g). Rendimiento 47,6 % (ESI 154,3 $(M+H)^+$)

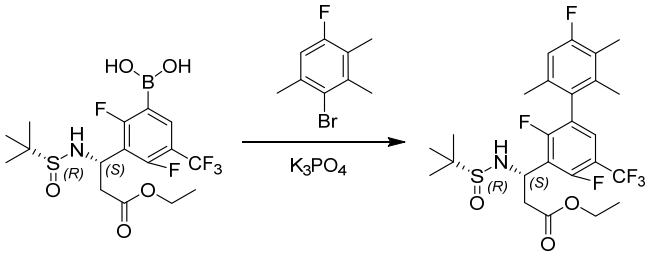
Paso 3: 2-bromo-5-fluoro-1,3,4-trimetilbenceno



A una mezcla de 4-fluoro-2,3,6-trimetilanilina (3,8 g, 24,8 mmol) en MeCN (30 mL) se agregó t-BuONO (3,8 g, 37,2 mmol) a 0ºC, luego se agregó CuBr(4,3 g, 29,7 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó

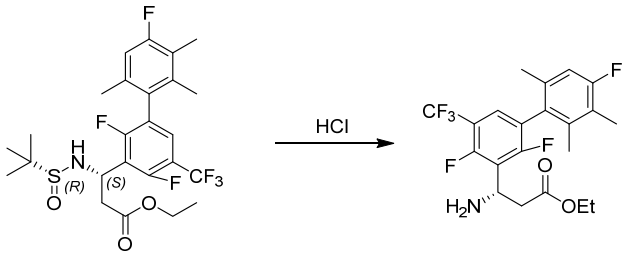
mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 2-bromo-5-fluoro-1,3,4-trimetilbenceno como un sólido incoloro (1,3 g). Rendimiento 33,9 % .

Paso 4: (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido (3-((S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (1,5 g, 3,3 mmol), 2-bromo-5-fluoro-1,3,4-trimetilbenceno (950 mg, 4,3 mmol), K_3PO_4 (2,1 g, 9,9 mmol), X-Phos Pd G2 (285 mg, 0,33 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 110°C durante 2h bajo atmósfera de N2. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (380 mg) como un aceite amarillo. Rendimiento 21,3% (ESI 538,0$(M+H)^+$).

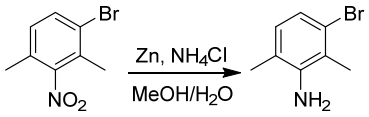
Paso 5: (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una solución de (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (380 mg, 0,70 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 5 mL) y se agitó a a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (340 mgmg) usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento 100% (ESI 434,2 $[M+H]^+$).

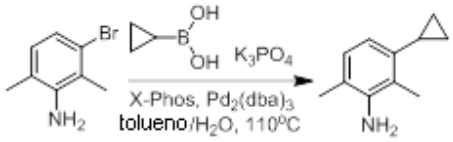
Preparación de (3S)-3-amino-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 3-bromo-2,6-dimetilanilina



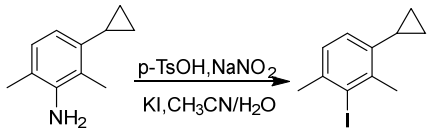
A una mezcla de 1-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenceno (3,0 g, 13,0 mmol) en MeOH (30 mL) y H_2O (3 mL) a 0°C se agregó NH_4Cl (2,1 g, 39,0 mmol) y Zn (8,5 g, 130,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:2) para dar 3-bromo-2,6-dimetilanilina como un sólido marrón (2,0 g). Rendimiento 77 % (ESI 200,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: 3-ciclopropil-2,6-dimetilanilina



Una mezcla de 3-bromo-2,6-dimetilanilina (1,5 g, 7,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,2 g, 37,5 mmol), X-Phos (357,5 mg, 0,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (343,4 mg, 0,38 mmol) y K_3PO_4 (4,8 g, 22,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a 110 °C por durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar 3-ciclopropil-2,6-dimetilanilina como un sólido incoloro (1,1 g). Rendimiento 91 % (ESI 162,2 $[M+H]^+$).

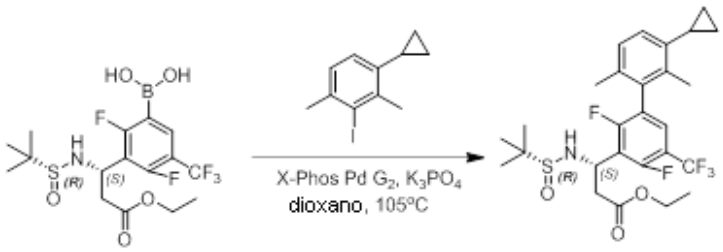
Paso 3: 1-ciclopropil-3-iodo-2,4-dimetilbenceno



A una mezcla de 3-ciclopropil-2,6-dimetilanilina (1,1 g, 6,8 mmol) en CH_3CN (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó ácido p-toluensulfónico (5,9 g, 34,0 mmo). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min bajo bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de $NaNO_2$ (703,8 mg, 10,2 mmol) en H_2O (2 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó 0 °C durante 1 hora. Luego se agregó KI (3,4 g, 20,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una vez completa la

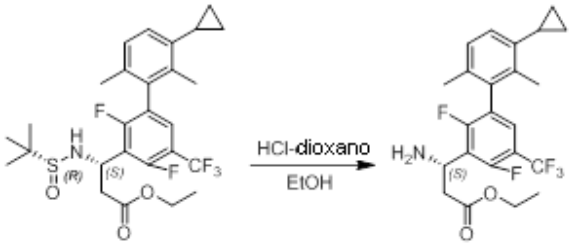
reacción, se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 1-ciclopropil-3-iodo-2,4-dimetilbenceno como un sólido incoloro (240 mg) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 13%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), 0,62 – 0,55 (m, 2H).

Paso 4: (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido (3-((*S*)-1-(((*R*)-tert-butilsulfinil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (350 mg, 0,79 mmol), 1-ciclopropil-3-iodo-2,4-dimetilbenceno (240 mg, 0,88 mmol), X-Phos Pd G2 (62,1 mg, 0,08 mmol) y K_3PO_4 (503,1 mg, 2,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a 105 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:2) para dar (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite marrón (270 mg). Rendimiento 63% (ESI 546,2 $[M+H]^+$).

Paso 5: (3*S*)-3-amino-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

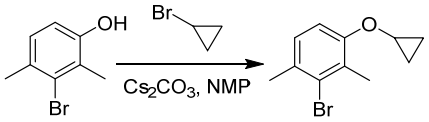


A una mezcla de (3*S*)-3-(((*R*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (270,0 mg, 049 mmol) en EtOH (2 mL) se

agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar (3*S*)-3-amino-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (210,0 mg), que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 96% (ESI 442,2 $[M+H]^+$).

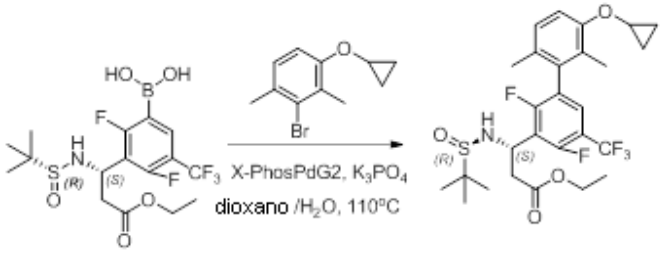
Preparación de (3*S*)- 3-amino-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: 2-bromo-4-ciclopropoxi-1,3-dimetilbenceno



Una mezcla de 3-bromo-2,4-dimetilfenol (1,0 g, 4,98 mmol), bromociclopropano (3,0 g, 24,8 mmol) y Cs_2CO_3(4,9 g, 14,9 mmol) en NMP (20 mL) se agitó a 140 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH_4Cl (ac.) (20 mL). La solución se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 2-bromo-4-ciclopropoxi-1,3-dimetilbenceno como un sólido incoloro (1,0 g). Rendimiento 83 % . ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,79 – 0,73 (m, 4H).

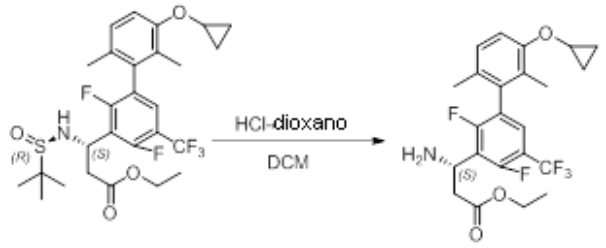
Paso 2: (3*S*)- 3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo



A una mezcla de ácido 3-((*S*)-1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico (400 mg, 0,9 mmol), 2-bromo-4-ciclopropoxi-1,3-dimetilbenceno (260 mg, 1,1 mmol) y K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (0,5 mL) se agregó X-Phos Pd G2 (79 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (3*S*)- 3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-

(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo como un sólido oscuro (300 mg). Rendimiento 59 % (ESI 562,1 $[M+H]^+$).

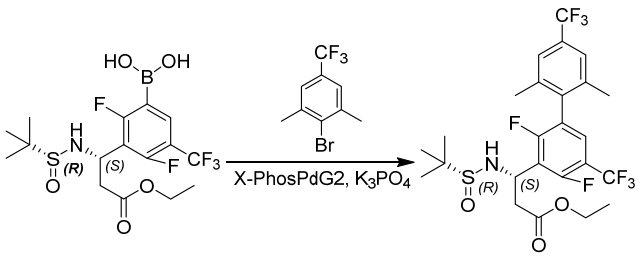
Paso 3: (3*S*)- 3-amino-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (3*S*)- 3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo (300 mg, 0,53 mmol) en DCM (1 mL) se agregó HCl 4M-dioxano (0,5 mL, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-amino-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (150 mg). Rendimiento 62 % (ESI 458,1 $[M+H]^+$).

Preparación de (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

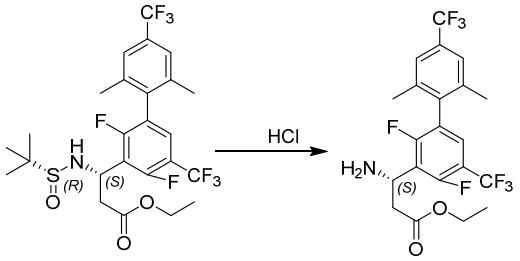
Paso 1: (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido (3-((S)-1-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-etoxi-3-oxopropil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (900 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (1,06 g, 5,0 mmol), X-Phos Pd G2 (157 mg, 0,2 mmol) y 2-bromo-1,3-dimetil-5-(trifluorometil)benceno (607 mg, 2,4 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 x 3mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice

(éter de petróleo: EtOAc 3:2) para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (730 mg). Rendimiento 63,6% (ESI 574,2 $(M+H)^+$)

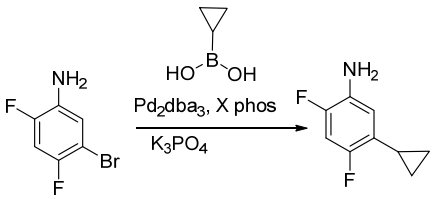
Paso 2: (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (730 mg, 1,27 mmol) en DCM (4 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 1 mL, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-4',5-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (280 mg). Rendimiento 47% (ESI 470,0 $[M+H]^+$).

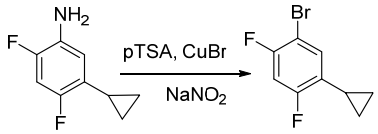
Preparación de (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo

Paso 1: 5-ciclopropil-2,4-difluoroanilina



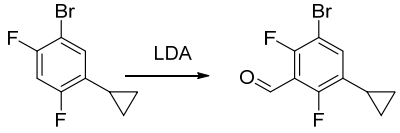
A una solución de 5-bromo-2,4-difluoroanilina (15,0 g, 72,1 mmol) en Tolueno (50 mL) y H_2O (55 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se agregó X-phos (1,7 g, 3,6 mmol), Pd_2dba_3 (3,3 g, 3,6 mmol), ácido ciclopropilborónico (12,4 g, 144,2 mmol) y K_3PO_4 (30,9 g, 144,2 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar 5-ciclopropil-2,4-difluoroanilina como un sólido blanco (12,0 g). Rendimiento 92 % (ESI 170,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: 1-bromo-5-ciclopropil-2,4-difluorobenceno



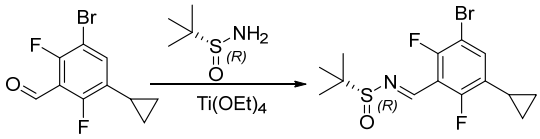
A una mezcla de 5-ciclopropil-2,4-difluoroanilina (12,0 g, 71,0 mmol) y CuBr (25,5 g, 177,5 mmol) en ACN (200 mL) y H_2O (40 mL) a 0 °C se agregó ácido p-toluenosulfónico (54,0 g, 284,0 mmol) y luego se agitó durante 1 hora. A la mezcla se agregó una solución de $NaNO_2$(7,3 g, 106,5 mmol) en H_2O (20 mL) por goteo. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar 1-bromo-5-ciclopropil-2,4-difluorobenceno (7,0 g, rendimiento: 42%) como un sólido incoloro .

Paso 3: 3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenzaldehído



A una solución de 1-bromo-5-ciclopropil-2,4-difluorobenceno (7,0 g, 30,0 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C se agregó LDA (22,6 mL, 45,2 mmol) por goteo y se agitó a -78 °C durante 1h. Luego se agregó DMF(5 mL) por goteo y se agitó a -78 °C por another 1h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se detuvo con NH_4Cl saturado (20 mL) aquous solución y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc(100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenzaldehído como un aceite amarillo sin purificación adicional (6,5 g, rendimiento:88%).

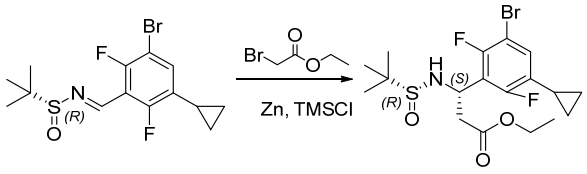
Paso 4: (R,E)-N-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenzaldehído (7,3 g, 29,4 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,3 g, 35,3 mmol) en THF anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $Ti(OEt)_4$ (10,0 g, 44,1 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La temperatura se mantuvo por debajo de 30 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró y se lavó con

EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar (R,E)-N-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (6,3 g). Rendimiento 61% (ESI 364,0 $(M+H)^+$, 366,0 $(M+2+H)^+$).

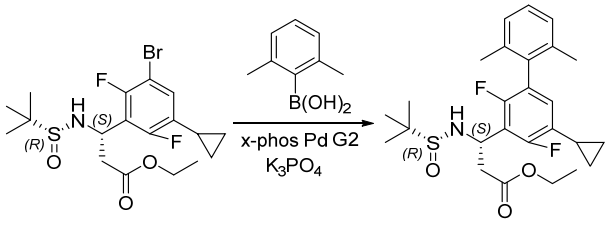
Paso 5: (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo



A una mezcla de Zn (10,0 g, 149,3 mmol) en THF anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó clorotrimetilsilano (1,0 g, 9,8 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla luego se enfrió a 20-30ºC. Se agregó 2-bromoacetato de etilo (12,4 g, 74,3 mmol) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de (R,E)-N-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (9,0 g, 24,7 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó por goteo a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo como un sólido incoloro (7,1 g). Rendimiento 78 % (ESI 452,0 $(M+H)^+$,454,0$(M+2+H)^+$).

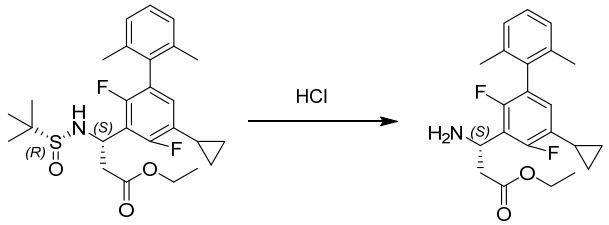
Preparación de (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (800,0 mg, 1,77 mmol), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (380,0 mg, 2,3 mmol), X-Phos Pd G2 (133,0 mg, 0,17 mmol) y K_3PO_4 (1,1 g, 5,31 mmol) en Tolueno (7 mL) y H_2O (0,7 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (700,0 mg, Rendimiento 83%) as a light yellow foam (ESI 478,2 $[M+H]^+$).

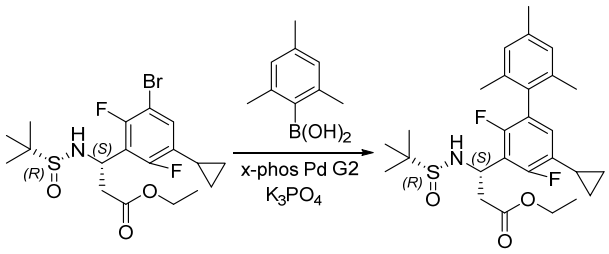
Paso 2: (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A la solución de (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (700,0 mg, 1,47 mmol) en DCM (8 mL) se agregó HCl-dioxano (4M, 1,9 mL, 7,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 120 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar clorhidrato de (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (500 mg). Rendimiento 91% (ESI 374,2 $(M+H)^+$).

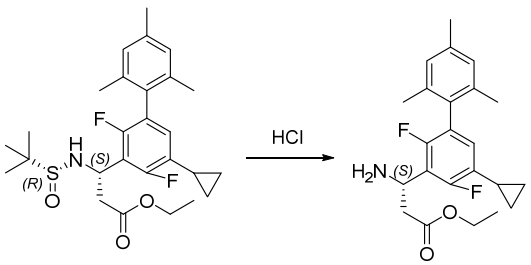
Preparación de (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)- 3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo (600 mg, 1,3 mmol), ácido mesitilborónico (246 mg, 1,5 mmol) y K_3PO_4 (848 mg, 43,0 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó X-Phos Pd G2 (79 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo como un sólido oscuro (400 mg). Rendimiento 80 % (ESI 492,1 $[M-100+H]^+$).

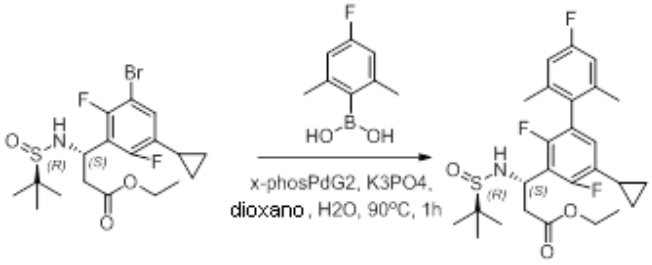
Paso 2: (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato de etilo (550 mg, 1,12 mmol) en DCM (1mL) y EtOH (2mL) se agregó HCl 4M-dioxano (2 mL, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego la mezcla se concentró al vacío para dar (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (360 mg, crudo) usado directamente en la siguiente reacción. (ESI 388,1$(M+H)^+$).

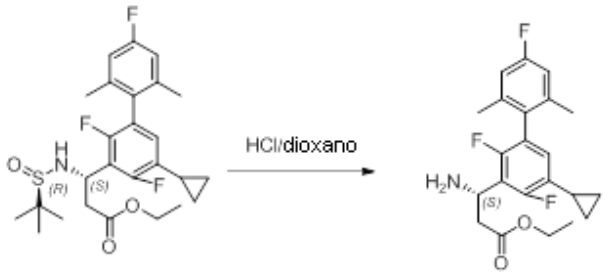
Preparación de (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (700 mg, 1,55 mmol), ácido 4-fluoro-2,6-dimetilfenilborónico (260 mg, 1,55 mmol), y K_3PO_4 (657 mg, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó X-Phos Pd G2 (117 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5:1) para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo as un aceite amarillo pálido (420,0 mg). Rendimiento 54,6% (ESI 496,2 $(M+H)^+$).

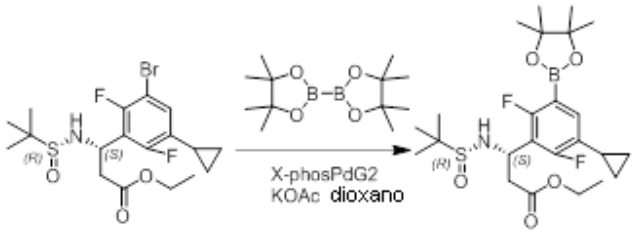
Paso 2: (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (420 mg, 0,85 mmol) en HCl-dioxano (4 M, 3 mL, 12 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar (S)-etilo 3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (290 mg) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 87,4% (ESI 392,1 $[M+H]^+$).

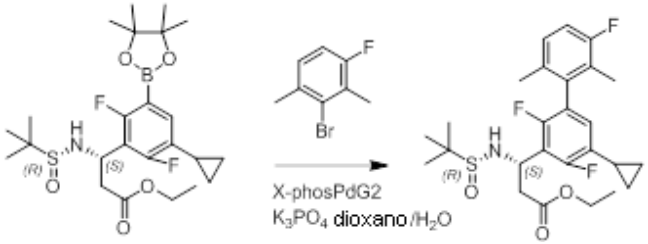
Preparación de (3*S*)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Paso 1: (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3-ciclopropil-2,6-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo



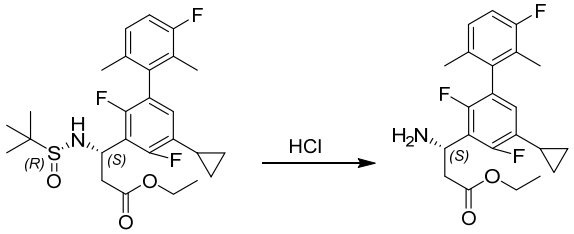
Una mezcla de (S)-3-(3-bromo-5-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)propanoato de etilo (800 mg, 1,8 mmol), KOAc (529 mg, 5,4 mmol), Xphos-PdG_2 (142 mg, 0,18 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (686 mg, 2,7 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en 15 mL de agua y se extrajo con EtOAc (15 x 3mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3-ciclopropil-2,6-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo como un sólido incoloro (500 mg). Rendimiento 56 % (ESI 500,2 $(M+H)^+$)

Paso 2: (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(3-ciclopropil-2,6-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (500 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol), Xphos-PdG_2 (78,7 mg, 0,1 mmol) y 2-bromo-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno (263 mg, 1,3 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en 15 mL de agua y se extrajo con EtOAc (15 x 3mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (200 mg). Rendimiento 40 % (ESI 496,2 $(M+H)^+$)

Paso 3: (3*S*)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

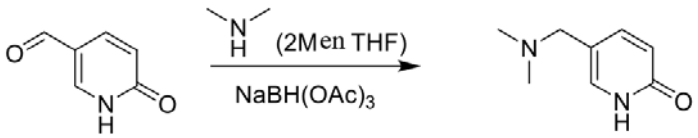


A una mezcla de (3S)-3-(((R)-tert-butilsulfinil)amino)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,4 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó HCl-dioxano (4 M, 2 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo oil (120 mg). Rendimiento 76% (ESI 392,2 $[M+H]^+$).

Ejemplo 2B. Preparación de Intermediarios

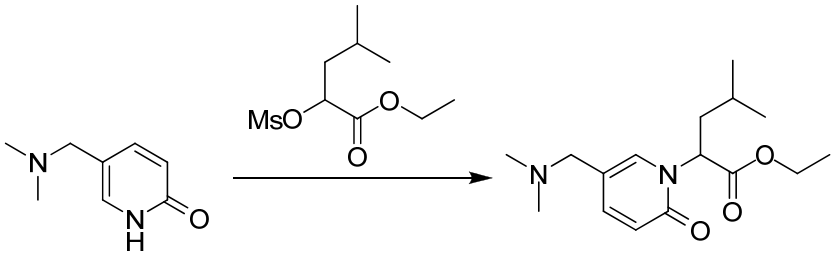
Preparación de ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona



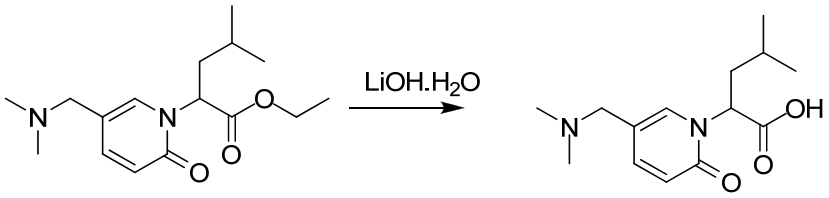
Una mezcla de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (2 g, 16,2 mmol), dimetilamina (2M en THF, 4 mL) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (5,2 g, 24,39 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (Eluyente A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, Eluyente B: MeOH, gradiente A->B 0~100%) para dar 5-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (1 g). Rendimiento 41% (ESI 153 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona (500 mg, 3,28 mmol), K_2CO_3 (1,36 g, 9,86 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,17 g, 4,93 mmol) en CH_3CN (20 mL) se agitó a 70 ºC durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 31% (ESI 295$(M+H)^+$).

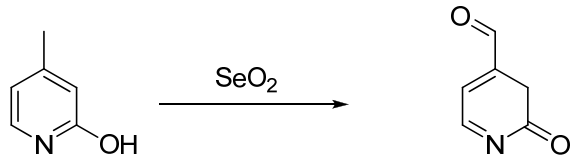
Paso 3: ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (300 mg, 1,02 mmol) con LiOH-H_2O (120 mg, 3,02 mmol) en metanol (2 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 3. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante condiciones de HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (100 mg). Rendimiento 37% (ESI 267$(M+H)^+$).

Preparación de ácido 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

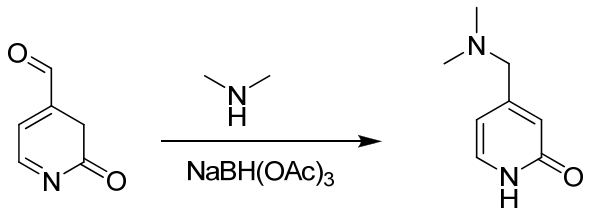
Paso 1: 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-carbaldehído



Una mezcla de 4-metilpiridin-2-ol (3 g, 27,5 mmol) y SeO_2 (4 g, 35,8 mmol) en dioxano (40 mL) se sometió a reflujo bajo atmósfera de N_2 durante la noche y se filtró. El material filtrado se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 1: 10) para dar

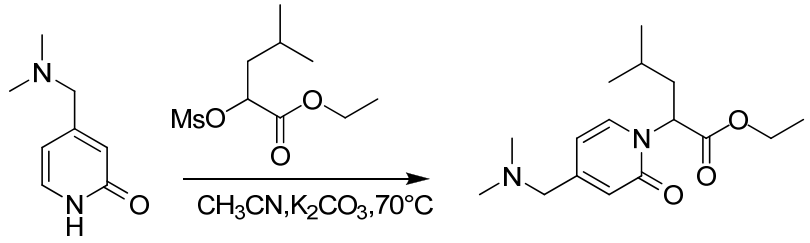
2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-carbaldehído como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 9% (ESI 124 $(M+H)^+$)

Paso 2: 4-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona



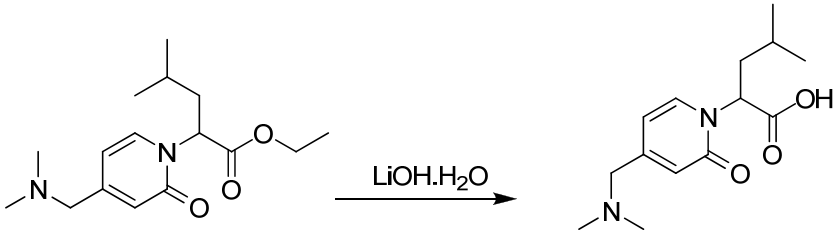
Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-carbaldehído (300 mg, 2,4 mmol), dimetilamina (2M en THF, 6 mL) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (775,6 mg, 3,65 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (Eluyente A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, Eluyente B: MeOH, gradiente A->B 0~100%) para dar 4-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 41% (ESI 153 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 4-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,98 mmol), K_2CO_3 (409 mg, 2,96 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (350 mg, 1,47 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 70 ºC durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (100 mg). Rendimiento 35% (ESI 295$(M+H)^+$).

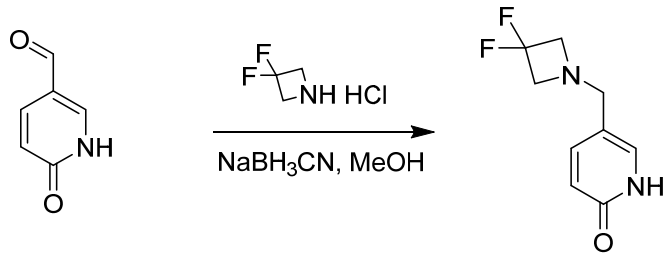
Paso 4: ácido 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) con LiOH-H_2O (40 mg, 1,01 mmol) en metanol (2 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar ácido 2-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (80 mg). Rendimiento 90% (ESI 267$(M+H)^+$).

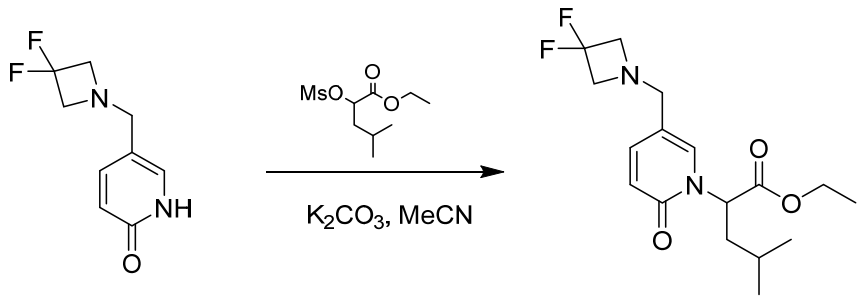
Preparación de Ácido 3: ácido 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona



Una mezcla de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (153 mg, 1,24 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (193 mg, 1,49 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH_3CN$ (231 mg, 3,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío para dar 5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona cruda como un sólido blanco (248 mg) que se usó sin purificación adicional. (ESI 201,1 $(M+H)^+$).

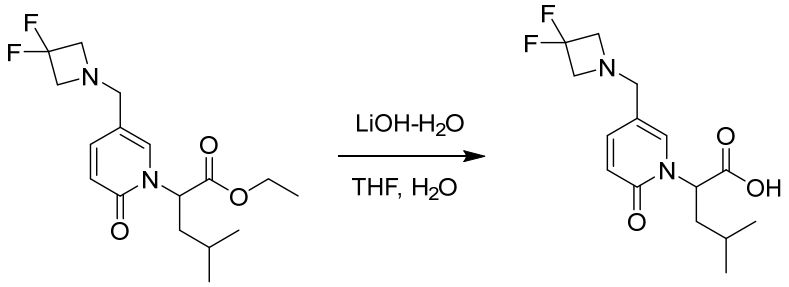
Paso 2: 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)piridin-2(1H)-ona (248 mg, 1,24 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (443 mg, 1,86 mmol) y K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con MeCN (5 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-

il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (150 mg). Rendimiento 36% (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

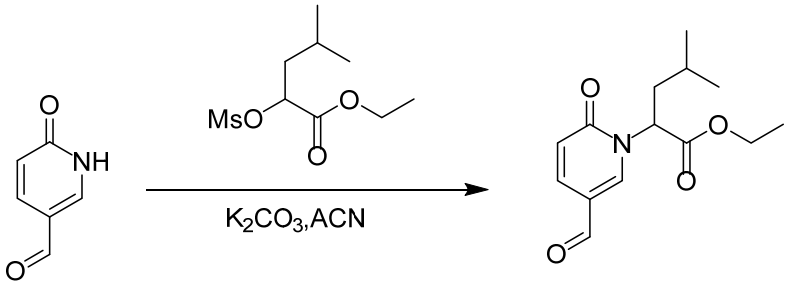
Paso 3: ácido 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (151 mg, 0,44 mmol) con LiOH-H_2O (28 mg, 0,66 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío para dar ácido 2-(5-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (138 mg) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 100% (ESI 315,1 $(M+H)^+$).

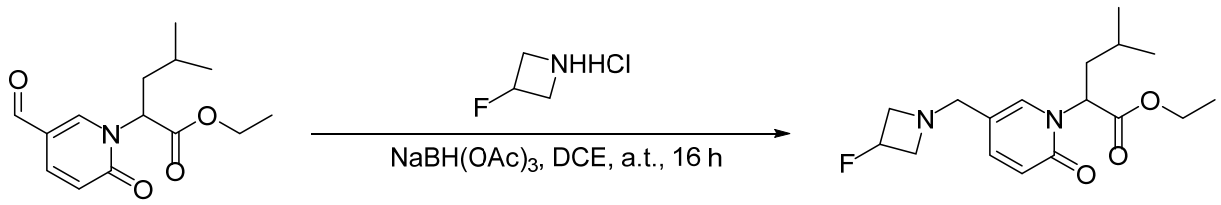
Preparación de ácido 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico

Paso 1: 2-(5-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



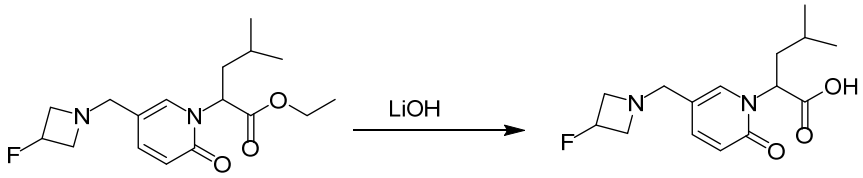
Una mezcla de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (400 mg, 3,2 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1 g, 4,2 mmol) y K_2CO_3 (1,1 g, 8 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con MeCN (5 mL). El material filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (650 mg). Rendimiento 70% (ESI 266,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (300 mg, 1,13 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (251 mg, 2,26 mmol) en DCE (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (959 mg, 4,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío *y* se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (264 mg). Rendimiento 72% (ESI 325,2 $(M+H)^+$).

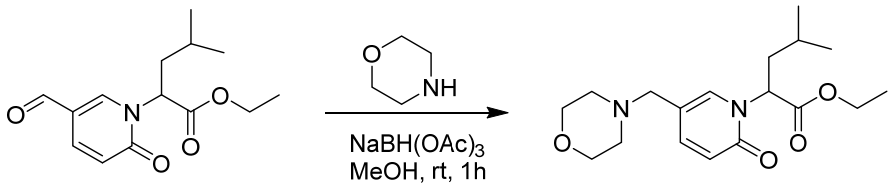
Paso 3: ácido 2-(5-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (264 mg, 0,81 mmol) con LiOH-H_2O (171 mg, 4 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío *y* se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar ácido 2-(5-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (217 mg). Rendimiento 90% (ESI 297,1 $(M+H)^+$).

Preparación de ácido 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico

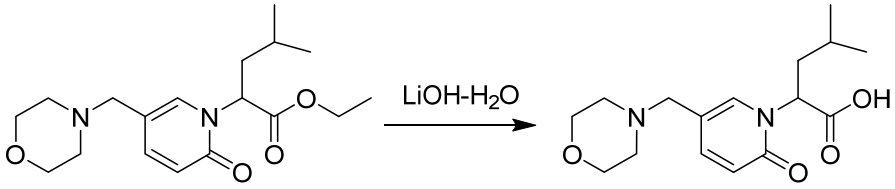
Paso 1: 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (300 mg, 1,13 mmol) y morfolina (147 mg, 1,70 mmol) en DCE (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (715 mg, 3,39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:

MeOH 2:1) para dar 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 39% (ESI 337,2 $(M+H)^+$).

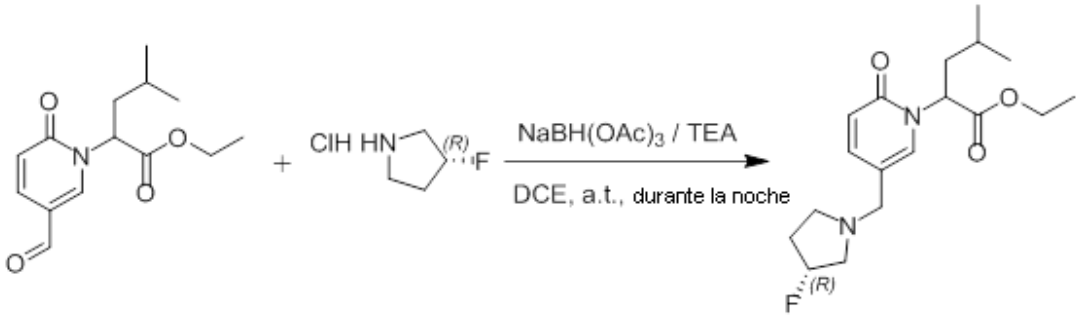
Paso 2: ácido 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico



Se trató 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (150 mg, 0,45 mmol) con LiOH-H_2O (56 mg, 1,34 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 4-metil-2-(5-(morfolinometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico como un sólido blanco (110 mg). Rendimiento 80% (ESI 309,3 $(M+H)^+$).

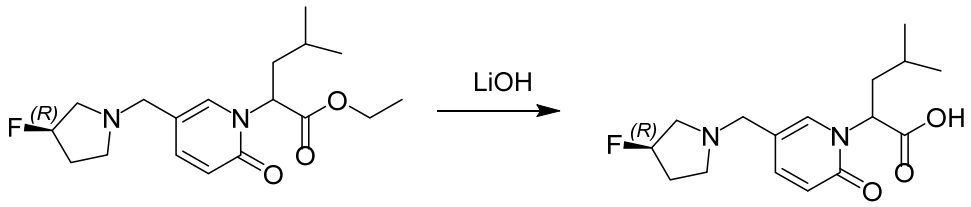
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (300 mg, 1,13 mmol), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (284 mg, 2,26 mmol) y trietilamina (0,31 mL, 2,26 mmol) en DCE (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (959 mg, 4,52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío *y* se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (237 mg). Rendimiento 62% (ESI 339,2 $(M+H)^+$).

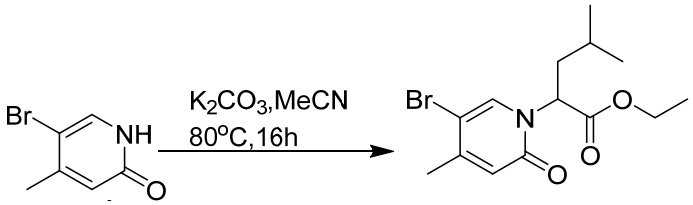
Paso 2: ácido 2-(5-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (426 mg, 1,13 mmol) con LiOH-H_2O (237 mg, 5,65 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (0,6 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar ácido 2-(5-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (348 mg). Rendimiento 99% (ESI 311,1 $(M+H)^+$).

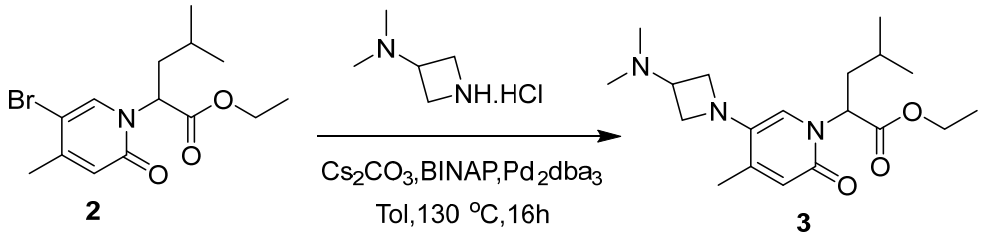
Preparación de ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



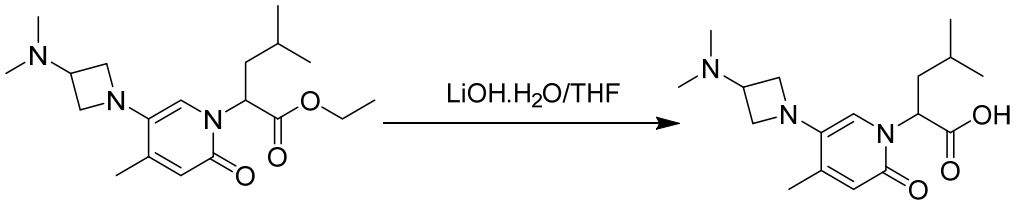
Una mezcla de 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 16 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (4,4 g, 32 mmol, 2,0 eq) y 4-metil-2-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de etilo (5,7 g, 24 mmol, 1,5 eq) en CH_3CN (50 mL) se agitó a 80°C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con CH_3CN (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (4,5 g). Rendimiento 85% (ESI 330 $(M+H)^+$). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Paso 2: 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2,0 g, 6,06 mmol, 1,0 eq), diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina (1,57 g, 9,07 mmol, 1,5 eq), y $CsCO_3$ (8,0 g, 24,5 mmol, 4,0 eq) en tolueno (50 mL) se agregó BINAP (376 mg, 0,606 mmol, 0,1 eq) y Pd_2dba_3 (250 mg, 0,27 mmol, 0,05 eq) bajo N_2 y luego se calentó a 120 °C durante 3h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL) y EtOH (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,4 g). Rendimiento 66% (ESI 350 $(M+H)^+$).

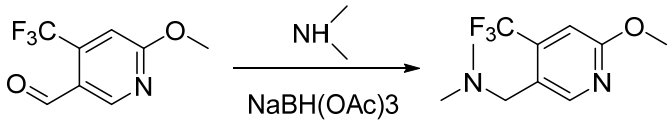
Paso 3: ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,4 g, 4,0 mmol, 1,0 eq) con $LiOH-H_2O$ (840 mg, 20,0 mmol, 5,0 eq) en THF (20 mL) y agua (6 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El MeOH se retiró y el material acuoso se acidificó con HCl 1N hasta pH 4. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en condición neutra (A: agua, B: MeOH, 60%B) para dar ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (800 mg). Rendimiento 62% (ESI 322 $(M+H)^+$). 1H- RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,75 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,45-5,38(m, 1H), 3,87-3,28(m, 2H), 3,24(s, 3H), 3,17-2,42(m, 6H), 2,19-2,06(m, 3H), 1,24-1,19(m, 1H), 0,85-0,74(m, 6H).

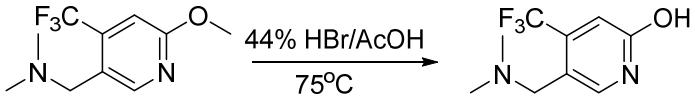
Preparación de ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 1-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-*N*,*N*-dimetilmetanamina



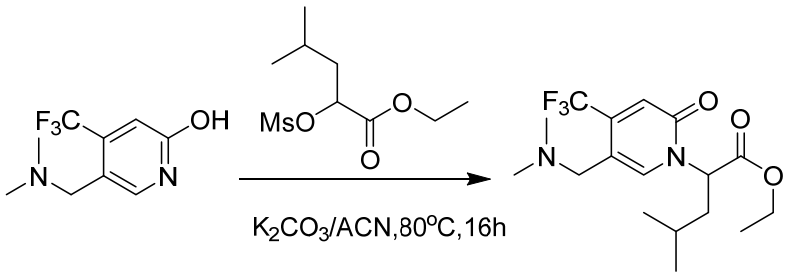
Una mezcla de 6-metoxi-4-(trifluorometil)nicotinaldehído (0,5 g, 2,44 mmol), dimetilamina (2,0 M en THF, 1,5 mL, 2,92 mmol) en DCE (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,03 g, 4,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 1-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina como un aceite amarillo (220 mg). Rendimiento 38% (ESI 235,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 5-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol



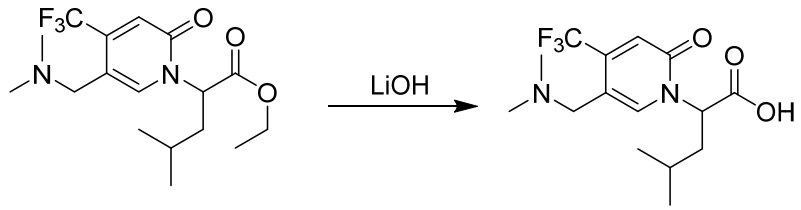
Una mezcla de 1-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (220 mg, 0,94 mmol) en HBr/AcOH 33% (10 mL) se calentó a 75°C durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 5-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol como un sólido rojo (180 mg). Rendimiento 87% (ESI 221,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (150 mg, 0,68 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (194 mg, 0,816 mmol) y K_2CO_3 (281,5 mg, 2,04 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (170 mg). Rendimiento 68% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

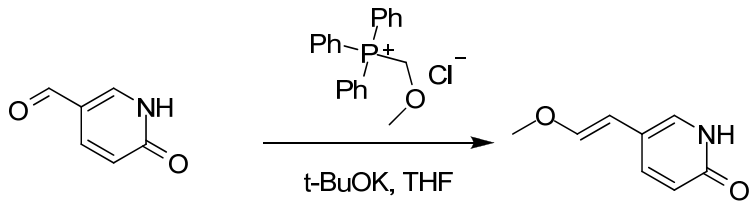
Paso 4: ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (170 mg, 0,47 mmol) con LiOH-H_2O (98,7 mg, 2,35 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2O (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (120 mg). Rendimiento 76% (ESI 335,2 $(M+H)^+$).

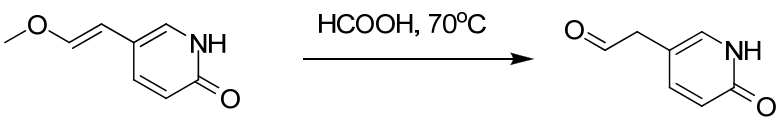
Preparación de 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico ácido

Paso 1: 5-(2-metoxivinil)piridin-2(1H)-ona



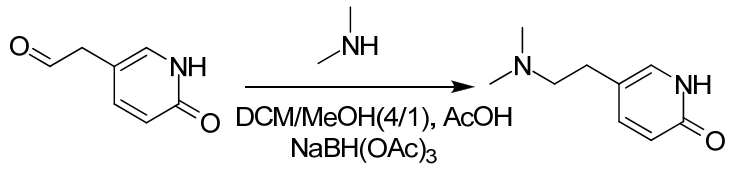
Una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (12,5 g, 36,6 mmol), t-BuOK (6,83 g, 61 mmol) en dioxano (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído (3 g, 24,4 mmol) en 20 mL THF. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó 80 mL agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL x 2) y la fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (Eluyente A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, Eluyente B: MeOH, gradiente A->B 0~100%) para dar 5-(2-metoxivinil)piridin-2(1H)-ona como un aceite rojo (1,3 g). Rendimiento 35% (ESI 152,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetaldehído



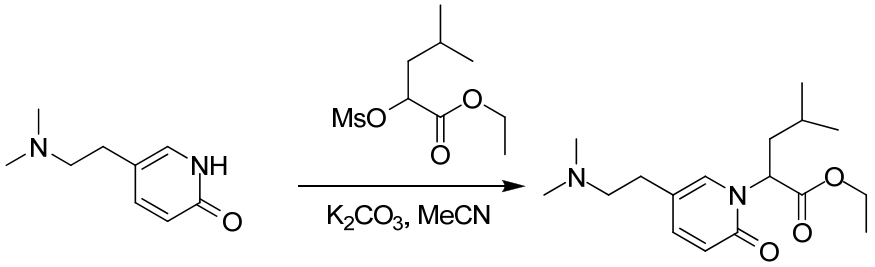
Se trató 5-(2-metoxivinil)piridin-2(1H)-ona (1,2 g, 7,95 mmol) con HCOOH (20 mL) a 70°C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar el producto crudo 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetaldehído como un aceite rojo (0,8 g, crudo). (ESI 138,3 $(M+H)^+$).

Paso 3: 5-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona



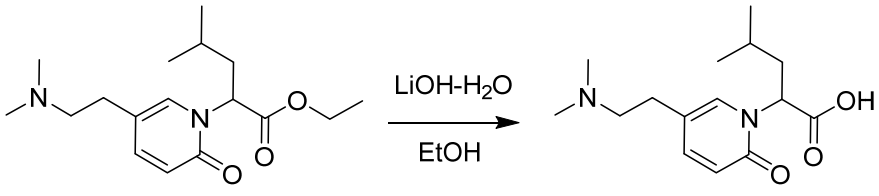
Una mezcla de 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetaldehído (750 mg, 5,47 mmol), AcOH (394 mg, 6,56 mmol) y dimetilamina (40% en agua) (1,23 g, 10,94 mmol) en DCM (10 mL) y MeOH (2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,32 g, 10,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 2:1) para dar 5-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (500 mg). Rendimiento 55% (ESI 167,2 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2(1H)-ona (500 mg, 3 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,07 g, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol) en MeCN (15 mL) se agitó a 70°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 1:2) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido blanco (100 mg). Rendimiento 11% (ESI 309,2$(M+H)^+$).

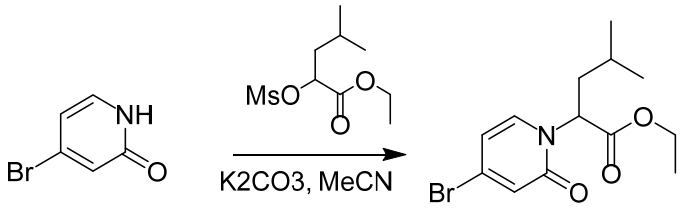
Paso 5: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (100 mg, 0,32 mmol) con LiOH-H_2O (54 mg, 1,28 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1 N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (Eluyente A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, Eluyente B: MeOH, gradiente A->B 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (70 mg). Rendimiento 78% (ESI 281,2$(M+H)^+$).

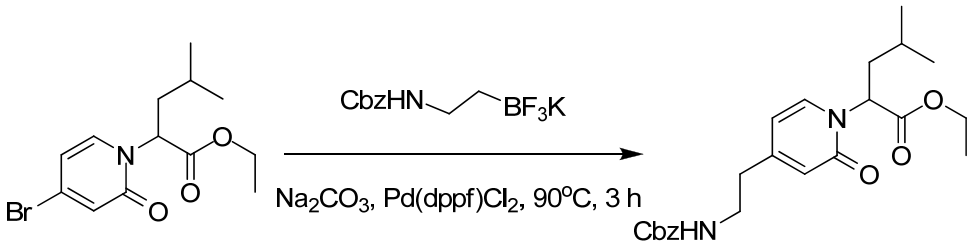
Preparación de ácido 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



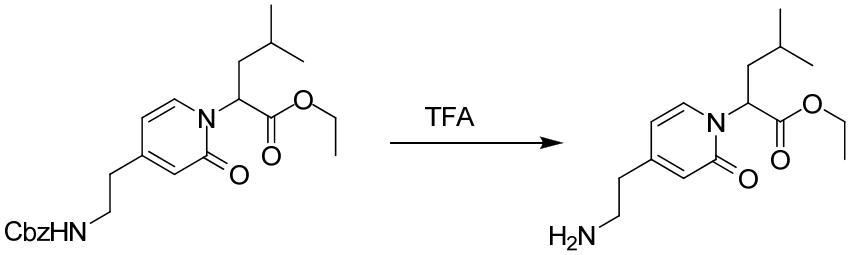
Una mezcla de 4-bromopiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 6,94 mmol), K_2CO_3 (1,92 g, 13,88 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,98 g, 8,33 mmol) en CH_3CN (20 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (1,6 g). Rendimiento 73% (ESI 316,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(4-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



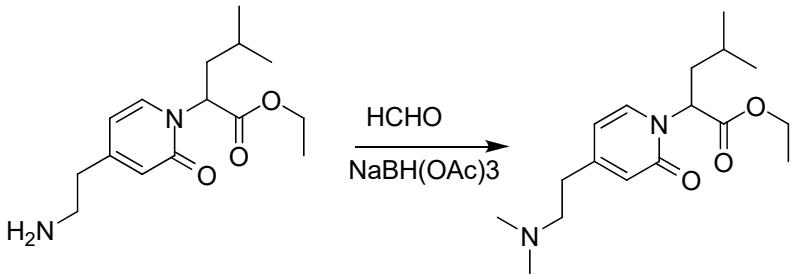
Una mezcla de 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,6 g, 5,0 mmol), bencil-N-[2-(trifluoroboraly)etil]carbamato de potasio (1,71 g, 6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (366 mg, 0,5 mmol) y Na_2CO_3 (1,06 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 90°C bajo atmósfera de N_2 durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(4-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (700 mg). Rendimiento 35% (ESI 415,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(4-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



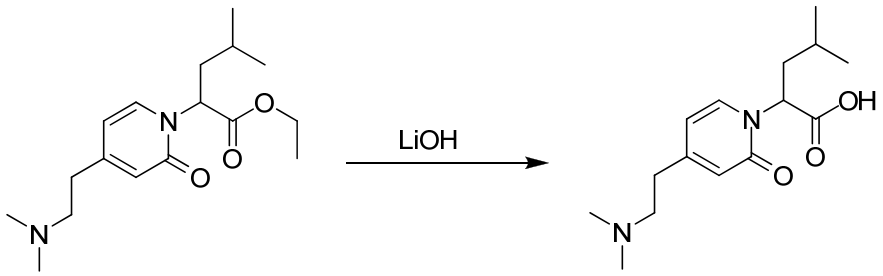
Se trató 2-(4-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (0,7 g, 1,7 mmol) con TFA (10 mL) a 50°C durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(4-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite rojo (0,4 g). Rendimiento 84%. (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(4-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (400 mg, 1,43 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCHO (37% en H_2O, 1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,21 g, 5,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (400 mg). Rendimiento 91% (ESI 309,2$(M+H)^+$).

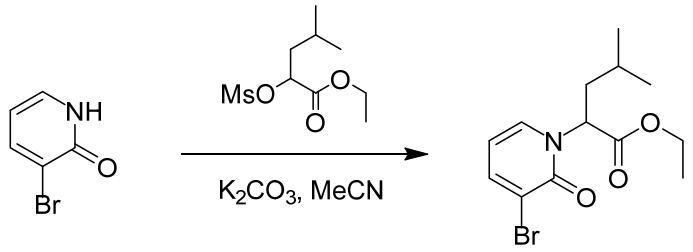
Paso 5: ácido 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (400 mg, 1,3 mmol) con LiOH-H_2O (218 mg, 5,2 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (310 mg). Rendimiento 85% (ESI 281,2$(M+H)^+$).

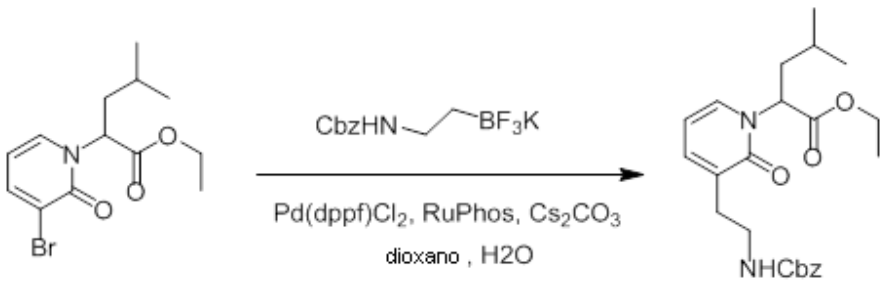
Preparación de ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(3-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona (1 g, 5,78 mmol), K_2CO_3 (1,6 g, 11,56 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,65 g, 6,94 mmol) en CH_3CN (20 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío *y* se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 2-(3-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido blanco (1,6 g). Rendimiento 88% (ESI 316,1$(M+H)^+$).

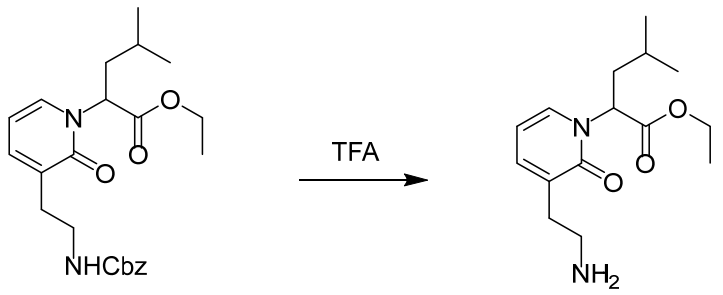
Paso 2: 2-(3-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1 g, 3,17 mmol), bencil-*N*-[2-(trifluoroboril)etil]carbamato de potasio (1,08 g, 3,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0,16 mmol), Cs_2CO_3 (2 g, 6,34 mmol) y RuPhos (144 mg , 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar

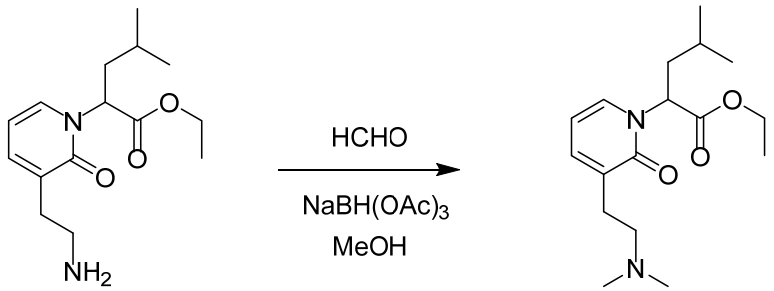
2-(3-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (1,1 g). Rendimiento 84% (ESI 415,2 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(3-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



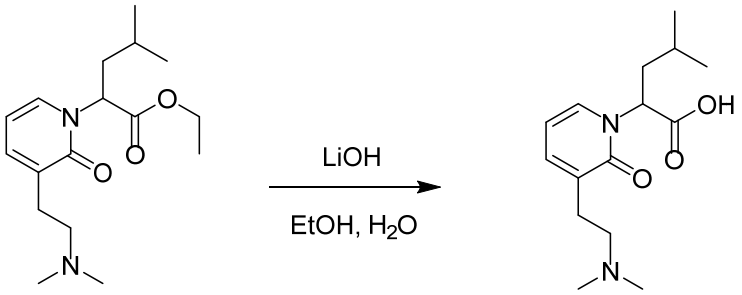
Se trató 2-(3-(2-(benciloxicarbonilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,07 g, 2,58 mmol) con TFA (20 mL) a 50 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de $NH4HCO_3$, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(3-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (0,6 g). Rendimiento 83%. (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(3-(2-aminoetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (600 mg, 2,14 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCHO (37% en H_2O, 1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,81 g, 8,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de $NH4HCO_3$, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (600 mg). Rendimiento 91% (ESI 309,2$(M+H)^+$).

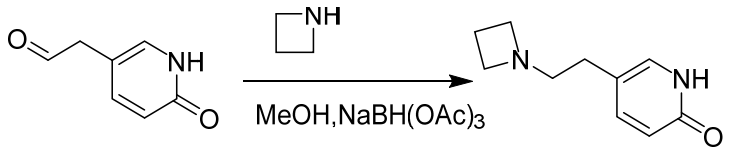
Paso 5: ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (600 mg, 1,95 mmol) con LiOH monohidrato (328 mg, 7,8 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (500 mg). Rendimiento 92% (ESI 281,2$(M+H)^+$).

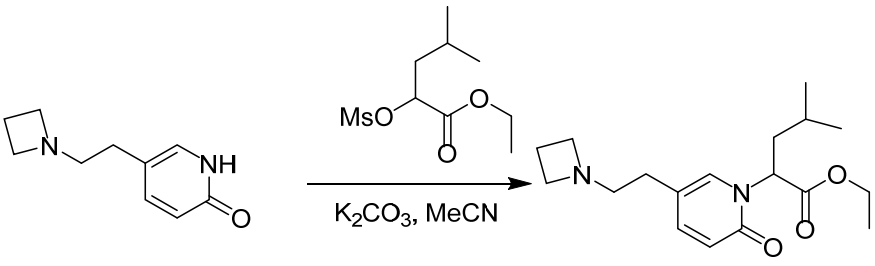
Preparación de Ácido 9: ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-(2-(azetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona



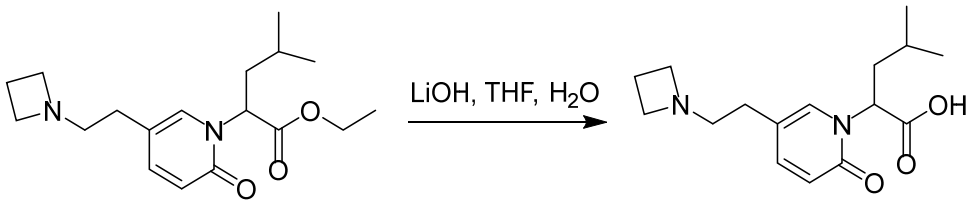
Una mezcla de 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetaldehído (1,0 g, 7,29 mmol) y azetidina (416 mg, 7,30 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (4,6 g, 21,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 2:1) para dar 5-(2-(azetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (800 mg). Rendimiento 62% (ESI 179,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(azetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 4,49 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (2,2 g, 6,74 mmol) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,47 mmol) en MeCN (40 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con MeCN (5 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (600 mg). Rendimiento 42% (ESI 321,2 $(M+H)^+$).

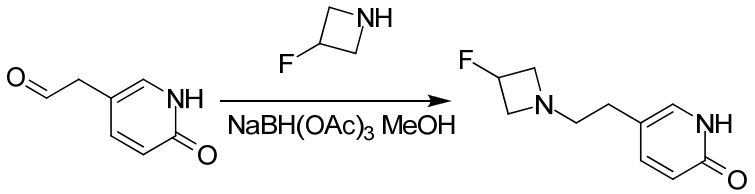
Paso 3: ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (600 mg, 1,88 mmol) con LiOH-H_2O (394 mg, 9,40 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (2 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido rojo (150 mg). Rendimiento 27% (ESI 293,2 $(M+H)^+$).

Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

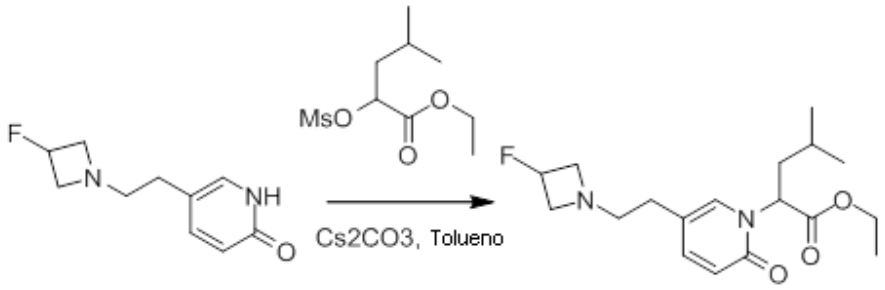
Paso 1: 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona



Una mezcla de 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetaldehído (1,5 g, 11 mmol), AcOH (0,8 g, 13,2 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,47 g, 13,2 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (4,66 g, 22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3,

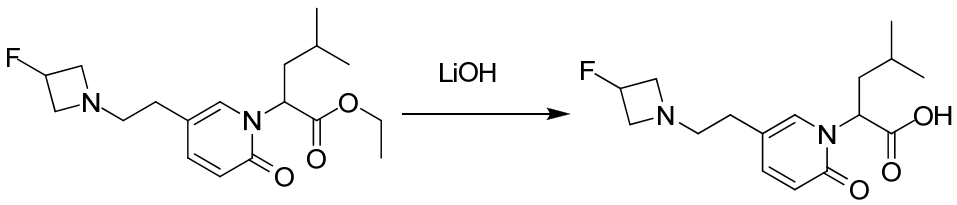
B: MeOH, 0~100%) para dar 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (2 g, crudo). (ESI 197,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona (1,9 g, 9,7 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (3,45 g, 14,5 mmol) y Cs_2CO_3 (9,5 g, 29,1 mmol) en tolueno (40 mL) se agitó 110°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (650 mg). Rendimiento 20% (ESI 339,1$(M+H)^+$).

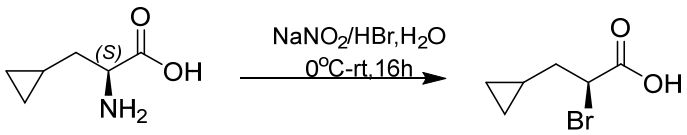
Paso 3: ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (650 mg, 1,92 mmol) con LiOH-H_2O (322 mg, 7,68 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2O (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N, se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (350 mg). Rendimiento 59% (ESI 311,2$(M+H)^+$).

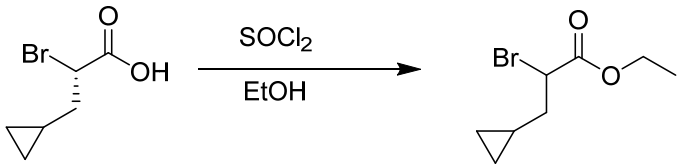
Preparación de ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico

Paso 1: ácido (*S*)-2-bromo-3-ciclopropilpropanoico



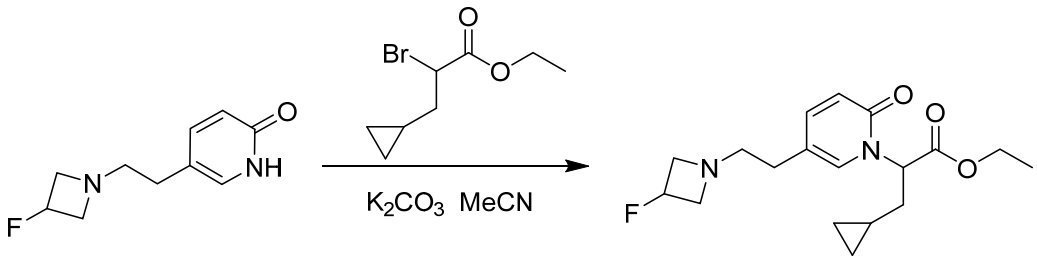
A una solución de ácido (*S*)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico (5,0 g, 38,7 mmol) en H_2O (50 mL) se agregó HBr 40% (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó una solución de nitrito de sodio (4,5 g, 24 mmol) en H_2O (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (*S*)-2-bromo-3-ciclopropilpropanoico como un sólido incoloro que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (5,0 g). Rendimiento 74% (ESI 194 $(M+H)^+$).

Paso 2: (*S*)-2-bromo-3-ciclopropilpropanoato de etilo



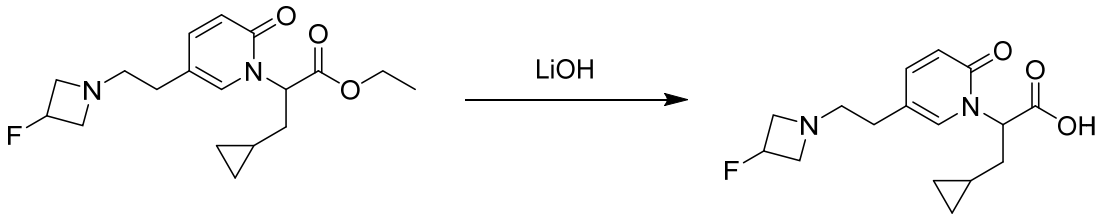
A una solución de ácido (*S*)-2-bromo-3-ciclopropilpropanoico (1 g, 5,2 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó $SOCl_2$ (1,8 g, 15,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar 2-bromo-3-ciclopropilpropanoato de etilo como un sólido blanco (1,2 g, crudo) usado directamente en la siguiente reacción. (ESI 221,0 $(M+H)^+$).

Paso 3: 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo



Una mezcla de 2-bromo-3-ciclopropilpropanoato de etilo (800 mg, 3,64 mmol), 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona (1,07 g, 5,46 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,92 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con MeCN (10 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (400 mg). Rendimiento 32% (ESI 337,2 $(M+H)^+$).

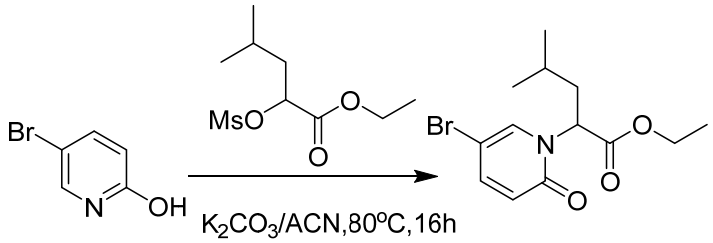
Paso 4: ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico



Se trató 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo (400 mg, 1,20 mmol) con LiOH-H_2O (201 mg, 4,80 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico como un sólido blanco (310 mg). Rendimiento 85% (ESI 309,15 $(M+H)^+$).

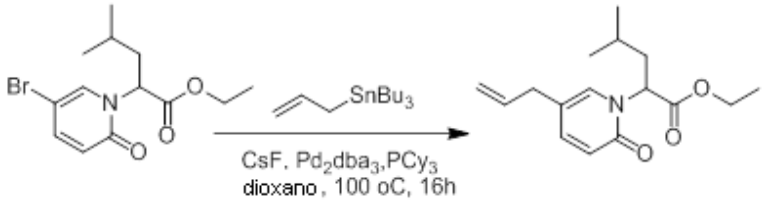
Preparación de ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



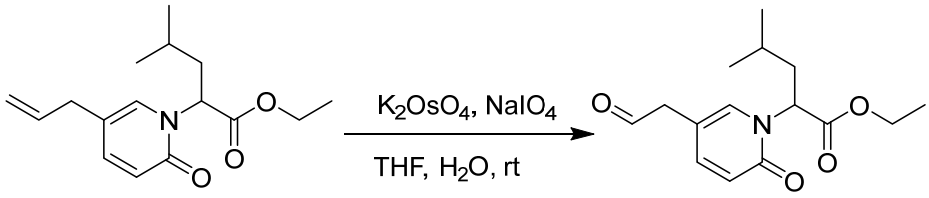
Una mezcla de 5-bromopiridin-2-ol (12,0 g, 69,0 mmol), K_2CO_3 (19,1 g, 138,0 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (18,5 g,77,7 mmol) en CH_3CN (230 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (13,0 g). Rendimiento 60% (ESI 316,0$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



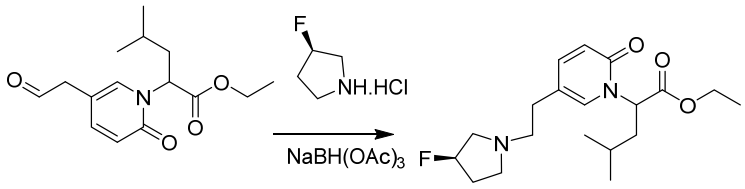
Una mezcla de 2-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (13,0 g, 41,1 mmol), aliltributilestanano (14,9 g, 45,1 mmol), Pd_2dba_3 (1,8 g, 2,06 mmol), PCy_3 (1,1 g, 4,11 mmol) y CsF (12,5 g, 82,2 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) se agitó bajo N_2 a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 19:1) para dar 2-(5-alil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido amarillo (7,1 g). Rendimiento 62% (ESI 278,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (7,1 g, 25,6 mmol) en THF/H_2O (80 mL/30 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (94,0 mg, 0,26 mmol) en H_2O (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución de $NaIO_4$ (10,8 g, 51,2 mmol) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (120 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (7,0 g, crudo) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. (ESI 280,3 $(M+H)^+$).

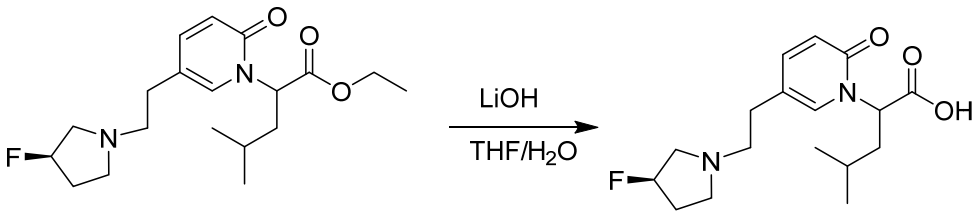
Paso 4: 2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo (7,0 g, 25,0 mmol) en DCE (70 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de (*R*)-3-fluoropirrolidina (2,7 g, 25,0 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (10,6 g, 50,0 mmol) a 5 °C y se

agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 19:1) para dar el compuesto 2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,3 g) como un aceite amarillo. Rendimiento: 15% (ESI 353,2 $(M+H)^+$).

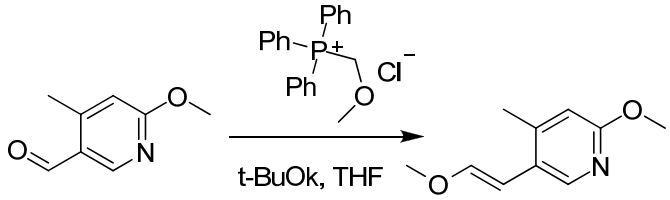
Paso 5: ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,3 g, 3,69 mmol) con LiOH-H_2O (775,0 mg, 18,4 mmol) en MeOH (12 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El MeOH se retiró al vacío, se acidificó con HCl 1N hasta pH = 5. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (1,03 g). Rendimiento 86% (ESI 325,1 $(M+H)^+$).

Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

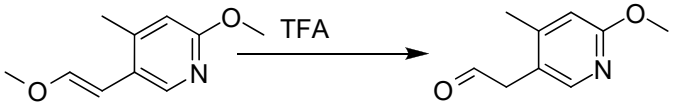
Paso 1: (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-metilpiridina



Una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,5 g, 24,8 mmol) y t-BuOK (4,6 g, 41,3 mmol) en THF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó 6-metoxi-4-metilnicotinaldehído (2,5 g, 16,5 mmol) en 10 mL de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 40 mL de agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH,

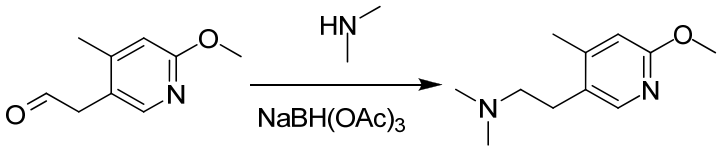
0~100%) para dar (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-metilpiridina como un sólido incoloro (1,8 g). Rendimiento 61% (ESI 180,1(M+H)$^+$).

Paso 2: 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)acetaldehído



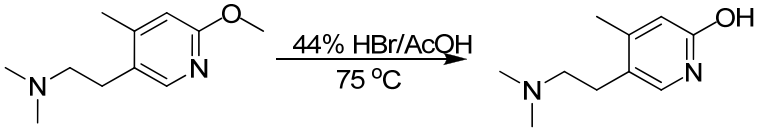
Se trató (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-metilpiridina (1,8 g, 10 mmol) con TFA (20 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)acetaldehído como un aceite rojo (1,5 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. (ESI 166,1 (M+H)$^+$).

Paso 3: 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N,N-dimetiletanamina



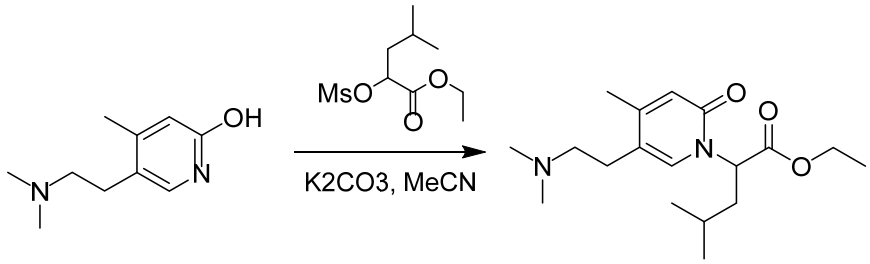
Una mezcla de 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)acetaldehído (1,45 g, 8,78 mmol), dimetilamina (2M en THF, 17,5 mL, 35,72 mmol) y AcOH (0,8 g, 13,2 mmol) en DCE (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (3,71 g, 17,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N,N-dimetiletanamina como un aceite amarillo (850 mg). Rendimiento 50% (ESI 195,1(M+H)$^+$).

Paso 4: 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metilpiridin-2-ol



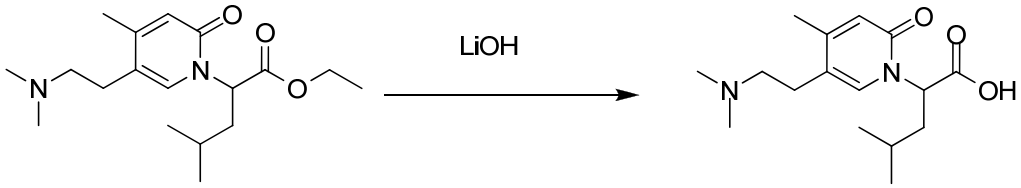
Una mezcla de 2-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N,N-dimetiletilamina (850 mg, 4,38 mmol) en HBr/AcOH (20 mL) se calentó a 75°C durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metilpiridin-2-ol como un sólido rojo (650 mg). Rendimiento 82% (ESI 181,1 (M+H)$^+$).

Paso 5: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metilpiridin-2-ol (650 g, 3,6 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,71 g, 7,2 mmol) y K_2CO_3 (1,49 g, 10,8 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (500 mg). Rendimiento 43% (ESI 323,2$(M+H)^+$).

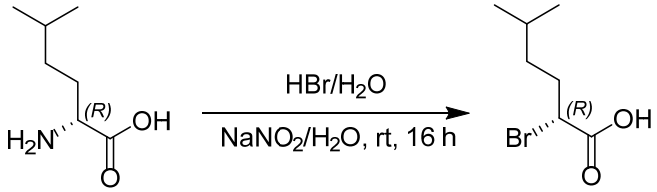
Paso 6: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (500 mg, 1,55 mmol) con LiOH-H_2O (260 mg, 6,2 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2O (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (420 mg). Rendimiento 92% (ESI 295,2$(M+H)^+$).

Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico

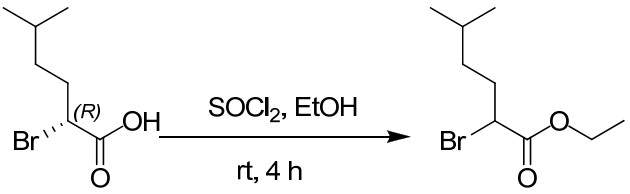
Paso 1: ácido (R)-2-bromo-5-metilhexanoico



A una mezcla de ácido (R)-2-amino-5-metilhexanoico (30 g, 207 mmol) en HBr 40% (200 mL) y H_2O (200 mL) a 0°C se agregó una solución de $NaNO_2$ (17 g, 248 mmol) en H_2O (15 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM

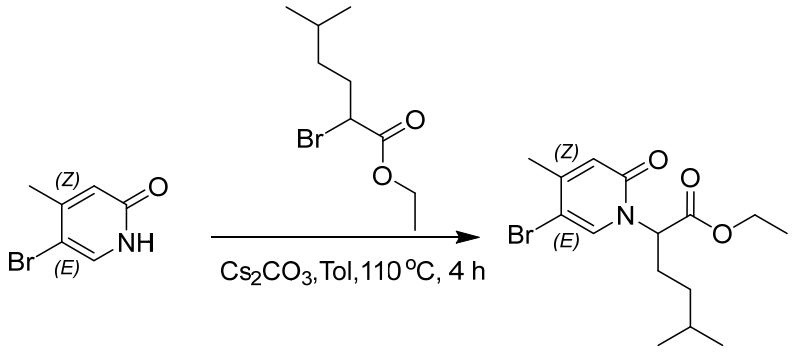
(200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío para dar ácido (R)-2-bromo-5-metilhexanoico como un aceite amarillo (30 g). Rendimiento 70% (ESI 211,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-bromo-5-metilhexanoato de etilo



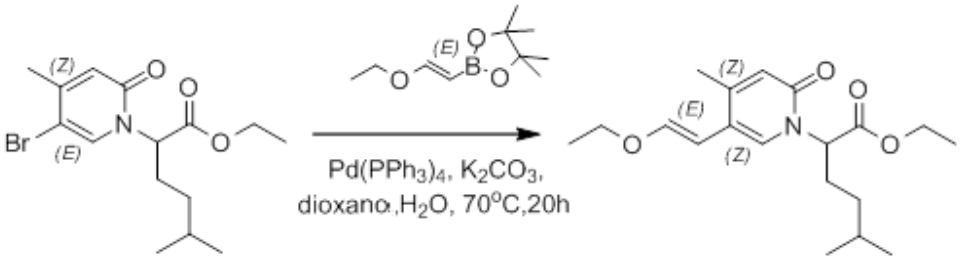
A una mezcla de ácido (R)-2-bromo-5-metilhexanoico (30 g, 144 mmol) en EtOH (200 mL) a 0°C se agregó $SOCl_2$ (86 g, 720 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para dar 2-bromo-5-metilhexanoato de etilo como un sólido incoloro (35 g, crudo). (ESI 239,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



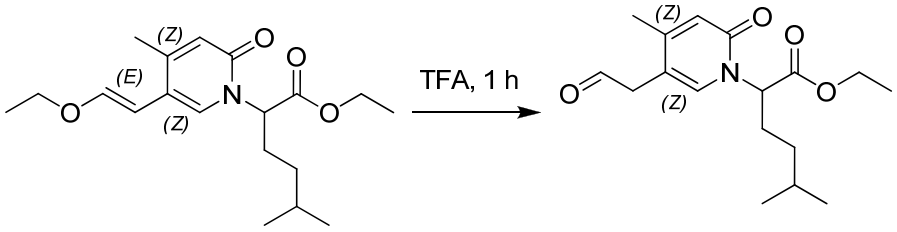
Una mezcla de 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona (8 g, 42,78 mmol), Cs_2CO_3 (27,9 g, 85,56 mmol) y 2-bromo-5-metilhexanoato de etilo (15 g, 64,17 mmol) en tolueno (160 mL) se agitó a 110 ºC durante 4 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo como un aceite incoloro (6,5 g). Rendimiento 44% (ESI 346,1$(M+H)^+$).

Paso 4: (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



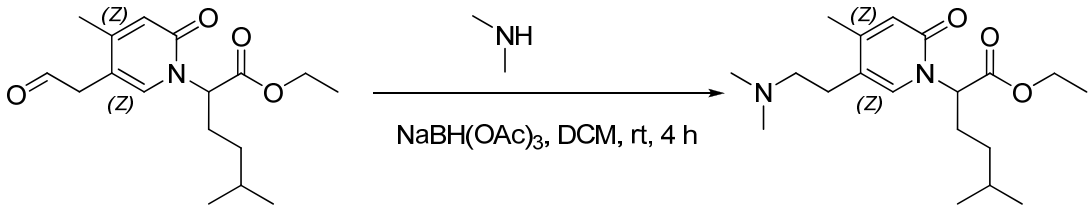
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (5,4 g, 15,7 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,22 g, 31,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (912 mg, 0,79 mmol) y K_2CO_3 (4,33 g, 31,4 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) y agua (7 mL) se agitó a 70°C bajo N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua, se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (3,8 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 72% (ESI 336,2 $(M+H)^+$).

Paso 5: 5-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo



Se trató (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (3,8 g, 11,34 mmol) con TFA (40 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc) para dar 5-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo como un sólido incoloro (2 g). Rendimiento 57% (ESI 308,2 $(M+H)^+$).

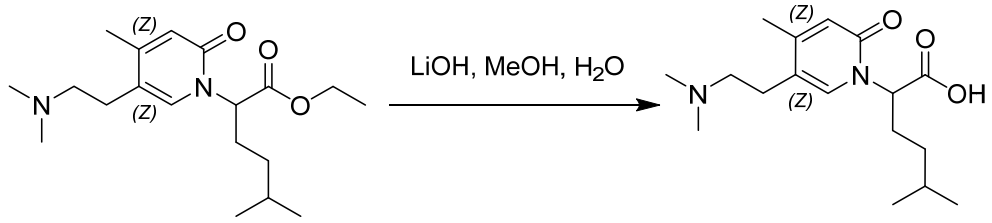
Paso 6: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



A una mezcla de 5-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo (2 g, 6,51 mmol) en DCM (30 mL) se agregó dimetilamina (2 M) (6,5 mL, 13,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,76 g, 13,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-

metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo como un sólido incoloro (1,4 g). Rendimiento 64% (ESI 337,3 $(M+H)^+$).

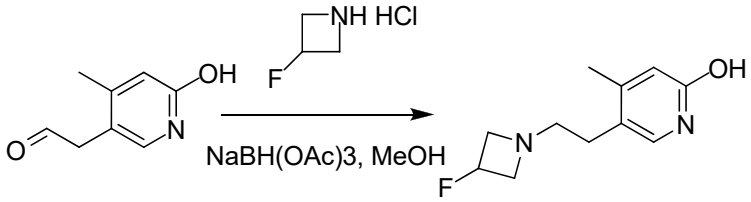
Paso 7: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico



Se trató 2 - (5- (2- (dimetilamino)etil) - 4-metil- 2 - oxopiridin - 1(2H) - il) - 5 -metilhexanoato de etilo (1,4 g, 4,17 mmol) con LiOH-H_2O (700 mg, 16,68 mmol) en MeOH (20 mL) y H_2O (4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1 N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico (900 mg) como un sólido blanco. Rendimiento 70% (ESI 309,2$(M+H)^+$).

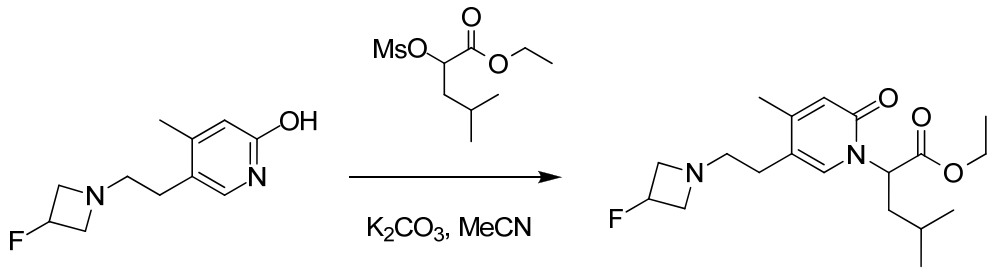
Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metilpiridin-2-ol



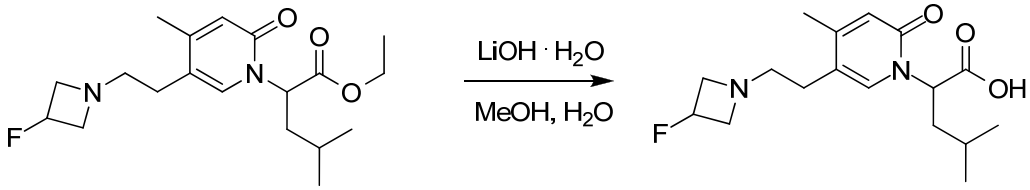
Una mezcla de 2-(6-hidroxi-4-metilpiridin-3-il)acetaldehído (2 g, 13,2 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (2,2 g, 19,8 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (5,6 g, 26,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 2:1) para dar 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metilpiridin-2-ol como un aceite amarillo (1 g). Rendimiento 36% (ESI 211,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metilpiridin-2-ol (1 g, 4,76 mmol), 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,36 g, 5,71 mmol) y K_2CO_3 (1,97 g, 14,28 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 85°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 1:2) para dar 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido blanco (500 mg). Rendimiento 30% (ESI 353,2$(M+H)^+$).

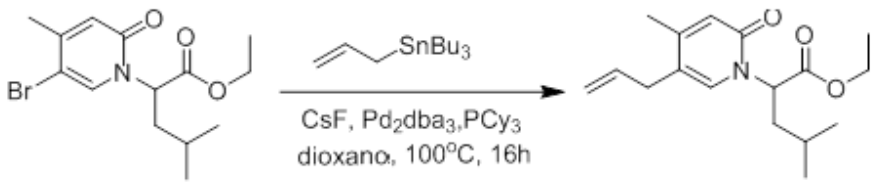
Paso 3: ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (500 mg, 1,42 mmol) con LiOH-H_2O (298 mg, 7,1 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2O (2,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N, se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (360 mg). Rendimiento 78% (ESI 325,1$(M+H)^+$).

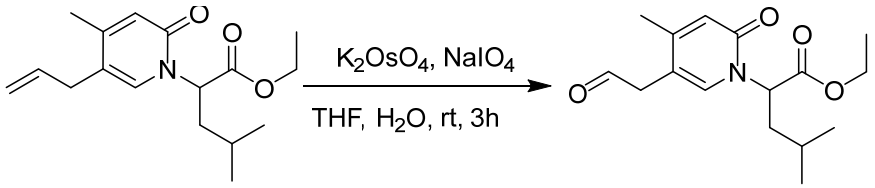
Preparación de ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-alil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



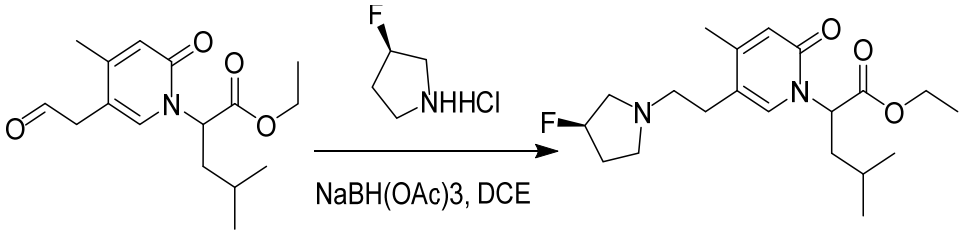
Una mezcla de 2-(5-bromo-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2,9 g, 8,78 mmol) , aliltributilestanano (3,5 g, 10,54 mmol), Pd_2dba_3 (402 mg, 0,44 mmol), PCy_3 (247 mg, 0,88 mmol) y CsF (2,7 g, 17,56 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con dioxano (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3:1) para dar 2-(5-alil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (1,6 g). Rendimiento 60% (ESI 292 $(M+H)^+$).

Paso 2: 4-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,6 g, 5,49 mmol) en THF/H_2O (20 mL/10 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (20 mg, 0,055 mmol) en H_2O (1 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución de $NaIO_4$ (2,3 g, 10,98 mmol) en H_2O (5 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite marrón que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. (ESI 294 $(M+H)^+$).

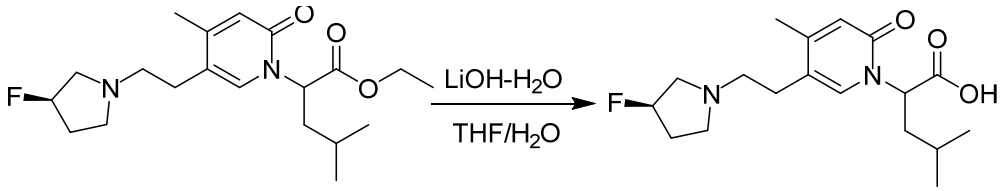
Paso 3: 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 4-metil-2-(4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (950 mg, 3,24 mmol) y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (814 mg, 6,48 mmol) en DCE (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,1 g, 9,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó

mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (550 mg). Rendimiento 46% (ESI 367 $(M+H)^+$).

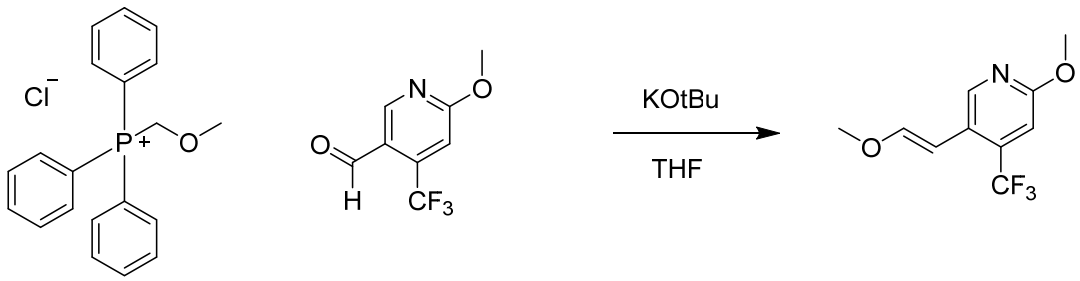
Paso 4: ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (550 mg, 1,50 mmol) con LiOH-H_2O (120 mg, 4,50 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 8. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (270 mg). Rendimiento 53% (ESI 339 $(M+H)^+$).

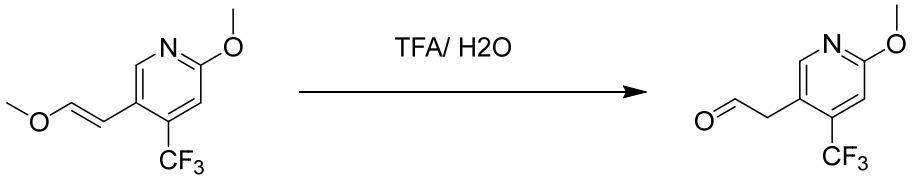
Preparación de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-(trifluorometil)piridina



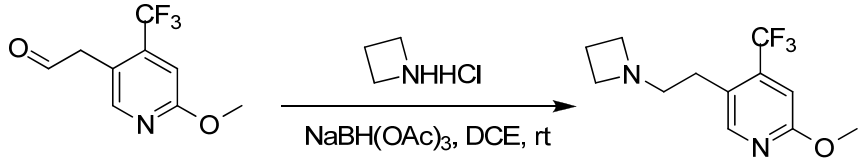
A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,0 g, 2,95 mmol) en THF (13,406 mL) a 0°C se agregó tert-butóxido de potasio (376 mg, 3,35 mmol). Luego de agitar durante 1 hora a 0ºC, se agregó una solución de 6-metoxi-4-(trifluorometil)nicotinaldehído (550 mg, 2,68 mmol) en THF (6,5 mL). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y se detuvo con una solución de NH_4Cl. La mezcla se extrajo (EtOAc x 3), se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo: Hexanos 0-100) para dar (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-(trifluorometil)piridina (450 mg). Rendimiento 72% (ESI 234,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)acetaldehído



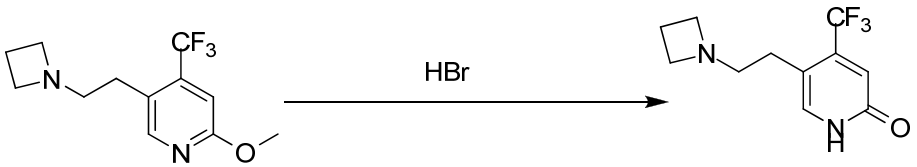
A una solución de (E)-2-metoxi-5-(2-metoxivinil)-4-(trifluorometil)piridina (450 mg, 1,930 mmol) en DCM (29,689 mL) se agregó TFA (0,595 mL, 7,72 mmol) y agua (0,591 mL, 32,8 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a 45 ºC. La reacción se diluyó con DCM y se detuvo con $NaHCO_3$. La mezcla se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)acetaldehído (343 mg) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 81% (ESI 220,18 $(M+H)^+$).

Paso 3: 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometil)piridina



A una solución de 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)acetaldehído (4 g, 18,1 mmol) en DCE (50 mL) se agregó clorhidrato de azetidina (3,4 g, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (7,7 g, 36,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (20 mL) y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometil)piridina como un aceite amarillo (3 g). Rendimiento 63% (ESI 261,2$(M+H)^+$).

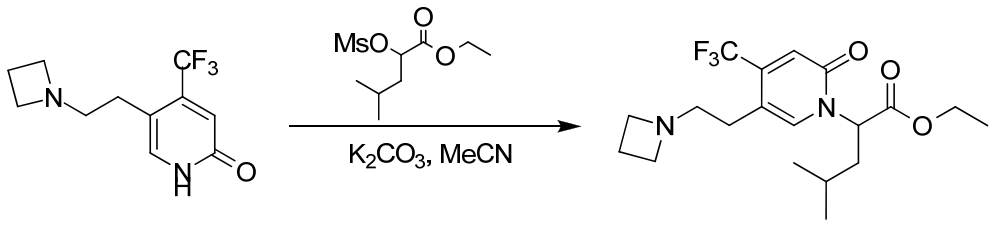
Paso 4: 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



Una mezcla de 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometil)piridina (2,95 g, 11,3 mmol) en HBr/AcOH (20 mL) se agitó a 50ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/80 g (A: agua con 10

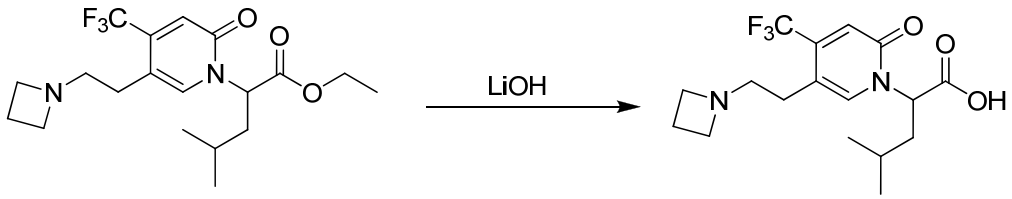
mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona como un aceite amarillo (710 mg). Rendimiento 25% (ESI 247,1$(M+H)^+$).

Paso 5: 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 5-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (710 mg, 2,9 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,1 g, 4,4 mmol) y K_2CO_3 (1,2 g, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (500 mg). Rendimiento 44% (ESI 389,2$(M+H)^+$).

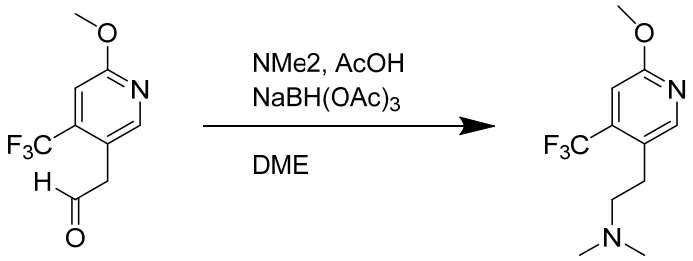
Paso 6: ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (500 mg, 1,3 mmol) con LiOH-H_2O (270 mg, 6,5 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un aceite amarillo (410 mg). Rendimiento 88% (ESI 361,2$(M+H)^+$).

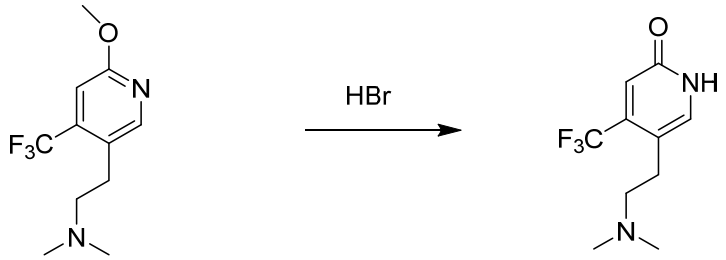
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N,N-dimetiletan-1-amina



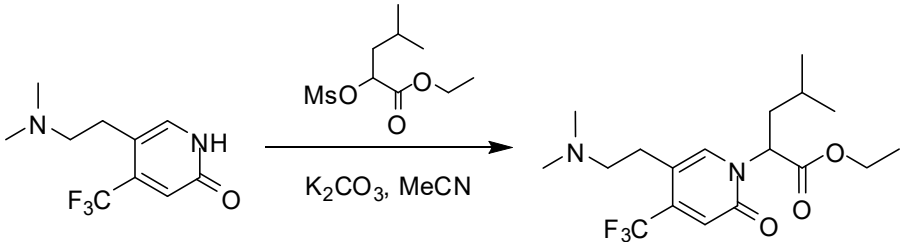
A una solución de 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)acetaldehído (0,34 g, 1,6 mmol) en DCE (7,8 mL) se agregó dimetilamina (3,9 mL, 7,8 mmol) y ácido acético (0,05 mL, 0,78 mmol) y se agitó durante 1 hora. A la solución se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,6 g, 3,1 mmol). La reacción se dejó agitar durante 12 horas, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-35% DCM (1% TEA):MeOH 0-30%) para dar 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (305 mg). Rendimiento 79% (ESI 249,27 $(M+H)^+$).

Paso 2: 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



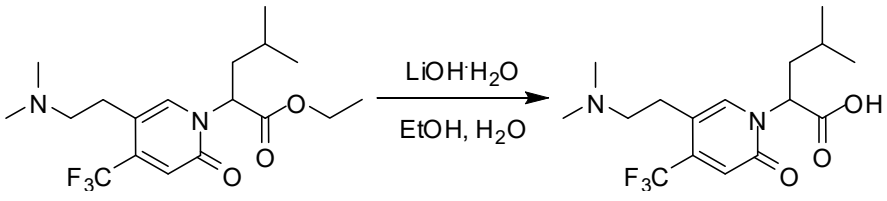
Se agregó HBr (33% en Ácido acético) (4,04 mL, 24,57 mmol) a 2-(6-metoxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (0,305 g, 1,229 mmol) y se calentó a 75 °C en un recipiente para presión. Después de 4 horas, el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25% DCM:MeOH con 1% de TEA como modificador) para dar 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (219 mg). Rendimiento 76% (ESI 235,15 $(M+H)^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,37 (m, 6H)

Paso 3: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (685 mg, 2,92 mmol), K_2CO_3 (1,60 g, 11,55 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,60 g, 6,70 mmol) en CH_3CN (60 mL) se agitó a 85°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 2:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite marrón (390 mg). Rendimiento 35% (ESI 377,2 $(M+H)^+$). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

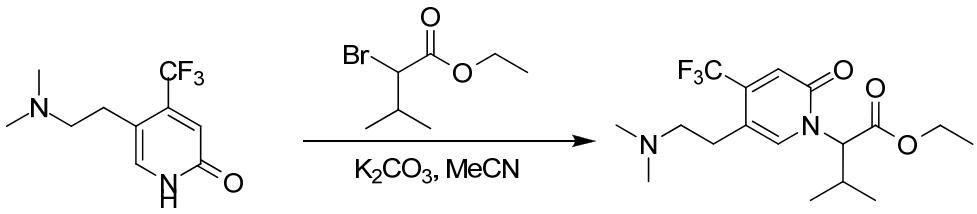
Paso 4: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (390 mg, 1,0 mmol) con LiOH monohidrato (435 mg, 10,36 mmol) en EtOH (10 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante columna de gel de sílice (MeOH: EtOAc 1:2) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un aceite (358 mg). Rendimiento 99% (ESI 349,1 $(M+H)^+$).

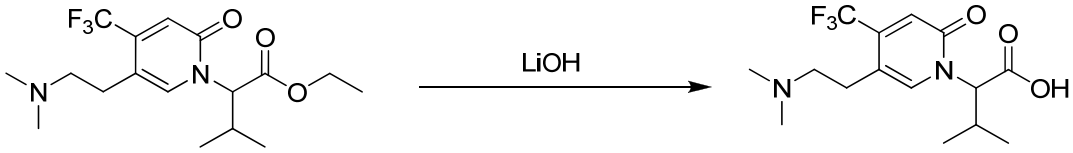
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo



A una solución de 5-(2-(dimetilamino)etil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (2,4 g, 10,2 mmol) en MeCN (40 mL) se agregó 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (4,3 g, 20,4 mmol) y K_2CO_3 (2,8 g, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo como un aceite amarillo (2,6 g). Rendimiento 69% (ESI 363,2$(M+H)^+$).

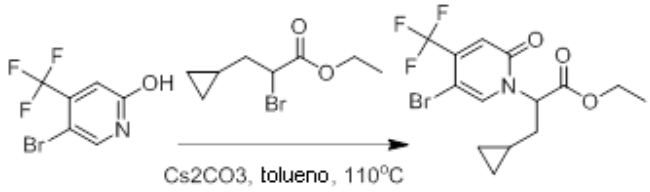
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo (2,6 g, 7,1 mmol) con LiOH-H_2O (1,47 g, 35 mmol) en EtOH (15 mL) y agua (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoico como un aceite amarillo (1,8 g). Rendimiento 75% (ESI 335,2$(M+H)^+$).

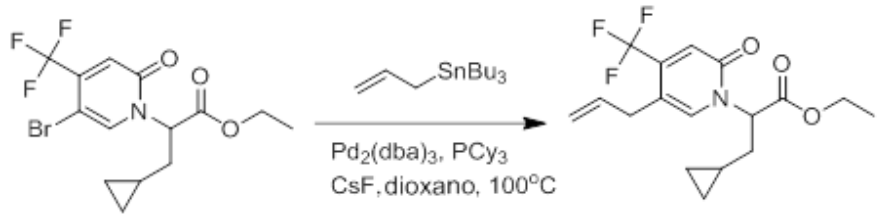
Preparación de ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo



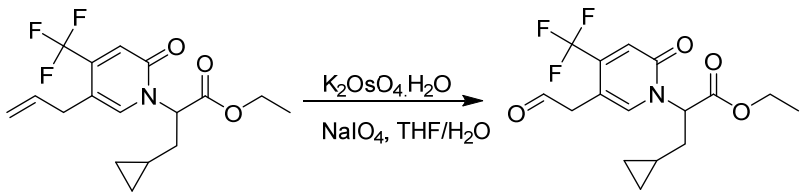
Una mezcla de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,5 g, 10,33 mmol), Cs_2CO_3 (6,7 g, 20,66 mmol) y 2-bromo-3-ciclopropilpropanoato de etilo (3,4 g, 15,50 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo como un sólido incoloro (1,5 g). Rendimiento 38% (ESI 384,0 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo



A una solución de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (2,3 g, 6,02 mmol) y aliltributilestanano (2,4 g, 7,22 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en dioxano (50 mL) se agregó Pd_2dba_3 (348 mg, 0,30 mmol), PCy_3 (168 mg, 0,60 mmol), CsF (1,8 g, 12,04 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y EtOAc (100 mL) a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo como un sólido incoloro (1,5 g). Rendimiento 72% (ESI 344,0 $(M+H)^+$).

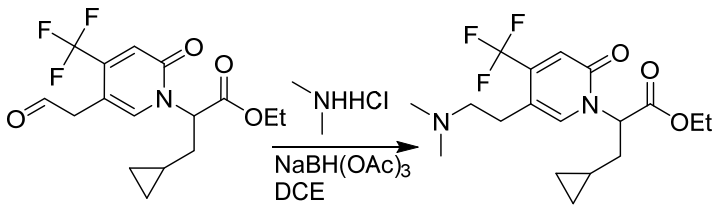
Paso 3: 3-ciclopropil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (1,5 g, 4,37 mmol) en THF/H_2O (20 mL/20 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-2H_2O (16,0 mg, 0,0437 mmol) en H_2O (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se

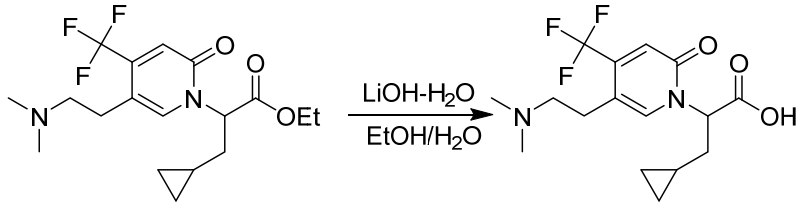
agregó una solución de $NaIO_4$ (1,8 g, 8,74 mmol) en H_2O (10 mL) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-ciclopropil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo como un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (1,5 g, crudo). (ESI 346,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo



A una mezcla de 3-ciclopropil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo (1,5 g, 4,34 mmol) en DCE (20 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de dimetilamina (708 mg, 8,68 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,8 g, 13,02 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (400 mg) Rendimiento 25% (ESI 375,1 $[M+H]^+$).

Paso 5: ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoico

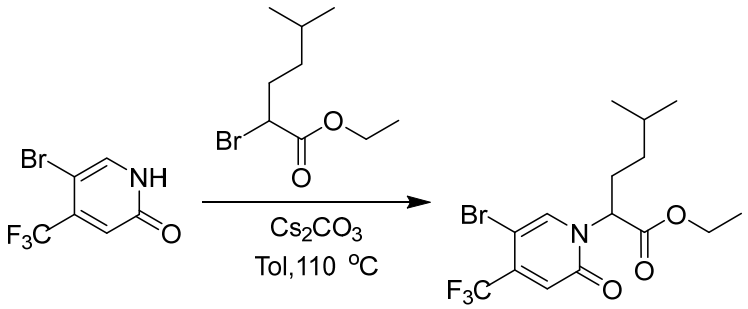


Se trató 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo (400 mg, 1,07 mmol) con LiOH-H_2O (224 mg, 5,35 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1N hasta pH 5~6 y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua/10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 3-ciclopropil-2-

(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoico como un sólido blanco (150 mg). Rendimiento 41% (ESI 347,0 $(M+H)^+$).

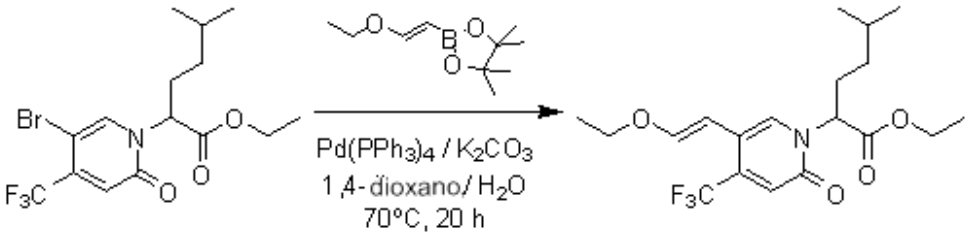
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridina (6,00 g, 24,79 mmol), 2-bromo-5-metilhexanoato de etilo (8,82 g, 37,19 mmol) y Cs_2CO_3 (24,24 g, 74,38 mmol) en tolueno anhidro (120 mL) se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 23:1) para dar 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo como un aceite marrón (5,9 g). Rendimiento 59%. (ESI 400,0 $(M+H)^+$, ESI 422,0 $(M+Na)^+$).

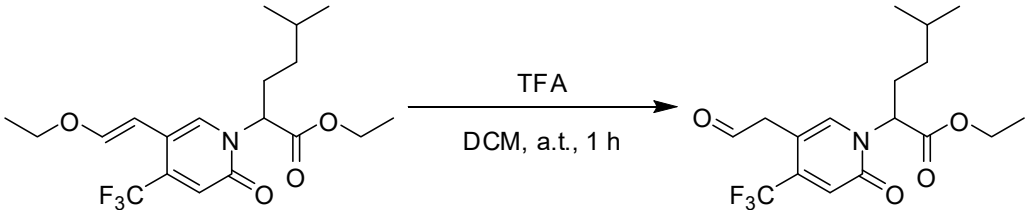
Paso 2: (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (5,56 g, 13,97 mmol), pinacoléster de ácido (E)-1-etoxieten-2-borónico (4,15 g, 20,95 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2,42 g, 2,10 mmol) y K_2CO_3 (5,79 g, 41,91 mmol) en un co-solvente de 1,4-dioxano anhidro (140 mL) y agua (14 mL) se calentó a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-

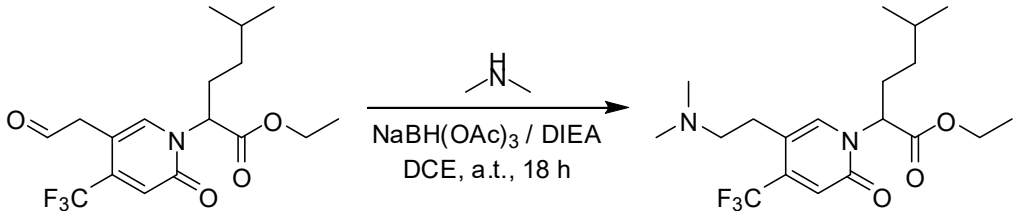
(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo como un aceite marrón (3,4 g). Rendimiento 63%. (ESI 390,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 5-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo



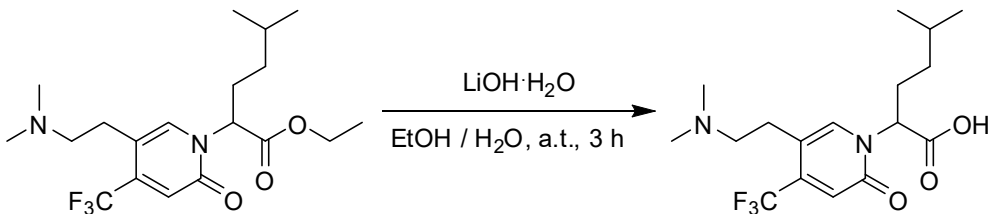
Se agregó ácido trifluoroacético (32 mL, 430,80 mmol) a una solución en agitación de (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (5,2 g, 13,35 mmol) en DCM (64 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío para dar 5-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo como un aceite marrón (5,2 g, crudo). (ESI 362,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo



La mezcla de 5-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)hexanoato de etilo (1,6 g, 4,45 mmol) y dimetilamina (60 mL, 2M en THF, 120 mmol) en 1,2-dicloroetano (43 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (14,91 g, 70,34 mmol) en una porción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 3:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo como un aceite marrón (1,2 g). Rendimiento 72%. (ESI 391,1 $(M+H)^+$).

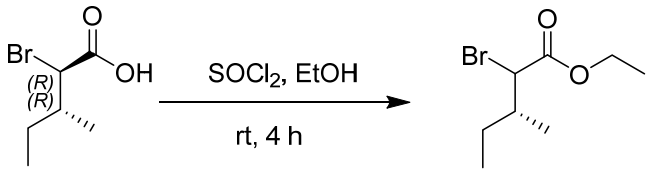
Paso 5: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoato de etilo (925 mg, 2,37 mmol) con LiOH monohidrato (298 mg, 7,11 mmol) en EtOH (10 mL) y H_2O (0,7 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanoico como un sólido amarillo (617 mg). Rendimiento 72% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

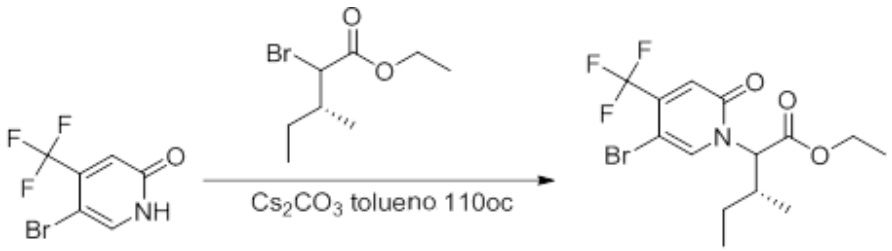
Preparación de ácido (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoico

Paso 1: (3R)-2-bromo-3-metilpentanoato de etilo



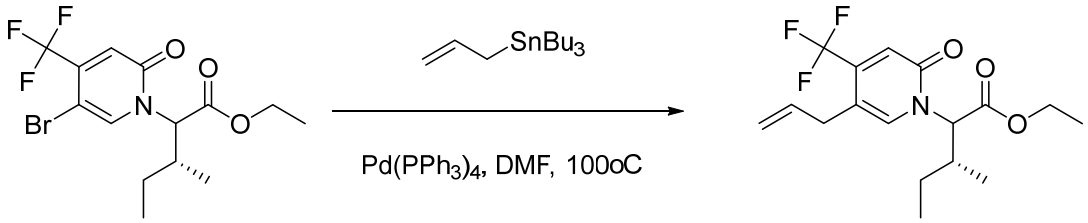
A una mezcla de ácido (2R,3R)-2-bromo-3-metilpentanoico (5 g, 25,6 mmol) en EtOH (50 mL) a 0°C se agregó $SOCl_2$ (6,1 g, 51,2 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para dar (3R)-2-bromo-3-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (5,3, crudo). (ESI 223 $(M+H)^+$).

Paso 2: (3R)-2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo



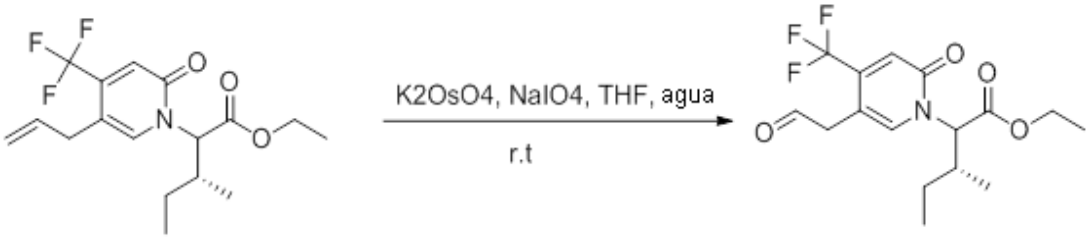
A una solución agitada de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (3,50 g, 14,52 mmol) y (3R)-2-bromo-3-metilpentanoato de etilo (3,54 g, 15,97 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó Cs_2CO_3 (5,38 g, 16,58 mmol) y se agitó a 110°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 20 mL de EtOAc. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar (3R)-2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo como un sólido blanco (2,2 g). Rendimiento 40% (ESI 384,0$(M+H)^+$).

Paso 3: (3R)-2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo



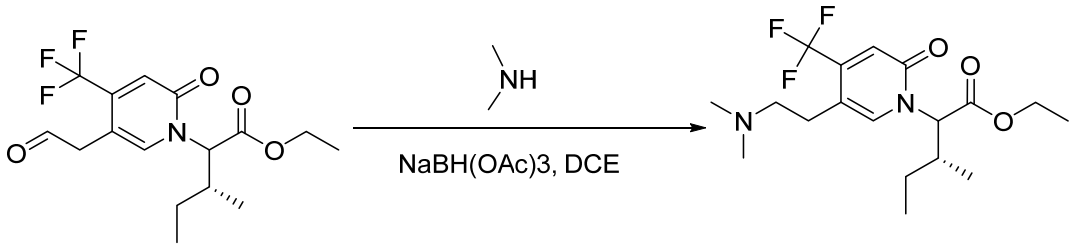
A una solución de (3R)-2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo (2,2 g, 5,74 mmol) y aliltributilestanano (2,28 g, 6,89 mmol) bajo atmósfera de N_2 en DMF (15 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,67 g, 0,58 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 50 mL de EtOAc, se vertió sobre KF acuoso 20% (100 mL), se agitó a 20°C durante 1 hora y luego se filtró y se lavó con 100 mL de EtOAc. El material filtrado se extrajo con EA (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar (3R)-2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (1,51 g). Rendimiento 76% (ESI 346$(M+H)^+$).

Paso 4: (3R)-3-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



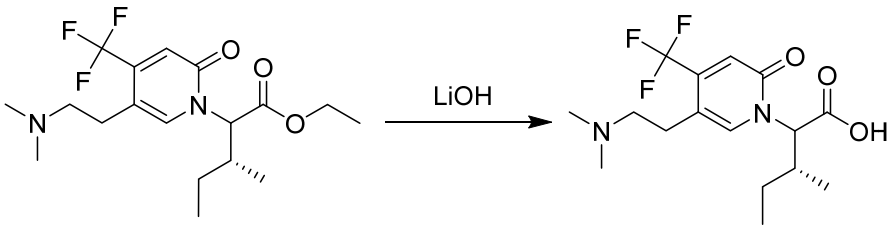
A una mezcla de (3R)-2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo (1,51 g, 4,36 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (10 mL) a 0 °C se agregó K_2OsO_4-$2H_2O$ (130 mg, 0,345 mmol) y se agitó a 0 °C durante 5 min. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (2,80 g, 13,08 mmol) en H_2O (5 mL) por goteo y se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se detuvo con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 mL) y la mezcla se extrajo con EA (60 mL x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo (3R)-3-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (1,5 g, crudo) como un aceite amarillo. (ESI 348$(M+H)^+$).

Paso 5: (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de (3R)-3-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (1 g, 2,87 mmol) en DCE (10 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de dimetilamina (700 mg, 8,62 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,22 g, 5,74 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (550 mg). Rendimiento 51% (ESI 377 $(M+H)^+$).

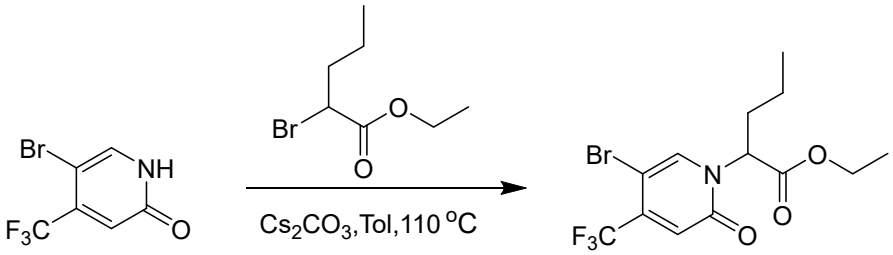
Paso 6: ácido (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoico



Se trató (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de etilo (550 mg, 1,46 mmol) con $LiOH\text{-}H_2O$ (240 mg, 5,84 mmol) en MeOH (5 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. El MeOH se retiró y el material acuoso se acidificó con HCl 1N hasta pH 4. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido (3R)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoico como un aceite amarillo (400 mg). Rendimiento 78,5% (ESI 349 $(M+H)^+$).

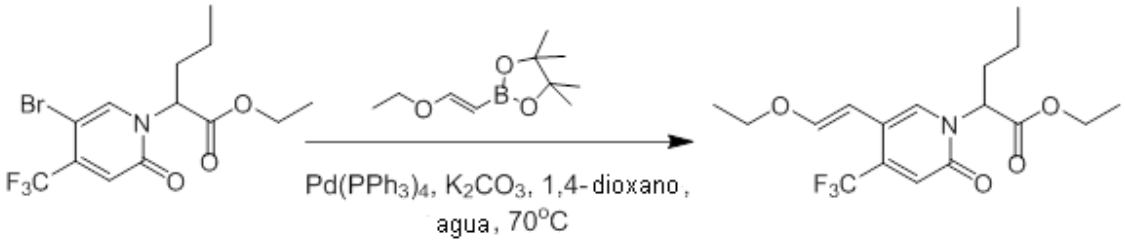
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



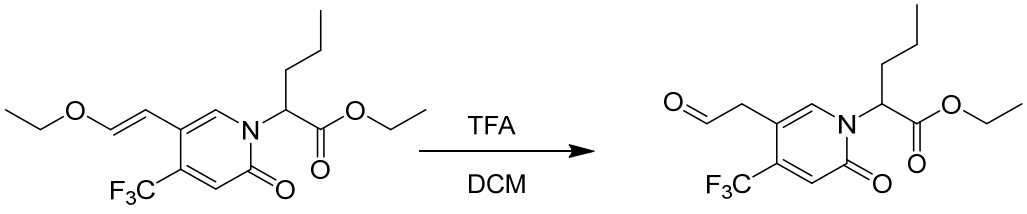
A una solución agitada de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (2 g, 8,29 mmol) y 2-bromo-4-metilpentanoato de metilo (2,24 g, 10,78 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó Cs_2CO_3 (5,38 g, 16,58 mmol) en porciones y se agitó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de EtOAc, se filtró y se lavó con 20 mL de EtOAc. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo como un sólido blanco (2,3 g). Rendimiento 65% (ESI 372,0$(M+H)^+$).

Paso 2: (E)-2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



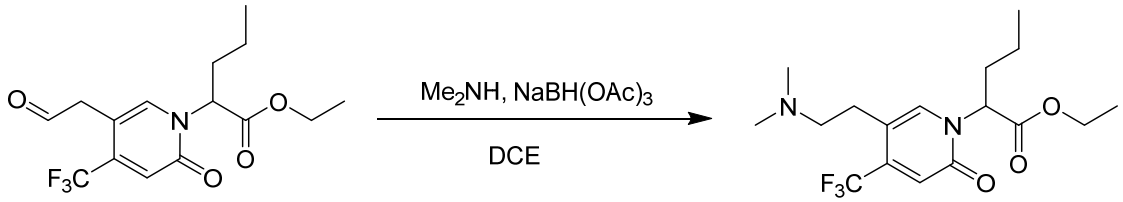
Una mezcla de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo (2,2 g, 5,96 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,35 g, 6,85 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (206 mg, 0,17 mmol) y K_2CO_3 (1,64 g, 11,92 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (3 mL) se agitó a 70°C bajo N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua, se extrajo con EA (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío, se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo como un sólido blanco (1 g). Rendimiento 46% (ESI 362,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



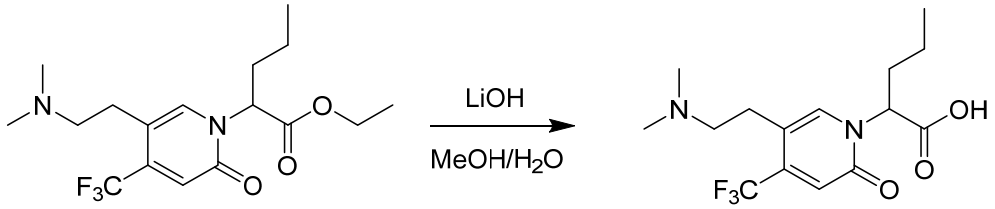
A una mezcla de (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo (920 mg, 2,55 mmol) en DCM (20 mL) se agregó TFA (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo 2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (800 mgmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 94% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

Paso 4: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo (750 mg, 2,25 mmol) en DCE (10 mL) a 25 °C se agregó dimetilamina (2M en THF, 1,7 mL, 3,4 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (950 mg, 4,5 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (630 mg). Rendimiento 77% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

Paso 5: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoico

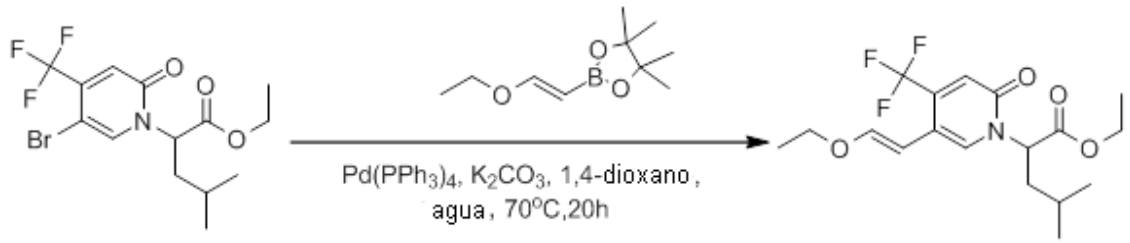


Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (630 g, 1,74 mmol) con LiOH-H_2O (142 mg, 3,48 mmol) en MeOH (6 mL) y agua (3 mL) a 20 °C durante 1 hora. El MeOH se retiró y los restantes aqueous se acidificó con HCl 1N hasta pH = 4. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-

(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoico como un aceite amarillo (430 mg). Rendimiento 73% (ESI 335,1 $(M+H)^+$).

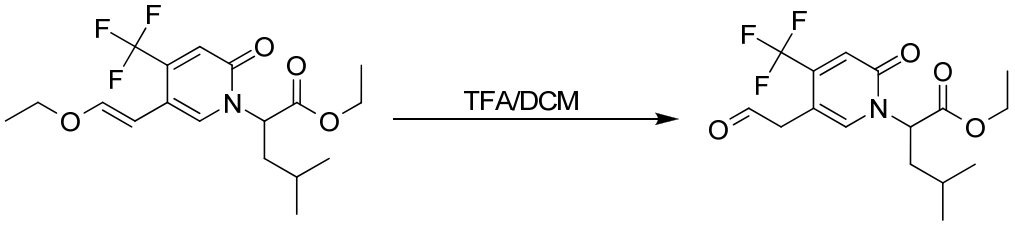
Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2 (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



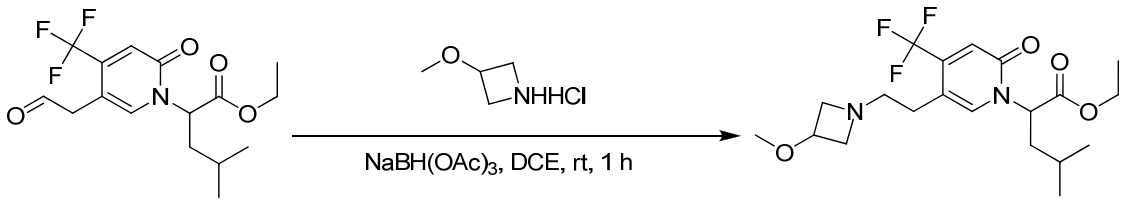
A una solución de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (12 g, 31 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y agua (15 mL) se agregó (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,3 g, 45,5 mmol), K_2CO_3 (12,8 g, 93 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,8 g, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (9 g). Rendimiento 76% (ESI 376,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



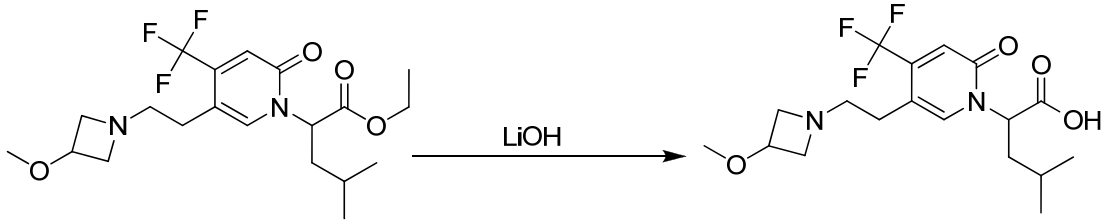
Una mezcla de (E)- 2-(5-(2-etoxivinil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9 g, 24 mmol) en TFA (25 mL) y DCM (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo crudo como un aceite amarillo (9 g). Rendimiento 100% (crudo) (ESI 348,1$(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (10 g crudo, 24 mmol) en DCE (100 mL) se agregó clorhidrato de 3-metoxiazetidina (5,9 g, 48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (10,1 g, 48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con MeOH (30 mL) y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (8 g). Rendimiento 79% (ESI 419,2$(M+H)^+$).

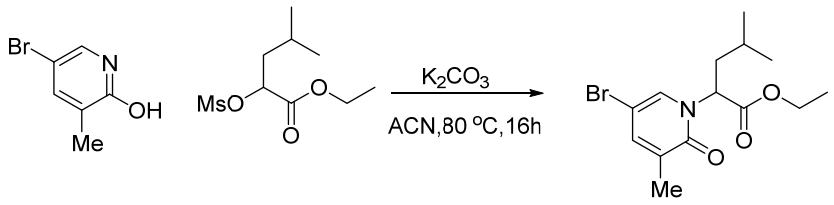
Paso 4: ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (8 g, 19 mmol) con $LiOH\text{-}H_2O$ (2,4 g, 57 mmol) en EtOH (60 mL) y agua (12 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido amarillo (6 g). Rendimiento 80% (ESI 391,1$(M+H)^+$).

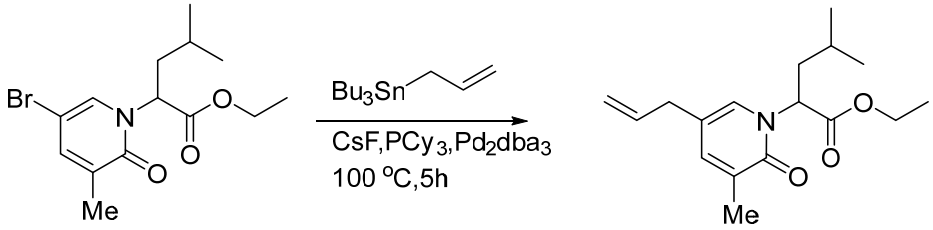
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



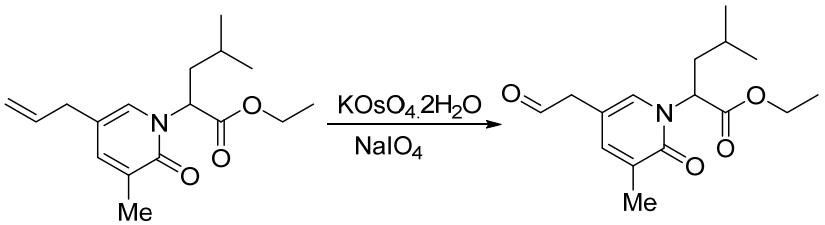
Una mezcla de 5-((dimetilamino)metil)piridin-2(1H)-ona (500 mg, 3,28 mmol), K_2CO_3 (1,36 g, 9,86 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (1,17 g, 4,93 mmol) en CH_3CN (20 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 31% (ESI 330 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-bromo-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2,5 g, 7,57 mmol) y aliltributilestanano (2,5 g, 7,57 mmol) bajo atmósfera de N_2 en dioxano (25 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (0,3 g, 0,38 mmol) y CsF (2,3 g,15,1 mmol) y PCy_3 (212,0 mg, 0,76 mmol) y se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOAc. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1) para dar 2-(5-alil-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (1,61 g). Rendimiento 73% (ESI 292 $(M+H)^+$).

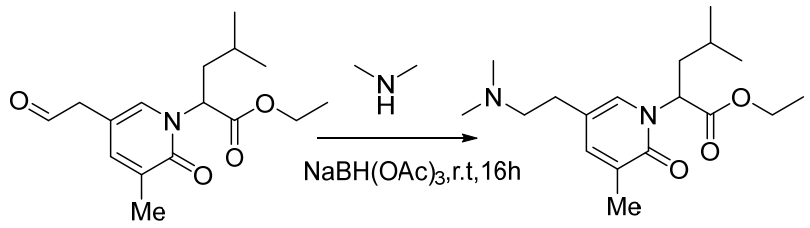
Paso 3: 4-metil-2-(3-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,61 g, 5,53 mmol) en THF/H_2O (24 mL/12 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (21 mg, 0,058 mmol) en H_2O (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución de $NaIO_4$ (2,37 g, 11,1 mmol) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por

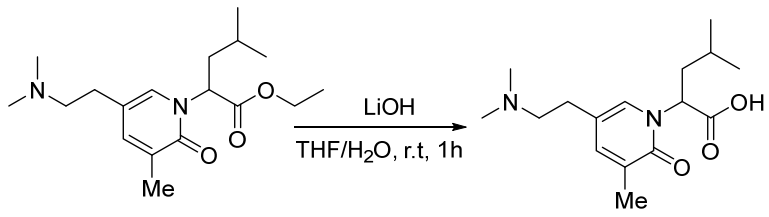
LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 4-metil-2-(3-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (1,6 g, crudo) usado directamente en la siguiente reacción. (ESI 294,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 4-metil-2-(3-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoato de etilo (2 g, 16,2 mmol), dimetilamina (2M en THF) (41 mL) en DCE (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (5,2 g, 24,39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (1 g). Rendimiento 46% (ESI 323,2 $(M+H)^+$).

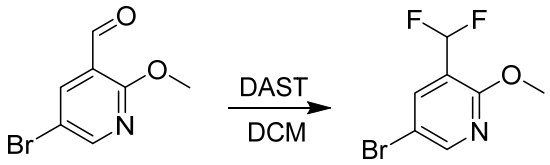
Paso 5: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (606 mg, 1,88 mmol) con LiOH-H_2O (395 mg, 9,4 mmol) en THF (8 mL) y agua (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH = 3~4. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (480 mg). Rendimiento 87% (ESI 295$(M+H)^+$).

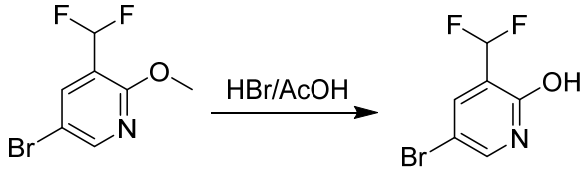
Preparación de ácido 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-bromo-3-(difluorometil)-2-metoxipiridina



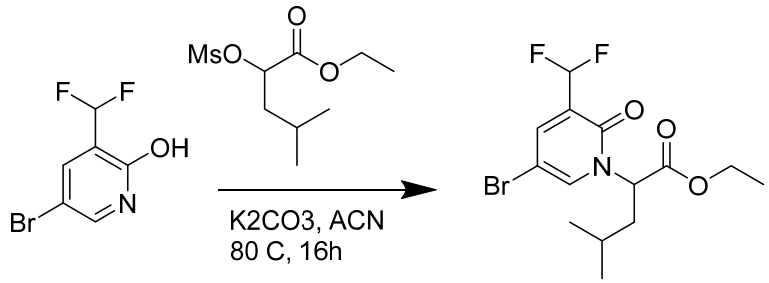
A una mezcla de 5-bromo-2-metoxinicotinaldehído (10,0 g, 46,3 mmol) en DCM seco (100 mL) bajo N_2 a 0°C se agregó DAST (29,8 g, 185,2 mmol) y se agitó a 0°C durante 2 días. La reacción se detuvo con 100 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (sat, 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 5-bromo-3-(difluorometil)-2-metoxipiridina como un aceite amarillo (11,0 g). Rendimiento 100% (ESI 238,1$(M+H)^+$).

Paso 2: 5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-ol



Una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-metoxipiridina (11,0 g, 46,2 mmol) en HBr (33% en ácido acético, 100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego a 40°C durante 75 min. La mezcla se concentró y se vertió en 100 mL de solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-ol como un sólido blanco (8,5 g) que se usó sin purificación adicional. Rendimiento 73,2% (ESI 226,0$(M+H)^+$).

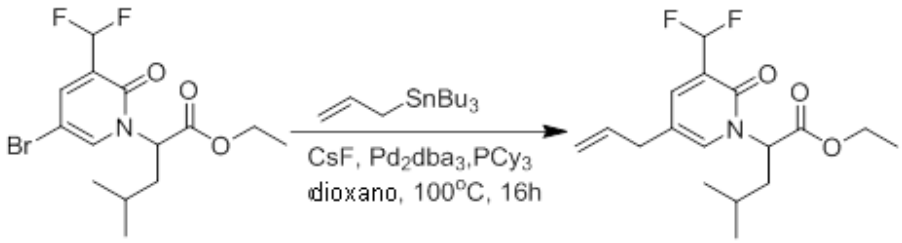
Paso 3: 2-(5-bromo-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4 de etilo



Una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-ol (7,0 g, 31,2 mmol), 4-metil-2-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de etilo (14,0 g, 37,4 mmol) y K_2CO_3 (14,0 g, 62,5 mmol) en ACN (100 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con ACN (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice

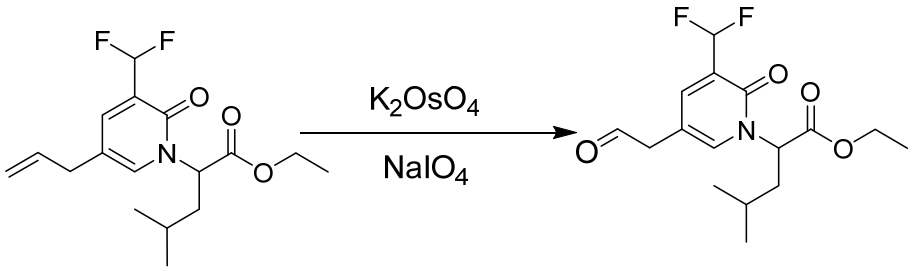
(éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-bromo-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4 de etilo como un sólido blanco (10,0 g). Rendimiento 80,3% (ESI 366,0(M+H)$^+$).

Paso 4: 2-(5-alil-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



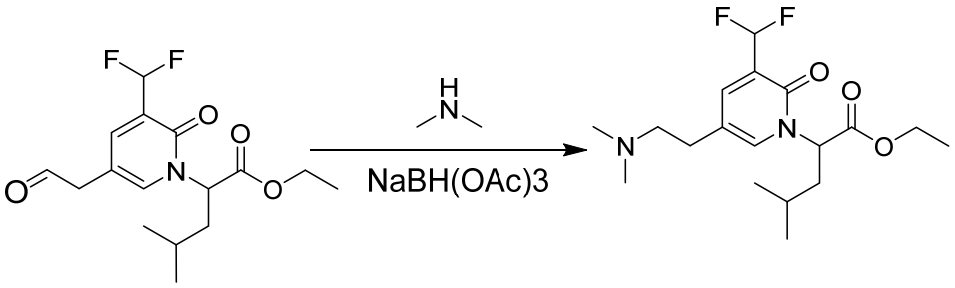
Una mezcla de 2-(5-bromo-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4 de etilo (6,0 g, 16,2 mmol), aliltributilestanano (7,0 g, 19,2 mmol), CsF (5,0 g, 32,4 mmol), $Pd(dba)_3$ (720 mg, 1,62 mmol) y PCy_3 (450 mg, 0,135 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (200 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-alil-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4 de etilo como un sólido blanco (3,0 g). Rendimiento 71,6% (ESI 328,1(M+H)+).

Paso 5: 2-(3-(difluorometil)-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



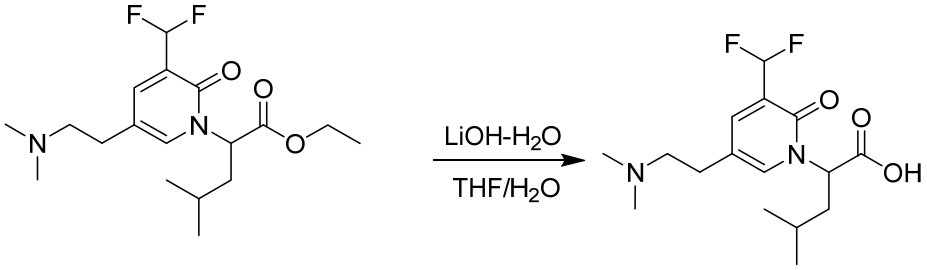
A una mezcla de 2-(5-alil-3-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4 de etilo (3,0 g, 9,1 mmol) en THF/H_2O (2/1, 100 mL) se agregó K_2OsO_4 (33,7 mg, 0,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $NaIO_4$ (3,9, 18,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron salmuera (200 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(3-(difluorometil)-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (3,0 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. (ESI 330,1(M+H)+).

Paso 6: 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-(difluorometil)-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (3,0 g, 9,1 mmol), dimetilamina (2M en THF, 14 mL, 28 mmol) en DCE (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (3,8 g, 18,2 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (2,0 g). Rendimiento 33,6% (ESI 359,2 $(M+H)^+$).

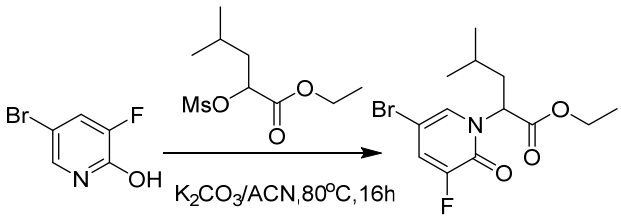
Paso 7: ácido 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Una mezcla de 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2,0 g, 5,5 mmol) se trató con $LiOH-H_2O$ (40 mg, 1,01 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (1,2 g). Rendimiento 85,6% (ESI 331,1$(M+H)^+$).

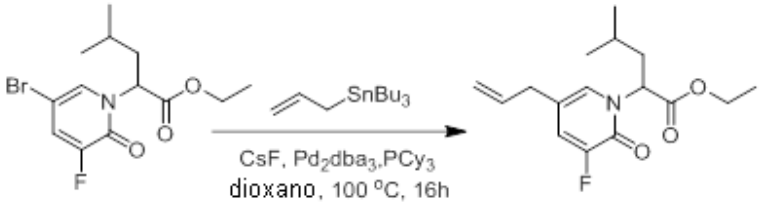
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



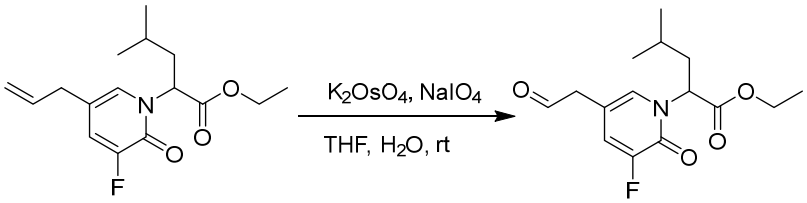
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ol (5,0 g, 15,6 mmol), K_2CO_3 (7,36 g, 53,3 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (9,9 g, 23,4 mmol) en CH_3CN (180 mL) se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (6,5 g). Rendimiento 81% (ESI 334,0$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5,0 g, 7,6 mmol), aliltributilestanano (6,0 g, 9,1 mmol), Pd_2dba_3 (240,0 mg, 0,76 mmol), PCy_3 (450 mg, 0,76 mmo), CsF (4,6 g, 15,1 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) se agitó bajo N_2 a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y EtOAc (100 mL). Se separó la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-alil-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido amarillo (3,0 g). Rendimiento 69% (ESI 296,2 $(M+H)^+$).

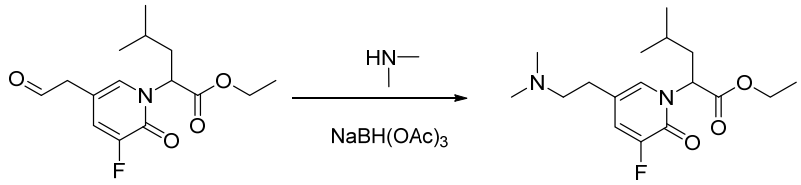
Paso 3: 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5,5 g, 18,6 mmol) en THF/H_2O (60 mL/20 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (60,0 mg, 0,16 mmol) en H_2O (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución

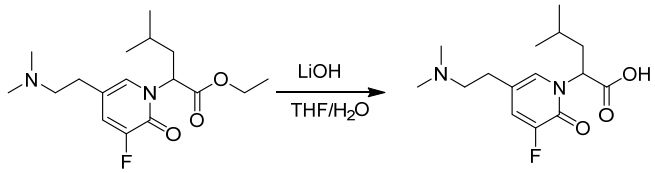
de $NaIO_4$ (7,8 g, 37,2 mmol) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (120 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (5,0 g, crudo) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. (ESI 298,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,2 g, 4,0 mmol) en DCE (50 mL) a 25 °C se agregó dimetilamina (2,0 M en THF, 8,0 mL, 16,0 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,7 g, 8,0 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (800 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento 60% (ESI 327,1 $(M+H)^+$).

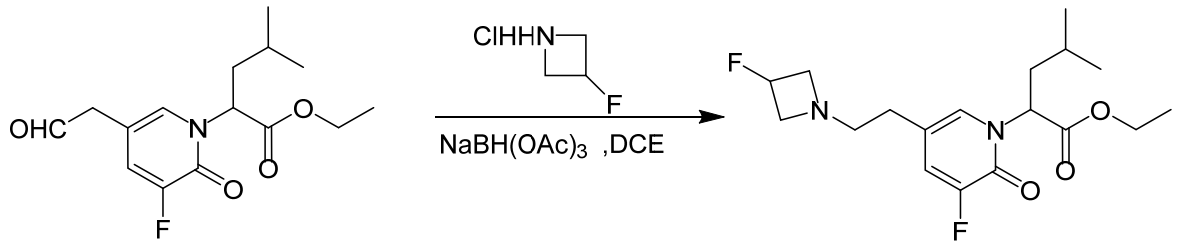
Paso 5: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (800 mg, 2,45 mmol) con LiOH-H_2O (310,0 mg, 7,35 mmol) en THF (4 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 5~6. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (700 mg). Rendimiento 88% (ESI 299,2 $(M+H)^+$).

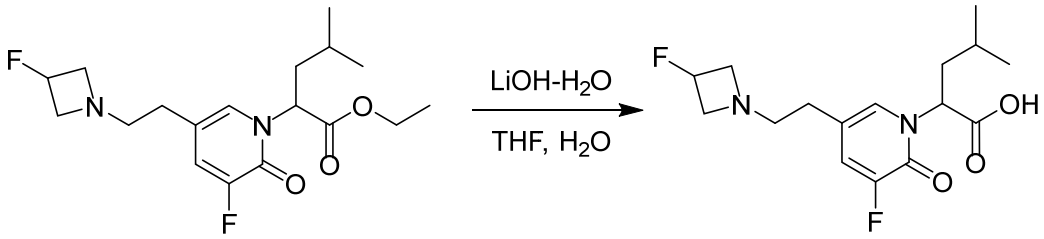
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5 g, 15 mmol) en DCE (70 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,8 g, 22,5 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6,4 g, 30 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (3,8 g) como un aceite amarillo. Rendimiento: 63% (ESI 357,2 $(M+H)^+$).

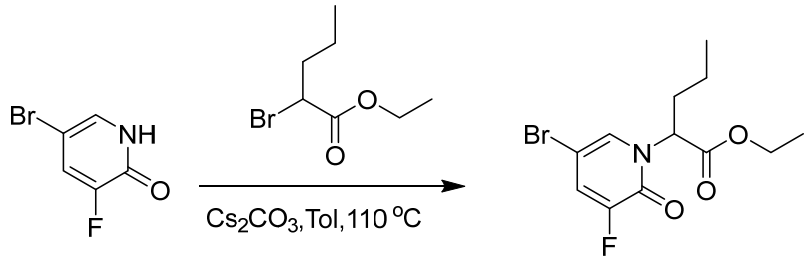
Paso 2: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (86 mg, 0,24 mmol) con LiOH monohidrato (50 mg, 1,2 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (55 mg). Rendimiento 70% (ESI 329,1 $(M+H)^+$).

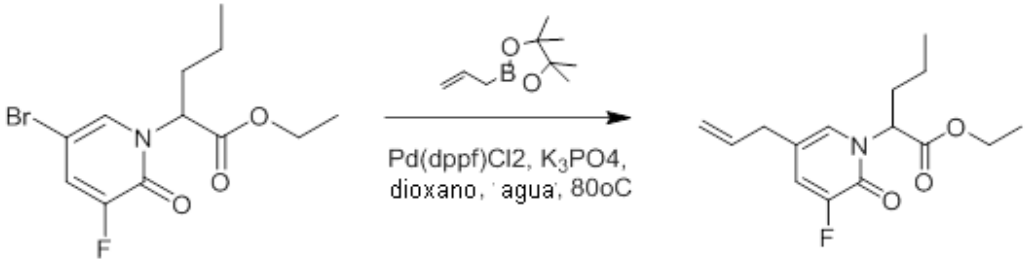
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



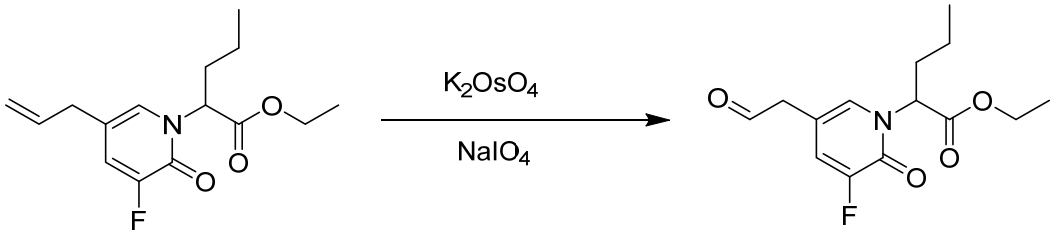
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2(1H)-ona (2,1 g, 11,0 mmol), 2-bromopentanoato de etilo (3,43 g, 16,5 mmol) y Cs_2CO_3 (7,17 g, 22,0 mmol) en Tolueno (50 mL) se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite blanco (2,9 g). Rendimiento 82% (ESI 320,02$(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



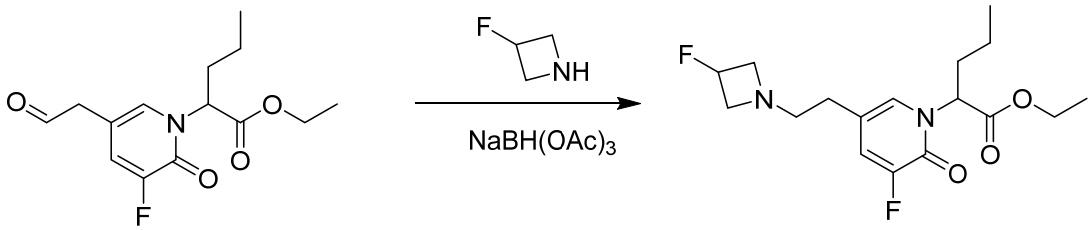
Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (2,9 g, 13,2 mmol), 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,66 g, 15,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (482,5 mg, 0,66 mmol), y K_3PO_4 (5,60 g, 26,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de agua, se extrajo con EA (60 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:2) para dar 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite blanco (1,9 g). Rendimiento 75% (ESI 282,24$(M+H)^+$).

Paso 3: 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



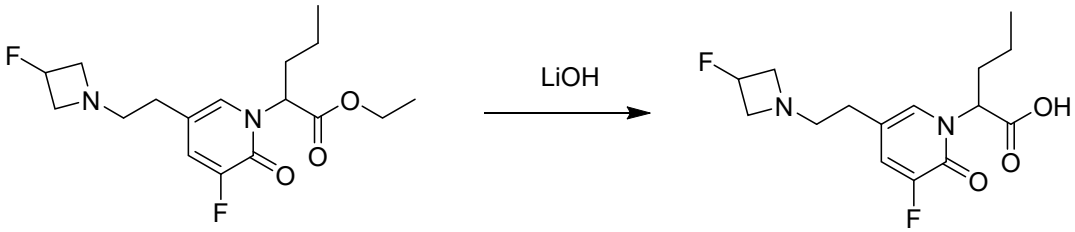
A una mezcla de 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (1,9 g, 6,7 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (30 mL) se agregó K_2OsO_4 (25,8 mg, 0,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó $NaIO_4$ (3,9, 13,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (1,7 g, crudo) usado directamente en la siguiente reacción. (ESI 284,12(M+H)+).

Paso 4: 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (1,7 g, 6 mmol), AcOH (0,44 g, 7,2 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,0 g, 9,0 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,54 g, 12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (700 mg). Rendimiento 40% (ESI 343,18$(M+H)^+$).

Paso 5: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico

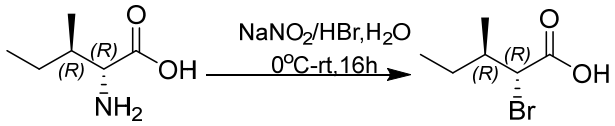


Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (700 mg, 2,05 mmol) con LiOH-H_2O (344 mg, 8,2 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-

fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoico como un sólido amarillo (500 mg). Rendimiento 78% (ESI 315,14 $(M+H)^+$).

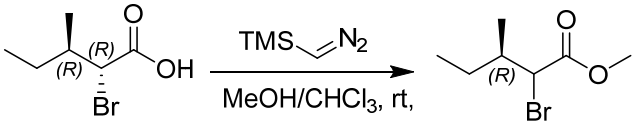
Preparación de ácido (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoico

Paso 1: ácido (2*R*, 3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoico



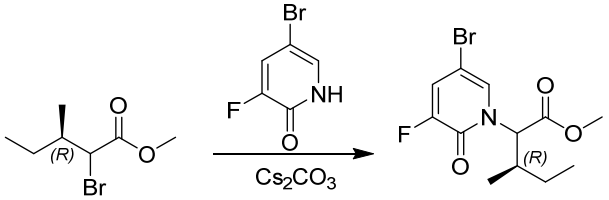
A una solución de D-isoleucina (10,0 g, 76,23 mmol) en H_2O (50 mL) se agregó HBr 40% en agua (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de nitrito de sodio (7,9 g, 114,35 mmol) en H_2O (10 mL) por goteo. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (2*R*, 3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoico como un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (14,0 g). Rendimiento 95% (ESI 195,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: (3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoato de metilo



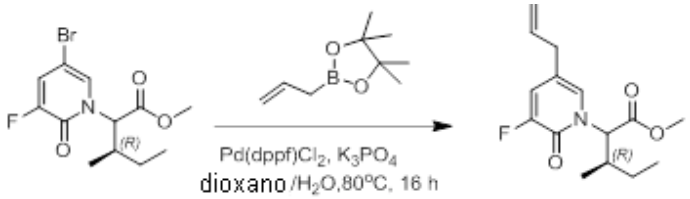
Una mezcla de ácido (2*R*, 3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoico (12,6 g, 64,60 mmol) en $MeOH/CHCl_3$ (30 mL/90 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó (diazometil)trimetilsilano (2,0 M en hexano; 64,6 m L, 129,20 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío para dar (3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoato de metilo como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (12,0 g). Rendimiento 89% (ESI 209,1 $(M+H)^+$).

Paso 3: (3*R*)-2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo



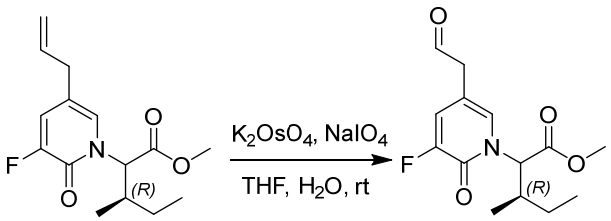
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2(1*H*)-ona (3,1 g, 16,15 mmol), Cs_2CO_3 (10,5 g, 32,3 mmol) y (3*R*)-2-bromo-3-metilpentanoato de metilo (5,06 g, 24,23 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 110°C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (3R)-2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilpentanoato de metilo como un sólido incoloro (2,2 g). Rendimiento 43% (ESI 322,0 $(M+H)^+$).

Paso 4: (3*R*)-2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo



Una mezcla de (3*R*)-2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo (2,2 g, 6,87 mmol), 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,5 g, 20,61 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (251 mg, 0,34 mmol) y K_3PO_4 (2,9 g, 13,74 mmol, 2,0 eq) en dioxano (100 mL) y H_2O(10 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (3*R*)-2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo como un aceite amarillo (1,2 g). Rendimiento 55% (ESI 282,1 $(M+H)^+$).

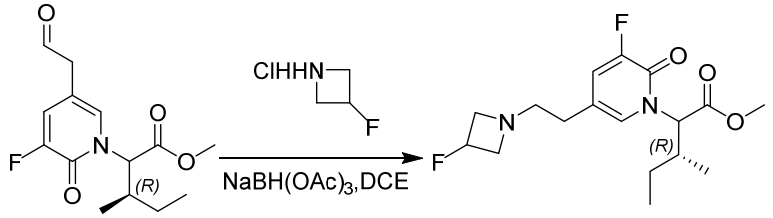
Paso 5: (3*R*)-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo



A una solución de (3*R*)-2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo (1,2 g, 4,27 mmol) en THF/H_2O (20 mL/20 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (15,7 mg, 0,043 mmol) en H_2O (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego una solución de $NaIO_4$ (1,8 g, 8,54 mmol) en H_2O (10 mL) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para

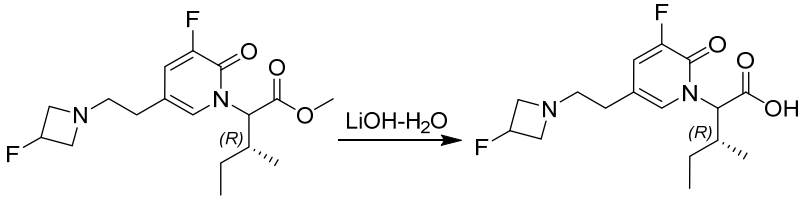
dar (3*R*)-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo como un sólido incoloro que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (1,3 g, crudo). (ESI 284,1 $(M+H)^+$).

Paso 6: (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo



A una mezcla de (3*R*)-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo (1,3 g, 4,59 mmol) en DCE (20 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de 3-fluoroazetidina (768 mg, 6,89 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,9 g, 13,77 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 20:1) para dar (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo como un aceite marrón (800 mg). Rendimiento 51% (ESI 343,1 $[M+H]^+$).

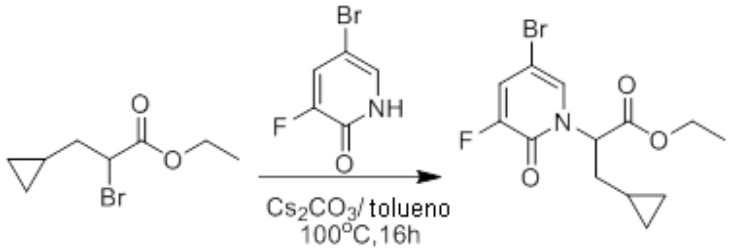
Paso 7: ácido (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoico



Se trató (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoato de metilo (800 mg, 2,34 mmol) con $LiOH-H_2O$ (491 mg, 11,7 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1N hasta pH 5~6, se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido (3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanoico como un sólido blanco (600 mg). Rendimiento 78% (ESI 329,2 $(M+H)^+$).

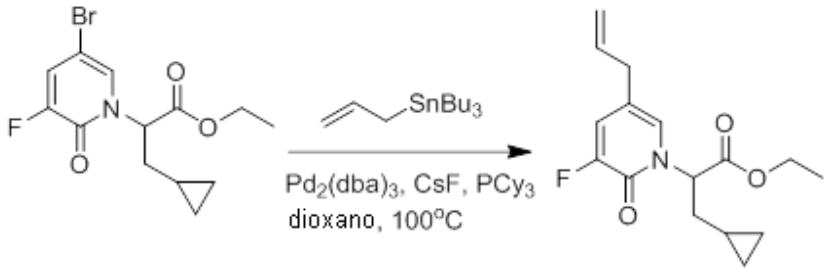
Preparación de ácido 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo



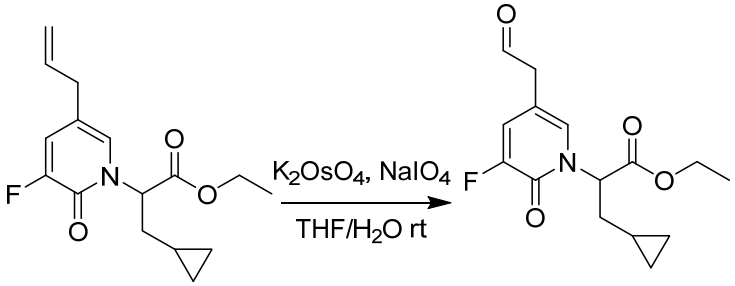
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2(1*H*)-ona (2,0 g, 10,4 mmol), Cs_2CO_3 (6,5 g, 20,8 mmol) y 2-bromo-3-ciclopropilpropanoato de etilo (2,7 g, 12,4 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a 110 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo como un aceite amarillo (2,0 g). Rendimiento 58% (ESI 333 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo



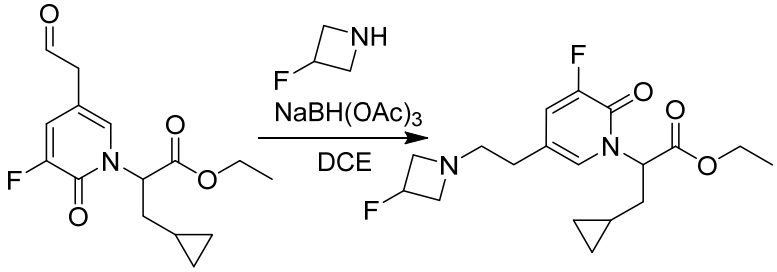
Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (1,5 g, 4,5 mmol), aliltributilestanano (1,5 g, 5,4 mmol), CsF (1,4 g, 9 mmol), $Pd(dba)_3$ (126 mg, 0,45 mmol) y PCy_3 (206 mg, 0,225 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo como un aceite amarillo (1,0 g). Rendimiento 83% (ESI 294(M+H)+).

Paso 3: 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo



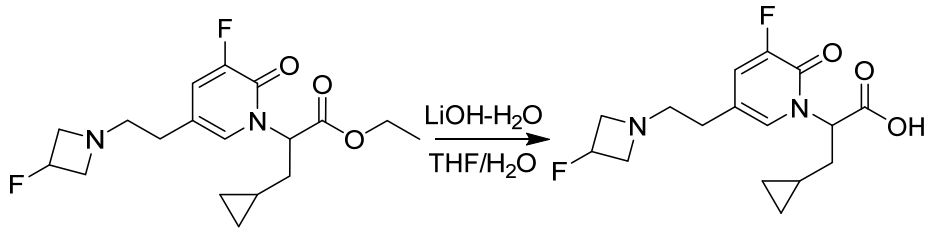
A una solución de 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (800 mg, 2,7 mmol) en THF/H_2O (60 mL/20 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (10 mg, 0,027 mmol) en H_2O (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (1,1 g, 5,4 mmol) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (820 mg, crudo). (ESI 296 $(M+H)^+$).

Paso 4: 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo



Una mezcla de 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo (500 mg, 1,7 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (188 mg, 1,7 mmol) en DCE (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (530 g, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (300 mg). Rendimiento 31% (ESI 355 $(M+H)^+$).

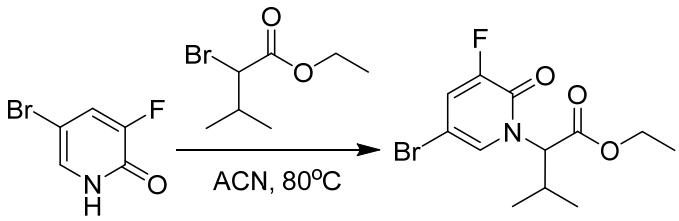
Paso 5: ácido 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoico



Se trató 3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,84 mmol) con LiOH-H_2O (178 mg, 4,20 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con HCl 1N y se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (200 mg). Rendimiento 86% (ESI 327 $(M+H)^+$).

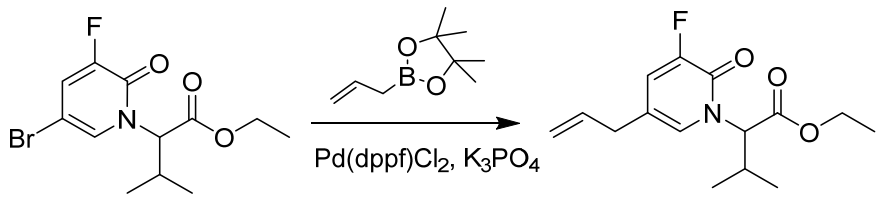
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico

Paso 1: 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo



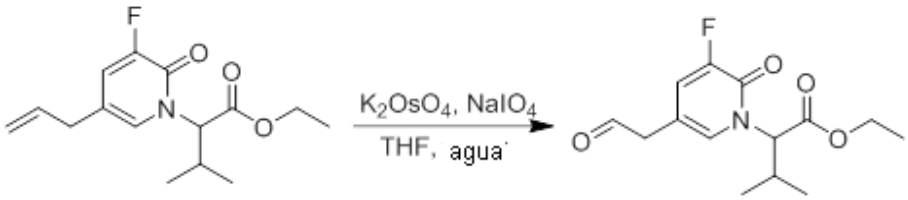
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2(1*H*)-ona (5,0 g, 26,2 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (7,2 g, 52,4 mmol, 2,0 eq) y 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (6,5 g, 31,4 mmol, 1,2 eq) en ACN (100 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo como un aceite amarillo (3,0 g). Rendimiento 36% (ESI 320,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo



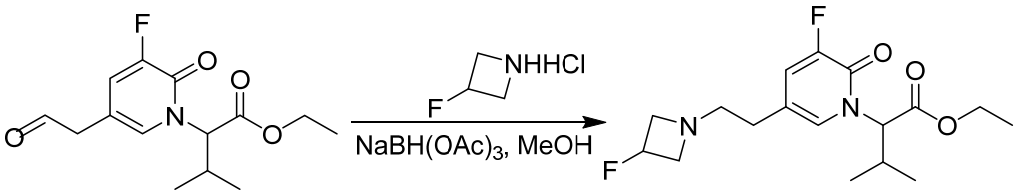
Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo (3,0 g, 9,4 mmol, 1 eq), 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,9 g, 11,3 mmol, 1,2eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (343,6 mg, 0,47 mmol, 0,05 eq) y K_3PO_4 (4,0 g, 18,8 mmol, 2,0 eq) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. Se agregó agua (200 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo como un aceite amarillo (2,4 g). Rendimiento 92% (ESI 282,0 (M+H)+).

Paso 3: 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo



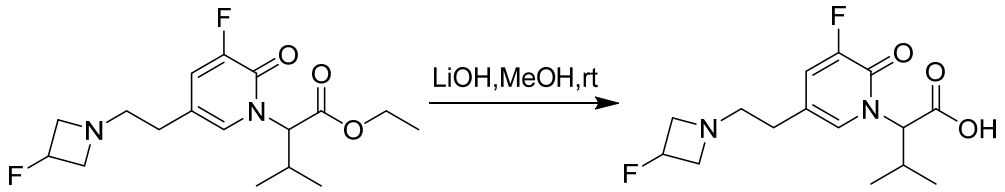
A una solución de 2-(5-alil-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo (2,4 g, 8,6 mmol, 1,0 eq) en THF (100 mL) y H_2O (30 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (32 mg, 0,086 mmol, 0,01 eq) en H_2O (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (3,7 g, 17,2 mmol, 2,0 eq) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. Se agregó agua (100 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (1,6 g, crudo). (ESI 284,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo (1,6 g, 5,7 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (427,5 mg, 5,7 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (1,8 g, 8,6 mmol， 1,5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1:1) para dar 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo como un aceite amarillo (700 mg).Rendimiento 24% al cabo de dos pasos (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

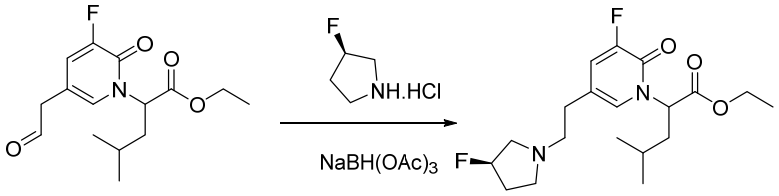
Paso 5: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico



Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoato de etilo (700 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) con $LiOH\text{-}H_2O$ (336 mg, 8,0 mmol, 4,0 eq) en MeOH (10 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con HCl 1N y se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico como un sólido blanco (500 mg). Rendimiento 78% (ESI 315,1 $(M+H)^+$).

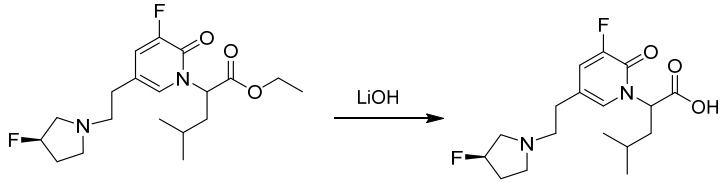
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(*2H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (3,3 g, 11,2 mmol) en DCE (70 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (1,4 g, 11,2 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (4,6 g, 22,4 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar el compuesto 2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,7 g) como un aceite amarillo. Rendimiento 41% (ESI 371,2 $(M+H)^+$).

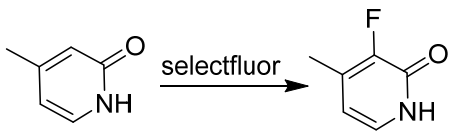
Paso 2: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(*2H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,7 g, 4,59 mmol) con $LiOH-H_2O$ (960,0 mg, 23,0 mmol, 5,0 eq) en MeOH (12 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El MeOH se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH = 5. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (1,1 g). Rendimiento 70% (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

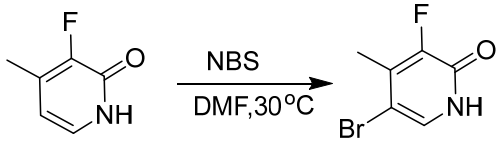
Paso 1: 3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona



Una mezcla de 4-metilpiridin-2(1H)-ona (10 g, 92 mmol, 1,0 eq) y Selectfluor (16 g, 46 mmol, 0,5 eq) en $CHCl_3$ (100 mL) y agua (100 mL) se agitó a 35°C durante 16 h. La mezcla de reacción se

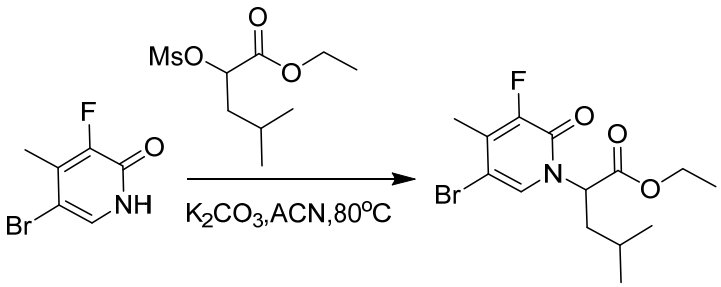
diluyó con una solución saturada de NaCl (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc: DCM: MeOH 100: 10: 6) para dar 3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (2,4 g). Rendimiento 21% (ESI 128 $(M+H)^+$). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,53 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 6,6, 0,6 Hz, 1H), 6,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -140,20.

Paso 2: 5-bromo-3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona



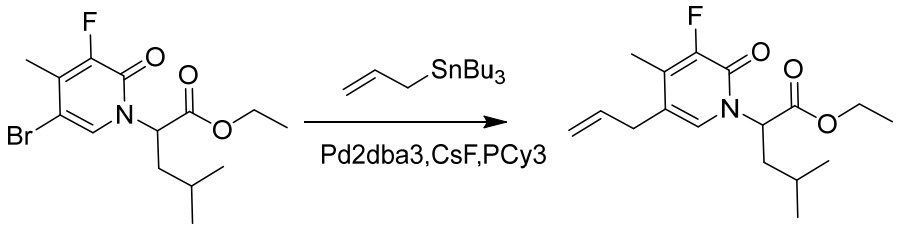
A una solución de 3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona (2,4 g, 18,9 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) se agregó NBS (3,7 g, 20,8 mmol, 1,1 eq) y se agitó a 30°C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa (A: agua(0,01% de TFA); B ACN, 45% de B) para dar 5-bromo-3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (3 g). Rendimiento 77% (ESI 206 $(M+H)^+$). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

Paso 3: 2-(5-bromo-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



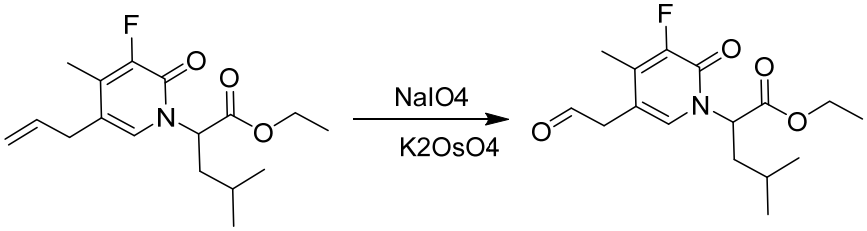
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-4-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 14,6 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (4 g, 29,3 mmol, 2,0 eq) y 4-metil-2-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de etilo (7 g, 29,3 mmol, 2 eq) en CH_3CN (50 mL) se agitó a 80°C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con CH_3CN (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (4,5 g). Rendimiento 89% (ESI 348 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(5-alil-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (4,5 g, 13 mmol, 1,0 eq), aliltributilestanano (35,6 g, 16,9 mmol, 1,3 eq), Pd_2dba_3 (595 mg, 0,65 mmol, 0,05 eq), PCy_3 (364 mg, 1,3 mmol, 0,1 eq) y CsF (4 g, 26 mmol, 2,0 eq) en dioxano anhidro (100 mL) se agitó bajo N_2 a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 4:1) para dar 2-(5-alil-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido amarillo (2 g). Rendimiento 50% (ESI 310 $(M+H)^+$). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (s, 1H), 5,93 – 5,84 (m, 1H), 5,77 – 5,73 (m, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

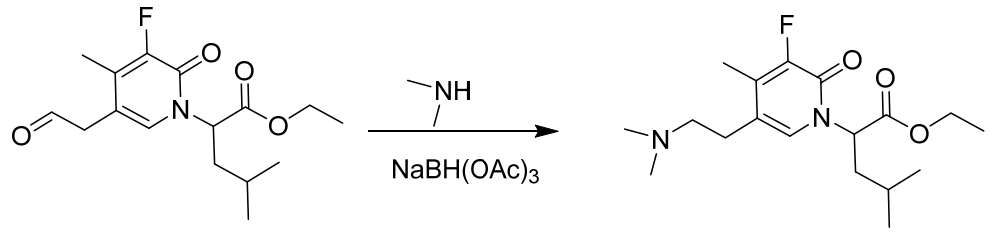
Paso 5: 2-(3-fluoro-4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-alil-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,8 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) en THF/H_2O (60 mL/20 mL) se agregó una solución de K_2OsO_4-$2H_2O$ (21 mg, 0,058 mmol, 0,01 eq) en H_2O (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (1,25 g, 11,7 mmol, 2,0 eq) en H_2O (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(3-fluoro-4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite

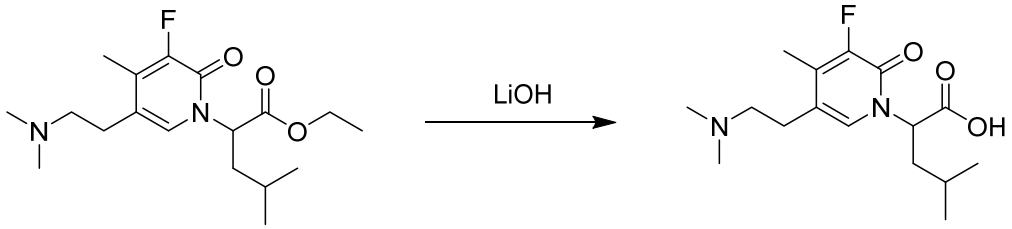
amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional (2 g, crudo). (ESI 312 $(M+H)^+$).

Paso 6: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2,0 g, 6,42 mmol) y dimetilamina (9,64 mL, 19,27 mmol) (2,0 M) en THF se agregó en DCE (32,1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (4,08 g, 19,3 mmol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. . La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en condiciones de NH_4HCO_3 (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,41g, 4,14 mmol, 64,5% de rendimiento) como un aceite amarillo. (ESI 341 $(M+H)^+$).

Paso 7: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

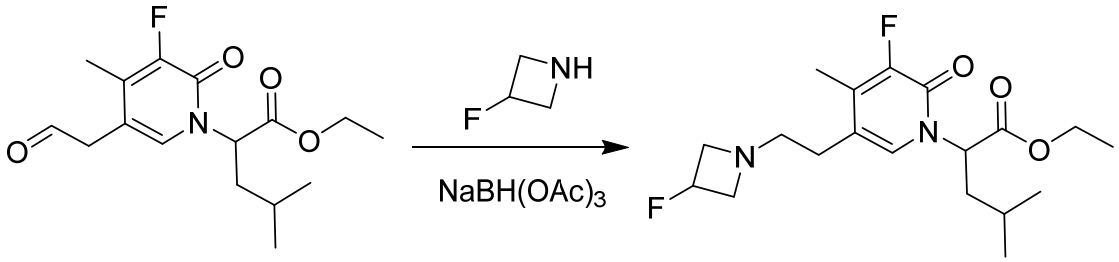


Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1,41 g, 4,14 mmol) con hidróxido de litio (0,496 g, 20,71 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El MeOH se retiró y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH = 5. El residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en condición neutra (A: agua, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-

oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (1,21 g, 3,87 mmol, 94% de rendimiento) (ESI 313 $(M+H)^+$).

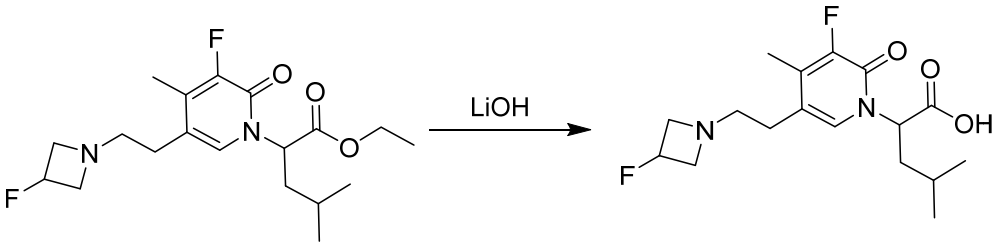
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (2 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (2,1 g, 19,3 mmol, 3,0 eq) en DCE (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (4,2 g, 19,3 mmol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 70%B) para dar 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (1 g). Rendimiento 42% (ESI 371 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

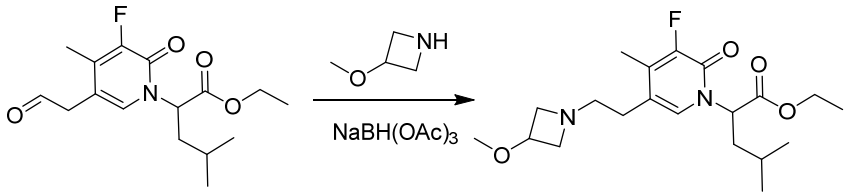


Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (1 g, 2,7 mmol, 1,0 eq) con $LiOH-H_2O$ (567 mg, 13,5 mmol, 5,0 eq) en MeOH (10 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con HCl 1N y se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa

en condición neutra (A: agua, B: MeOH, 60%B) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (800 mg). Rendimiento 86% (ESI 343 $(M+H)^+$).

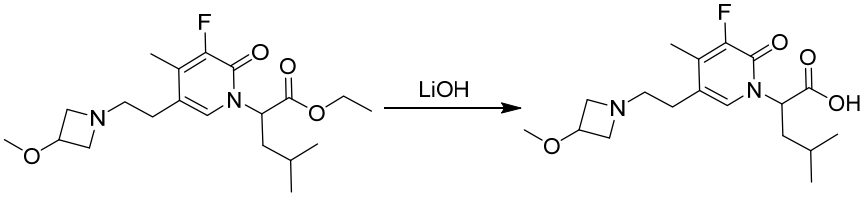
Preparación de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-metil-2-oxo-5-(2-oxoetil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (4,5 g, 14,4 mmol) y clorhidrato de 3-metoxiazetidina (2,7 g, 21,7 mmol) en DCE (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6,2 g, 29,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar 2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite amarillo (2,7 g). Rendimiento 49% (ESI 383,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

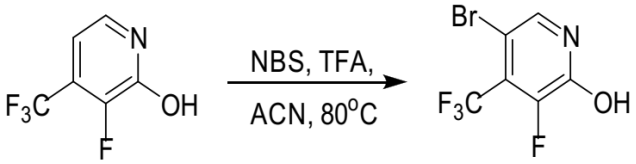


Se trató 2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (3,0 g, 7,9 mmol) con $LiOH-H_2O$ (1,6 g, 39,3 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El EtOH se retiró y la fase acuosa se se acidificó con HCl 1N hasta pH 5 y se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120 g (A: agua, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(3-fluoro-5-

(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (2,4 g). Rendimiento 86% (ESI 355,3 $(M+H)^+$).

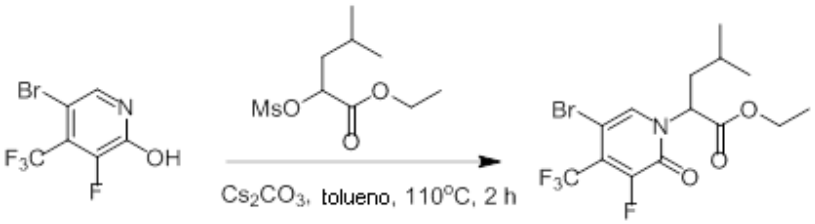
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 5-bromo-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-ol



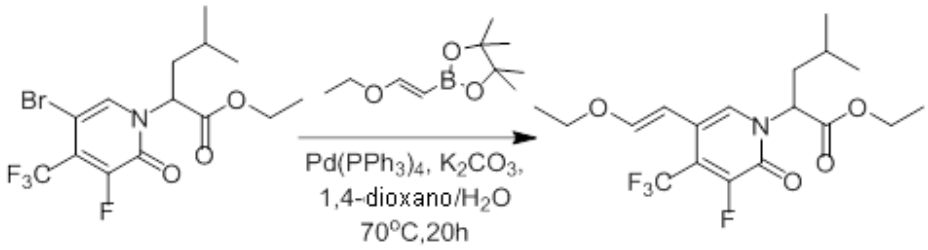
Una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (16,0 g, 88,35 mmol) y NBS (23,5 g, 132,53 mmol) en TFA (32 mL) y MeCN (320 mL) se agitó a 80°C durante 24 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 1: 1) para dar 5-bromo-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-ol como un sólido blanco (19,7 g). Rendimiento 86% (ESI 259,9 $(M+H)^+$).

Paso 2: 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



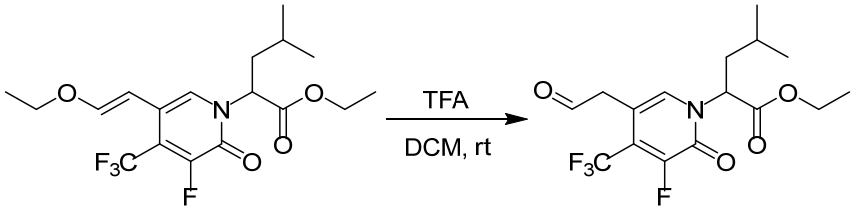
Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (19,7 g, 75,77 mmol), Cs_2CO_3 (49,3 g, 151,54 mmol) y 4-metil-2-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de etilo (23,5 g, 98,5 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a 110°C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 mL). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido blanco (12,4 g). Rendimiento 41% (ESI 402,0 $(M+H)^+$).

Paso 3: (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



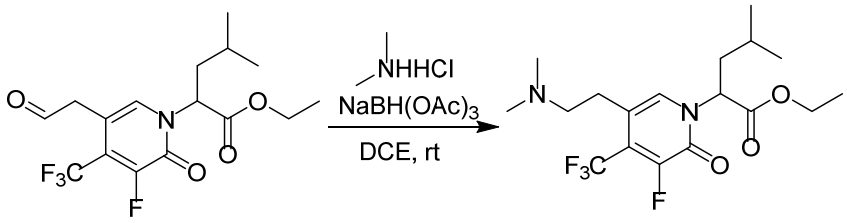
Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9,7 g, 24,12 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,7 g, 28,94 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (832 mg, 0,72 mmol,) y K_2CO_3 (6,7 g, 48,24 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se agitó a 70°C bajo N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 10:1) para dar (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (6,0 g). Rendimiento 63% (ESI 394,1 $(M+H)^+$).

Paso 4: 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



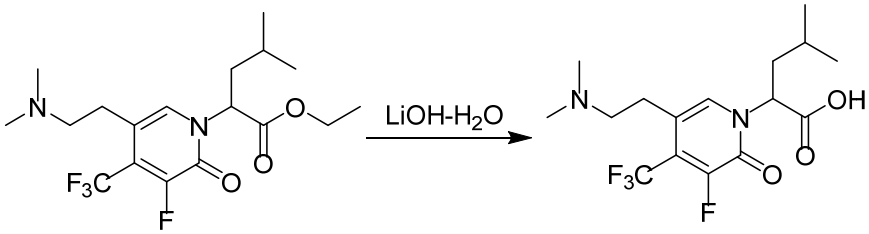
A una mezcla de (*E*)-2-(5-(2-etoxivinil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (6,0 g, 15,25 mmol) en DCM (50 mL) se agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un sólido incoloro (5,5 gmg) usado directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 99% (ESI 366,1 $[M+H]^+$).

Paso 5: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(3-fluoro-2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5,5 g, 15,06 mmol) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de dimetilamina (2,5 g, 30,12 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (6,4 g, 30,12 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo como un aceite marrón (4,5 g) Rendimiento 76% (ESI 395,1 $[M+H]^+$).

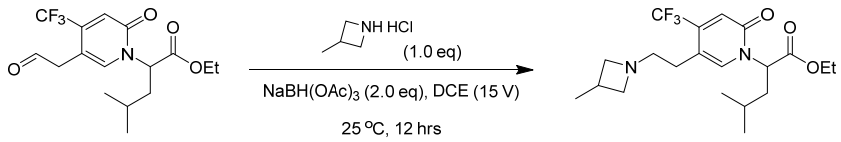
Paso 6: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico



Se trató 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoato de etilo (4,5 g, 11,41 mmol) con $LiOH-H_2O$ (2,4 g, 57,05 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó con HCl 1N hasta pH = 5~6, se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico como un sólido blanco (3,7 g). Rendimiento 89% (ESI 367,1 $(M+H)^+$).

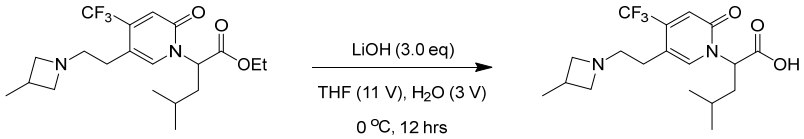
Preparación de ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico

Paso 1: 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (16,0 g, 36,8 mmol, 1,00 eq) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó 3-metilazetidina (2,62 g, 36,8 mmol, 1,00 *eq*, HCl) y triacetoxiborhidruro de sodio (15,6 g, 73,7 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna (SiO_2, Éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 0: 1) dio 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (9,00 g, 22,3 mmol, 61% de rendimiento) como un aceite amarillo. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52-5,56 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,73-3,74 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,81-3,20 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 7H), 1,25-1,29 (m, 6H), 0,95-0,98 (m, 6H).

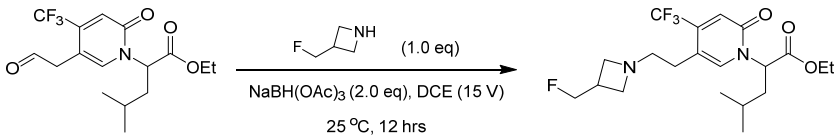
Paso 2: ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico



A una solución de 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (9,00 g, 19,0 mmol, 1,00 eq) en THF (80,0 mL) y H_2O (8,00 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (2,39 g, 57,0 mmol, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; fase móvil: [agua (0,05% de HCl)-ACN]; B%: 9%-39%, 20min), se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (4,70 g, 12,0 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,60-5,64 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,85-2,89 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 4H), 0,92-0,96 (m, 6H).

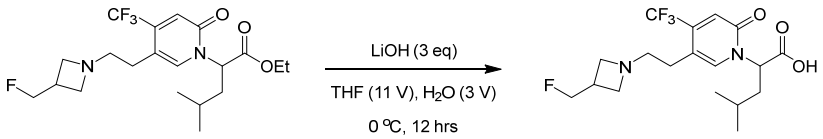
Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (12,0 g, 24,1 mmol, 1,00 eq) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó 3-(fluorometil)azetidina (3,04 g, 24,1 mmol, 1,00 eq, HCl) y DIPEA (6,25 g, 48,3 mmol, 8,42 mL, 2,00 eq) y se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (10,2 g, 48,3 mmol, 2 ,00 eq) a 5 °C y luego se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H2O (100 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (10,1 g, 24,0 mmol, 99,3% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

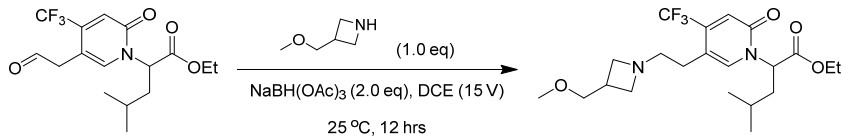
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (10,1 g, 24,0 mmol, 1,00 eq) en THF (80,0 mL) y H_2O (10,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (3,02 g, 72,0 mmol, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a (pH = 7) con HCl acuoso 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;fase móvil: [agua(0,05% de HCl)-ACN];B%: 6%-36%,20min) y se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (4,50 g, 11,4 mmol, 47,7% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59-5,63 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,3-4,32 (m, 2H), 4,11-4,14 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 6H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 1H), 0,93-0,97 (m, 6H).

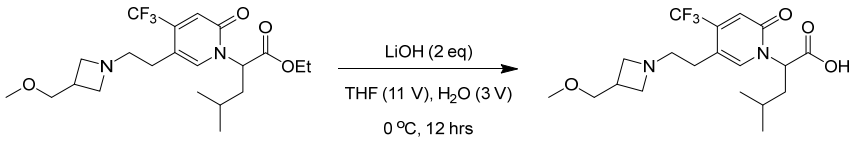
Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (11,0 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de 3-(metoximetil)azetidina (3,05 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) y DIPEA (5,73 g, 44,3 mmol, 7,72 mL, 2,00 eq) y se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (9,40 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9,50 g, 21,9 mmol, 99,0% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

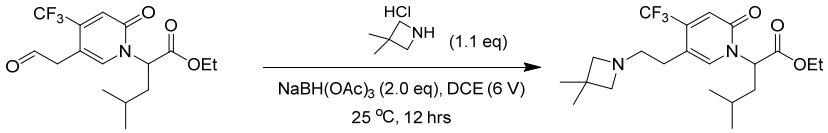
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9,50 g, 21,9 mmol, 1,00 *eq)* en THF (80,0 mL) y H_2O (10,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (1,84 g, 43,9 mmol, 2,00 *eq)* a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a (pH = 7) con HCl acuoso 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;fase móvil: [agua(0,05% de HCl)-ACN];B%: 6%-36%,20min) y se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (5,10 g, 12,6 mmol, 57,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,58-5,62 (m, 1H), 4,07-4,26 (m, 4H), 3,36-3,49 (m, 7H), 3,07 (s, 1H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 2H), 1,37-1,41 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H).

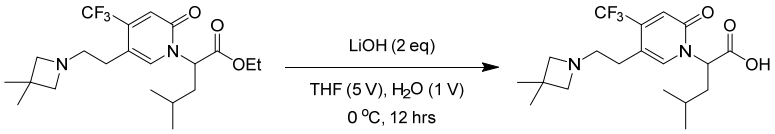
Preparación de ácido 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (20 g, 46,1 mmol) en DCE (140 mL) a 25 °C se agregó clorhidrato de 3,3-dimetilazetidina (6,16 g, 50,7 mmol, HCl) y DIPEA (11,9 g, 92,1 mmol, 16,1 mL). Luego de agitar a 10 °C durante 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (19,5 g, 92,1 mmol) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (200 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (20 g) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

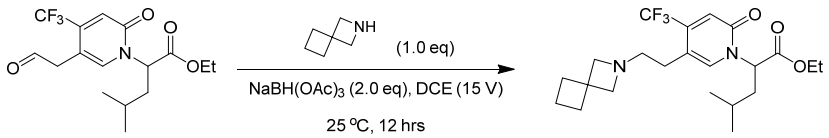
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



A una mezcla de 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (20 g, 48,0 mmol) en THF (100 mL) y H_2O (20 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (4,03 g, 96,0 mmol) en una porción a 15 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a (pH = 6) con HCl 1M y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición con HCl), se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (6,55 g, 16,7 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido rosado. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,59-5,63 (dd, *J* = 4,0 Hz, 12 Hz, 1H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 0,95-0,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 6H)

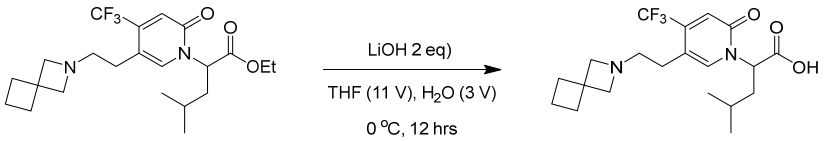
Preparación de ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (11,0 g, 22,1 mmol, 70,0% de pureza, 1,00 eq) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó 2-azaespiro[3,3]heptano (2,96 g, 22,1 mmol, 1,00 *eq*, HCl) y DIPEA (5,73 g, 44,3 mmol, 7,72 mL, 2,00 eq). Luego de agitar a 0 °C durante 10 min, se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (9,40 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) a 5 °C y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9,49 g, 22,1 mmol, 99,9% de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

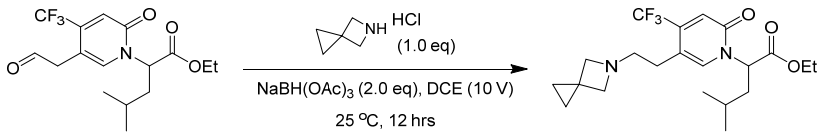
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (9,50 g, 22,1 mmol, 1,00 eq) en THF (80,0 mL) y H_2O (10,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (1,86 g, 44,3 mmol, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a (pH = 7) con HCl acuoso 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;fase móvil: [agua(0,05% de HCl)-ACN];B%: 6%-36%, 20min) y se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (5,50 g, 13,3 mmol, 60,0% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60-5,64 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 6H),1,86-1,90 (m, 1H), 1,37-1,39 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H).

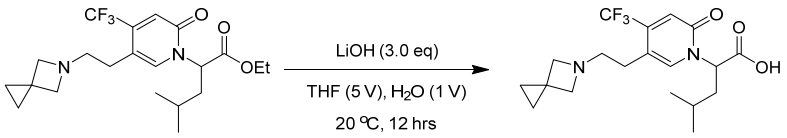
Preparación de ácido 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una mezcla de 4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (10,0 g, 20,1 mmol, 70,0% de pureza, 1,00 eq) en DCE (100 mL) a 25 °C se agregó 5-azaespiro[2,3]hexano (2,05 g, 17,1 mmol, 0,85 *eq*, HCl). Luego de agitar a 0 °C durante 10 min, se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (8,54 g, 40,3 mmol, 2,00 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (50,0 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, Éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 a 0: 1) para dar 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5,10 g, 12,3 mmol, 61,0% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: ácido 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

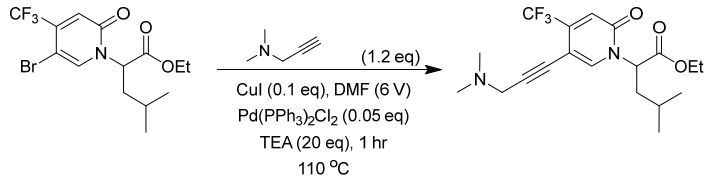


A una solución de 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (5,10 g, 12,3 mmol, 1,00 eq) en THF (30,0 mL) y H_2O (3,00 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (1,55 g, 36,9 mmol, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a (pH = 7) con HCl acuoso 1M y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; fase móvil: [agua(0,05% de HCl)-ACN];B%: 10%-40%, 25min) y se concentró bajo presión reducida, luego se liofilizó para dar ácido 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (2,40 g, 5,53 mmol, 44,9% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H),

5,62 (t, *J* = 7,2Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 1H), 0,94-0,97 (m, 6H), 0,81 (s, 4H).

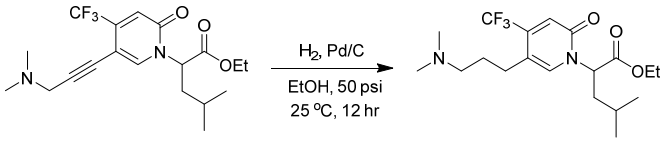
Preparación de ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



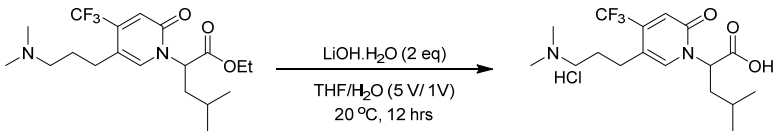
A una solución de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (68,0 g, 177 mmol, 1,00 eq) en THF (408 mL) se agregó N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (19,1 g, 230 mmol, 24,4 mL, 1,3 eq), CuI (3,37 g, 17,7 mmol, 0,10 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,21 g, 8,85 mmol, 0,05 eq) y TEA (358 g, 3,54 mol, 493 mL, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de amonio y una vez con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de =3 : 1) para dar etilo 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (20,0 g, 51,8 mmol, 29,2% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (20,0 g, 51,8 mmol, 1 *eq)* en EtOH (200 mL) se agregó Pd/C (6,00 g, 2,59 mmol, 5% de pureza, 0,05 *eq)*. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 15 C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró para dar 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (19,7 g, 44,4 mmol, 85,7% de rendimiento) como un aceite amarillo.

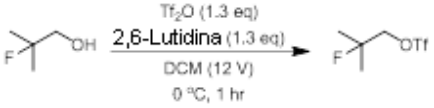
Paso 3: ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoato de etilo (19,7 g, 50,4 mmol, 1 eq) en THF (98,0 mL) y H_2O (20,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (4,23 g, 101 mmol, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso 1N y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 20 min) para dar ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (5,40 g, 13,5 mmol, 26,8% de rendimiento, HCl) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,71 (s, 1H), 7,00 (s,1H), 5,40-5,45 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,67 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,25-1,30 (m, 1H), 0,86 (s, 9H)

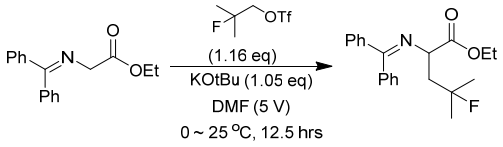
Preparación de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico

Paso 1: trifluorometansulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo



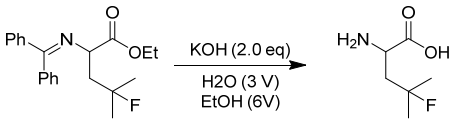
A una solución de alcohol (100 g, 1,09 mol, 1,00 eq) y 2,6-LUTIDINA (151 g, 1,41 mol, 164 mL, 1,30 eq) en DCM (1,20 L) se agregó Tf_2O (398 g, 1,41 mol, 233 mL, 1,30 eq) por goteo a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (2 x 1,00 L) y $NaHCO_3$ sat. (2 x 1,00 L). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío (150 mbar, 25 °C) para dar trifluorometansulfonato de 2-fluoro-2-metilpropilo (214 g) como un aceite amarillo claro que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 2-((difenilmetilen)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



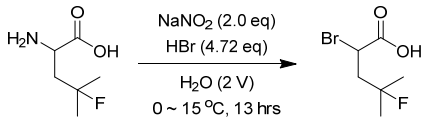
A una solución de KOtBu (97,0 g, 864 mmol, 1,05 eq) en DMF (1,10L) se agregó 2-((difenilmetilen)amino)acetato de etilo (220 g, 823 mmol, 1,00 eq) a 0 °C. Luego de agitar durante 0,5 h, se agregó 2-fluoro-2-metilpropilo trifluorometansulfonato de (214 g, 955 mmol, 1,16 eq). La solución de la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso 5% (0,80 L) y se extrajo con EtOAc (2,00 L y 1,00 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100: 1 ~ 0 : 1) para dar 2-((difenilmetilen)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (220 g) como un aceite amarillo claro.

Paso 3: ácido 2-amino-4-fluoro-4-metilpentanoico



A una solución de 2-((difenilmetilen)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (220 g, 644 mmol, 1,00 eq) en EtOH (1,32 L) se agregó KOH (72,3 g, 1,29 mol, 2,00 eq) en H_2O (660 mL) a 25 °C. La solución de la reacción se agitó durante 1 hr a 25 °C. La reacción se ajustó a pH=7 con HCl (1 M). La solución de la reacción se extrajo con EtOAc (0,80 L x 2), la fase acuosa combinada se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2-amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (203 g, 48% de pureza, HCl) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. 1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4,00-4,03 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 6H).

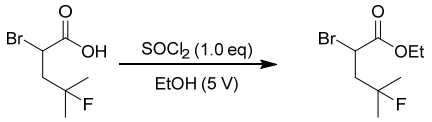
Paso 4: ácido 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoico



A una solución de ácido 2-amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (203 g, 1,09 mol, 1,00 eq, HCl) en HBr (4 M, 1,29 L, 40% de pureza, 4,72 eq) se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (151 g, 2,19 mol, 2,00 eq) en H_2O (608 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se calentó a 15 °C y se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (1,00 L y 500 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en MTBE (50,0 mL) y se concentró bajo vacío para dar ácido 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoico (127 g) como un aceite amarillo que se

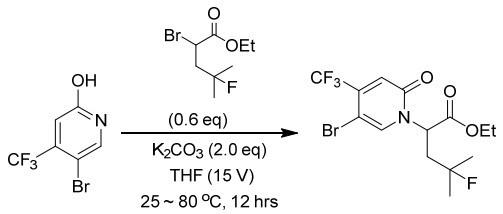
usó sin purificación adicional. 1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4,61-4,65 (m, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 1,21-1,48 (m, 6H).

Paso 5: 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



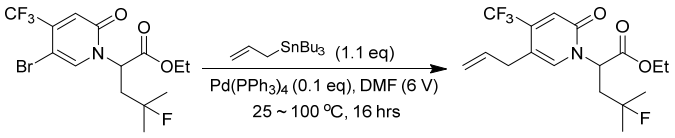
A una solución de ácido 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoico (127 g, 596 mmol, 1,00 eq) en EtOH (520 mL) se agregó $SOCl_2$ (70,9 g, 596 mmol, 43,2 mL, 1,00 eq) a 0 °C. La solución de la reacción se agitó durante 2 h a 60 °C. La solución se vertió en H_2O (400 mL) y se extrajo con MTBE (500 mL x 2). El material orgánico combinado se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para dar 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (90,0 g) como un aceite amarillo. ^1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4,38-4,42 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,25-2,26 (m, 1H), 0,85-1,39 (m, 9H).

Paso 6: 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



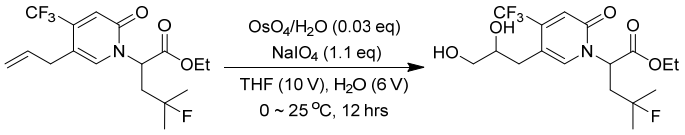
A una solución de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (60,0 g, 249 mmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (103 g, 747 mmol, 2,00 eq) en THF (900 mL) se agregó 2-bromo-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (151 g, 622 mmol, 2,50 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 12 h. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso (1,00 L) a 0 °C y se extrajo con MBTE (1,00 L y 500 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100 : 1 ~ 0 : 1) para dar 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (40,0 g, 99,5 mmol) como un sólido blanco. ^1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 7,66 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H), 1,26-1,59 (m, 9H).

Paso 6: 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



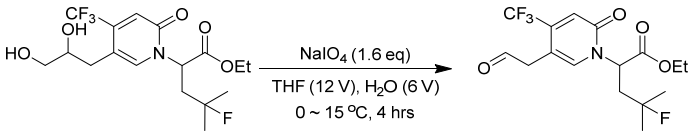
A una solución de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (25,0 g, 62,2 mmol, 1,00 eq) y aliltributilestanano (24,5 g, 74,0 mmol, 22,7 mL, 1,10 eq) en DMF (150 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (7,18 g, 6,22 mmol, 0,10 eq) en una porción a 25 °C bajo N_2. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de KF (10,0 eq) en H_2O (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). La suspensión resultante se agitó a 15 °C durante 0,5 h, se filtró y el material filtrado se extrajo con acetato de etilo (300 mL y 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 100 : 1 ~ 0 : 1) para dar 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (19,8 g, 54,5 mmol, 87,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,88-5,93 (m, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 3,29-3,30 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 0,93-1,40 (m, 9H).

Paso 7: 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



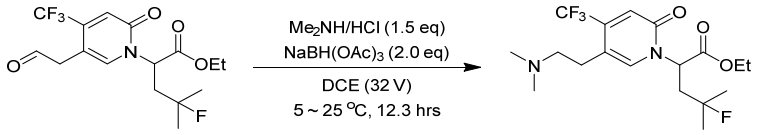
A una solución de 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (19,8 g, 54,5 mmol, 1,00 eq) en THF (198 mL) y H_2O (20,0 mL) se agregó $K_2OsO_4/2H_2O$ (602 mg, 1,64 mmol, 0,03 eq) a 0 °C. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (11,7 g, 54,5 mmol, 3,02 mL, 1,00 eq) en H_2O (100 mL) por goteo a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se detuvo con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (200 mL) y se filtró. El material filtrado se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (21,0 g, crudo) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

Paso 8: 4-fluoro-4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



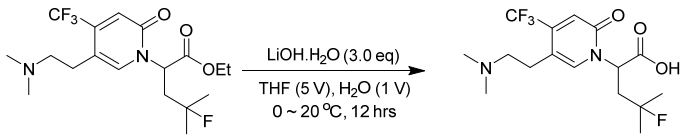
A una solución de 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (21,0 g, 52,9 mmol, 1,00 eq) en THF (252 mL) se agregó una solución de $NaIO_4$ (17,0 g, 79,3 mmol, 4,39 mL, 1,50 eq) en H_2O (100 mL) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se detuvo con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (150 mL) y se filtró. El material filtrado se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se agregó AcOH (21,0 mL) al material filtrado y la solución se concentró bajo vacío para dar 4-fluoro-4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (21,0 g) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

Paso 9: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 4-fluoro-4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (13,3 g, 36,4 mmol, 1,00 *eq)* en DCE (80,0 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (15,4 g, 72,8 mmol, 2,00 eq) y DIEA (9,41 g, 72,8 mmol, 12,7 mL, 2,00 eq) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 20 min, se enfrió a 5 °C y se agregó Me_2NH/HCl (4,45 g, 54,6 mmol, 1,50 *eq)*. La solución de la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50,0 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 6-6 (14,9 g, crudo) como un aceite marrón. El compuesto 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo se usó sin purificación adicional.

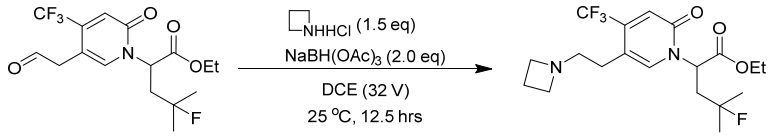
Paso 10: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (14,9 g, 37,8 mmol, 1,00 *eq)* en THF (75,0 mL) y H_2O (15,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (4,76 g, 113 mmol, 3,00 *eq)* a 0 °C. La solución de la reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl 1 N (50,0 mL) y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante pre-HPLC (columna: Agela DuraShell C18 250 * 80 mm * 10 um; fase móvil: [agua (10 mM de NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 5% - 30%, 20min). Luego la solución se concentró bajo vacío para dar ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico (2,00 g, 5,35 mmol, 14,2% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,79 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,51-5,53 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,49-2,58 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 24,4 Hz, 6H).

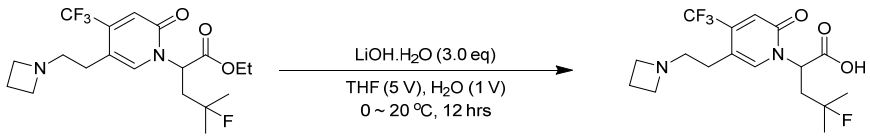
Preparación de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo



A una solución de 4-fluoro-4-metil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (21,0 g, 57,5 mmol, 1,00 eq) en DCE (126 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (24,4 g, 115 mmol, 2,00 eq) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 20 min, se enfrió a 5 °C y se agregó azetidin-HCl (5,38 g, 57,5 mmol, 1,00 eq). La solución de la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50,0 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (11,5 g, 25,2 mmol, 43,8% de rendimiento) como un aceite marrón. HRMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,47-5,50 (m, 1H), 4,14-4,25 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 3H), 2,17-2,76 (m, 6H), 1,25-1,47 (m, 9H).

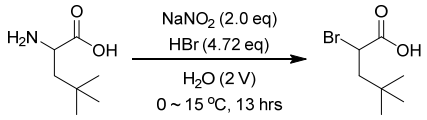
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo (11,5 g, 28,30 mmol, 1,00 eq) en THF (69,0 mL) y H_2O (36,0 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (4,75 g, 113,19 mmol, 3,00 eq) a 0 °C. La solución de la reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl 1 N (50,0 mL) y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa (0,10 % NH3•H_2O) para dar ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico (5,00 g, 12,8 mmol, 45,1% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,70 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,49-3,53 (m, 4H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 4H), 2,15-2,18 (m, 2H), 1,29-1,42 (m, 6H).

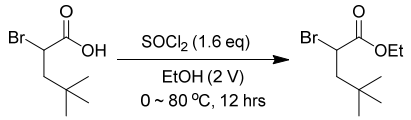
Preparación de 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo

Paso 1: ácido 2-bromo-4,4-dimetilpentanoico



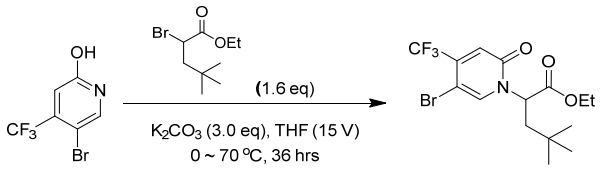
Una solución de ácido 2-amino-4,4-dimetilpentanoico (35,0 g, 241 mmol, 1,00 eq) en HBr (4 M, 284 mL, 40% de pureza, 4,72 eq) se agregó por goteo a $NaNO_2$ (16,6 g, 241 mmol, 1,00 eq) en H_2O (70,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se calentó a 15 °C y se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (20,0 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MTBE (20,0 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar para dar ácido 2-bromo-4,4-dimetilpentanoico (31,0 g) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. 1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4,28-4,32 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 0,95 (s, 9 H).

Paso 2: 2-bromo-4,4-dimetilpentanoato de etilo



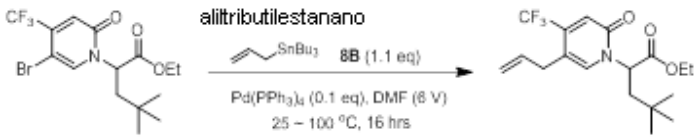
A una solución de ácido 2-bromo-4,4-dimetilpentanoico (31,0 g, 148 mmol, 1,00 eq) en EtOH (62 mL) se agregó $SOCl_2$ (28,2 g, 237 mmol, 17,2 mL, 1,60 eq) a 0 °C. La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en MTBE (60 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío para dar 2-bromo-4,4-dimetilpentanoato de etilo (29,0 g, crudo) como un aceite amarillo. 1H RMN: 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4,20-4,30 (m, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,29-1,32(m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Paso 3: 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



A una solución de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (22,0 g, 90,9 mmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (37,7 g, 273mmol, 3,00 eq) en THF (330 mL) se agregó 2-bromo-4,4-dimetilpentanoato de etilo (28,0 g, 118 mmol, 1,30 eq) a 0 °C. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 14 h. La reacción se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con MTBE (400 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1) para dar 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (23,0 g, 57,8 mmol, 63,5% de rendimiento) como un aceite amarillo.

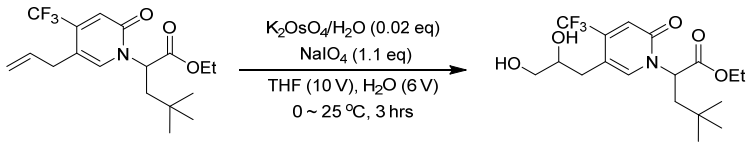
Paso 4: 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



A una mezcla de 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (23,0 g, 57,8 mmol, 1,00 eq) y aliltributilestanano (21,0 g, 63,5 mmol, 19,5 mL, 1,10 eq) en DMF (132 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (3,34 g, 2,89 mmol, 0,05 eq) en una porción a 20 °C. La reacción se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 100 °C durante 4 h bajo N_2. La reacción se disolvió en agua (100 mL) y KF (23,0 g), se extrajo con MTBE (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se

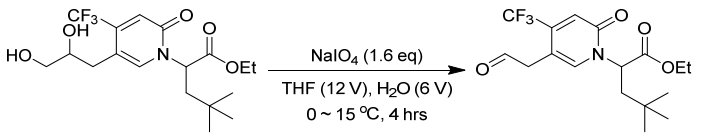
filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de etilo=3 : 1) para dar 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (15,0 g, 41,74 mmol, 72,3% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 5: 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



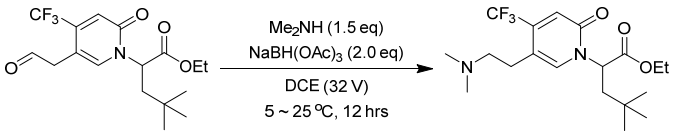
A una solución de 2-(5-alil-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (15,0 g, 49,1 mmol, 1,00 eq) en H_2O (15,0 mL) y THF (150 mL) se agregó $K_2OsO_4{,}2H_2O$ (362 mg, 982. umol, 0,02 eq) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 15 min. Luego se agregó una solución de $NaIO_4$ (11,6 g, 54,0 mmol, 2,99 mL, 1,10 eq) en H_2O (15,0 mL) por goteo a 0 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se detuvo con una solución saturada de Na_2SO_3, se extrajo con EtOAc (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (16,9 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

Paso 6: 4,4-dimetil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo



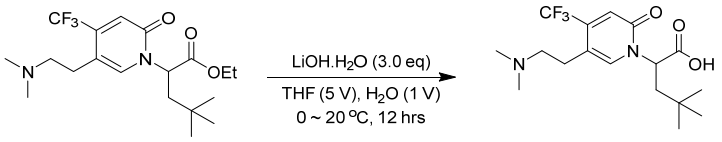
A una solución de 2-(5-(2,3-dihidroxipropil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (16,9 g, 43,0 mmol, 1,00 eq) en THF (200 mL) se agregó una solución de $NaIO_4$ (14,7 g, 68,7 mmol, 3,81 mL, 1,60 eq) en H_2O (100 mL) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se detuvo con una solución saturada de Na_2SO_3 y se extrajo con EtOAc (300 mL). La fase orgánica se lavó con solución HCl 1 N y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró. Se agregó AcOH al material filtrado y la concentración bajo presión reducida dio 4,4-dimetil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (16,8 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

Paso 7: 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



A una solución de 4,4-dimetil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (8,40 g, 23,3 mmol, 1,00 eq) en DCE (268 mL) se agregó Me_2NH (2,84 g, 34,9 mmol, 1,50 eq) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 15 min, luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (9,85 g, 46,5 mmol, 2,00 eq) en porciones a 5 °C, y la solución se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (7,30 g, crudo) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

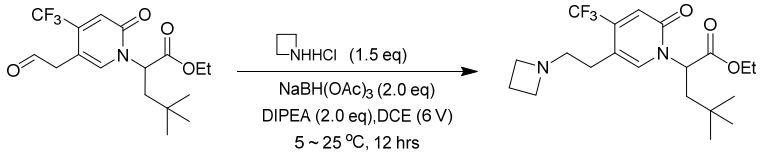
Paso 8: ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (7,30 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) en THF (36,5 mL) y H_2O (7,30 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (1,57 g, 37,4 mmol, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso 1N y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; fase móvil: [agua (0,1% de TFA)-ACN]; B%: 10%-35%, 20 min). La liofilización dio ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico (0,51 g, 511 umol, 2,74% de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,89 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,45-5,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 0,78 (s, 9H)

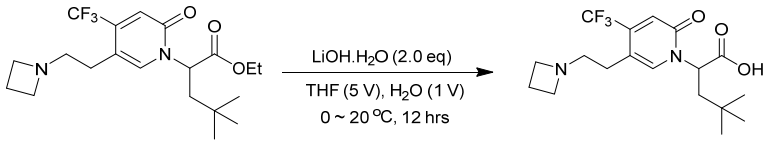
Preparación de 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoato de etilo

Paso 1: 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



A una solución de 4,4-dimetil-2-(2-oxo-5-(2-oxoetil)-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoato de etilo (8,40 g, 23,3 mmol, 1,00 eq) en DCE (268 mL) se agregó clorhidrato de azetidina (3,26 g, 34,9 mmol, 1,50 eq) y DIPEA (6,01 g, 46,5 mmol, 8,10 mL, 2,00 eq) a 25 °C. La solución se agitó durante 15 min, luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (9,85 g, 46,5 mmol, 2,00 eq) en porciones a 5 °C, y la solución se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (10,9 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

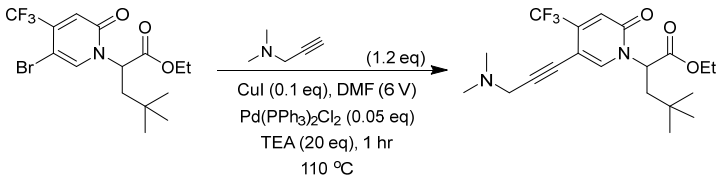
Paso 2: ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico



A una solución de 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (10,9 g, 27,0 mmol, 1,00 eq) en THF (54,5 mL) y H_2O (10,9 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (2,27 g, 54,2 mmol, 2,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso 1N y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; fase móvil: [agua (0,1% de TFA)-ACN]; B%: 10%-35%, 23 min). La liofilización dio ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico (0,32 g, 857 umol, 3,16% de rendimiento) como un sólido blanco ^1H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,85 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,97-2,54 (m, 4H), 0,77 (s, 9H).

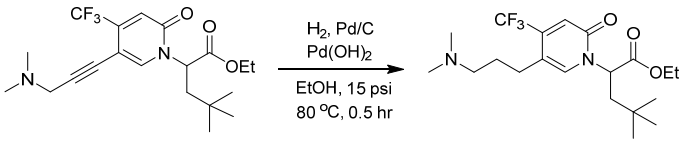
Preparación de ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico

Paso 1: 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



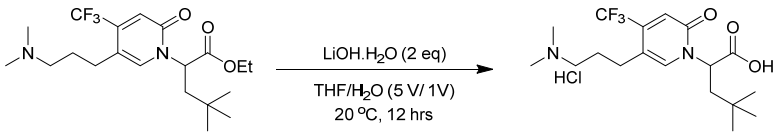
Se agregó 2-(5-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (1,00 g, 2,51 mmol, 1,00 eq), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (251 mg, 3,01 mmol, 320 uL, 1,20 eq), TEA (5,08 g, 50,2 mmol, 6,99 mL, 20,0 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88,1 mg, 126 umol, 0,05 eq) y CuI (47,8 mg, 251 umol, 0,10 eq) a un tubo de microondas en DMF (6 mL). El tubo sellado se calentó bajo condiciones de microondas a 110 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con MTBE (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de etilo= 5 :1) para dar 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (0,52 g, 1,3 mmol, 52,5% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo



A una solución de 2-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (3,70 g, 9,24 mmol, 1,00 eq) en EtOH (170 mL) se agregó Pd/C (1,10 g) y $Pd(OH)_2$ (1,10 g). La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 80 °C durante 0,5 h· La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo que se usó sin purificación adicional.

Paso 3: ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico



A una solución de 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (3,70 g, 9,15 mmol, 1,00 eq) en THF (18,5 mL) y H_2O (3,70 mL) se agregó $LiOH.H_2O$ (768 mg, 18,3 mmol, 2,00 eq) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con HCl acuoso 1N y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 um); fase móvil: [agua(0,05% de HCl)-ACN]; B%: 5%-35%, 20 min) para dar ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico (2,2 g, 5,33 mmol, 58,25% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN: 400 MHz D_2O δ: 7,83 (s, 1H), 7,00 (s,1H), 5,50-5,52 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 3H), 0,82 (s, 9H).

Ejemplo 3: Síntesis de compuestos de ejemplo de la invención

Métodos de HPLC preparativa

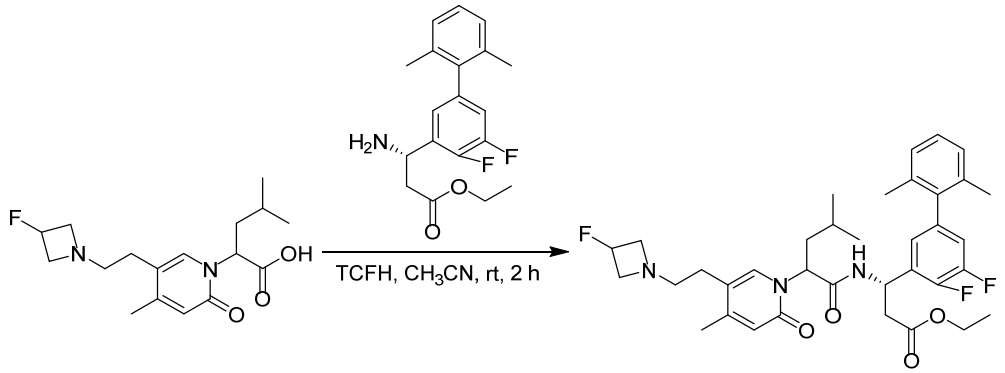
Las muestras crudas se disolvieron en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa usando un instrumento Gilson 215, longitud de onda de detección 214 nm:

HPLC preparativa A: columna: Xtimate C18, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A agua (10 mM de carbonato ácido de amonio), B CH_3CN; gradiente de elución según el texto; velocidad de flujo: 30 mL/min.

HPLC preparativa B: columna: Xtimate C18, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A agua (0,1% ácido fórmico), B CH_3CN; gradiente de elución según el texto; velocidad de flujo: 30 mL/min.

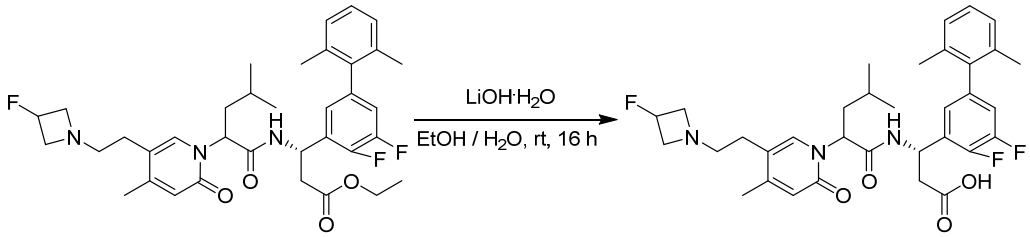
3-1. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos D-P1 y D-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (84 mg, 0,26 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (173 mg, 0,52 mmol), TCFH (94 mg, 0,34 mmol), y NMI (0,30 mL, 3,76 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de EtOAc, se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua/0,01% de TFA, B: MeOH, 0~64%) para dar (3*S*)- 3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido blanco (131 mg). Rendimiento 79% (ESI 640,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (131 mg, 0,20 mmol) con LiOH monohidrato (72 mg, 1,71 mmol) en EtOH (12,5 mL) y H_2O (0,25 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl concentrado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **D-P1** (23 mg) y **D-P2** (23 mg) como sólidos blancos.

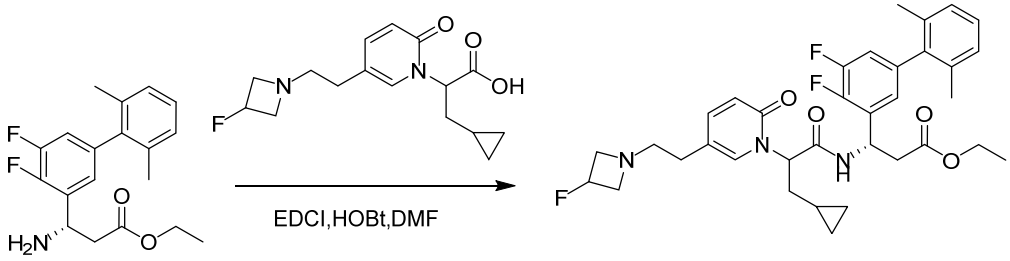
D-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 2H),

5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

D-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$,1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 - 5,54 (m, 2H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

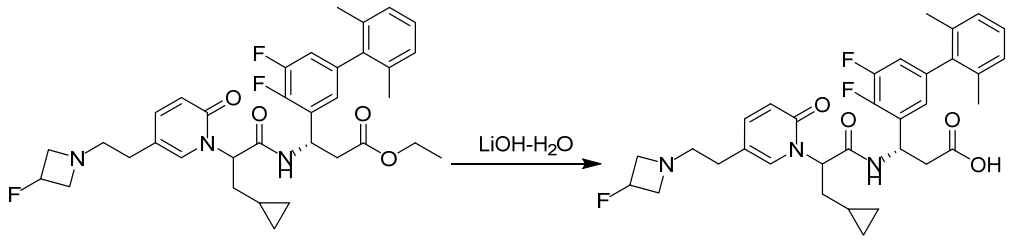
3-2. Preparación de ácido (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos E-P1 y E-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,27 mmol), ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoico (125 mg, 0,40 mmol), HOBT (73 mg, 0,54 mmol), EDCI (104 mg, 0,54 mmol) y TEA (120 mg, 0,81 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (60 mg). Rendimiento 35% (ESI 624,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



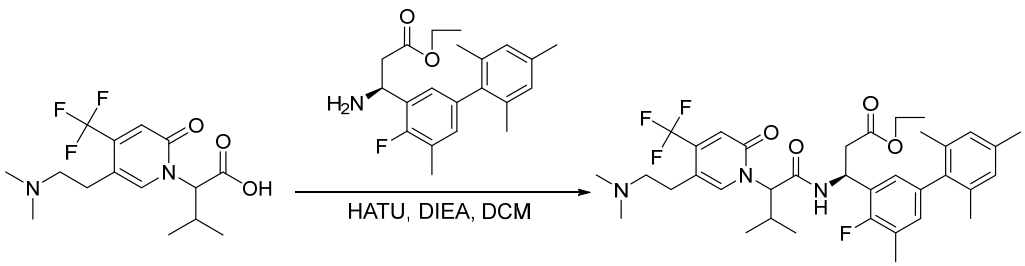
Se trató (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (50 mg, 0,08 mmol) con LiOH-H_2O (13 mg, 0,32 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **E-P1** (1 mg) y **E-P2** (1 mg) como sólidos blancos.

E-P1 ESI 596,2$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 3H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,71 - 6,70 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,97 - 2,96 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,79 (s, 3H), 0,55 (s, 1H), 0,35 - 0,34 (m, 2H), 0,07 - 0,00 (m, 2H).

E-P2 ESI 596,2$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 – 6,84 (m, 5H), 6,50 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,57– 5,44 (m, 2H), 5,19– 5,07 (m, 1H), 3,95 – 3,59 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 4H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 8H), 0,52 – 0,47 (m, 1H), 0,25 - 0,23 (m, 2H), 0,01 - 0,05 (m, 2H).

3-3. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos F-P1 y F-P2)

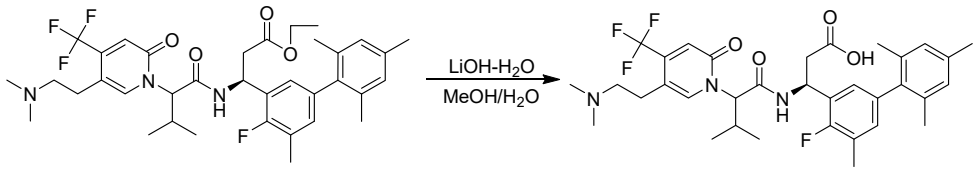
Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico (150 mg, 0,45 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (154 mg, 0,45 mmol), HATU (205 mg, 0,54 mmol) y DIEA (175 mg, 1,35

mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite marrón (100 mg). Rendimiento 33% (ESI 660,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



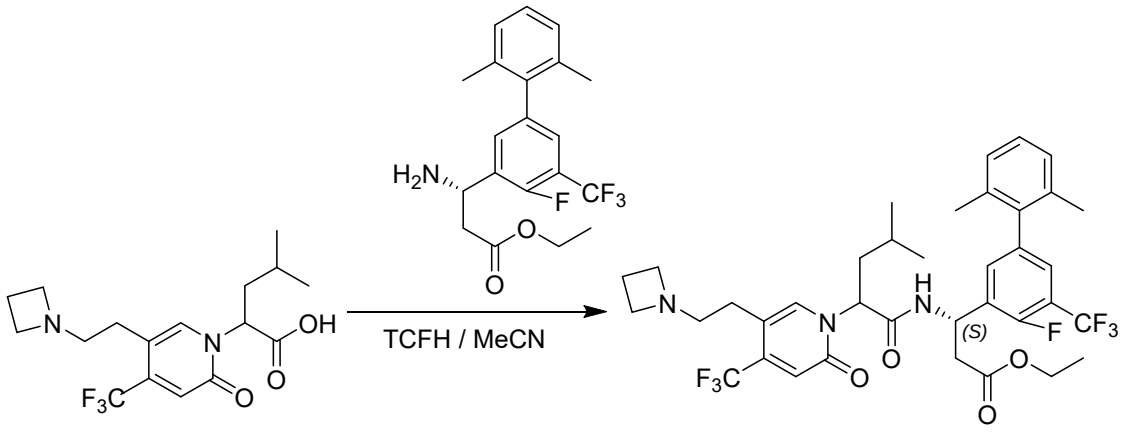
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,75 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **F-P1** (30,0 mg) y **F-P2** (32,0 mg) como sólidos blancos.

F-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,85 (m, 4H), 2,80 – 2,63 (m, 8H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

F-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,11 – 7,95 (m, 1H), 7,02 – 6,83 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,27 – 2,90 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,66 – 2,36 (m, 3H), 2,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,82 - 0,66 (m, 3H).

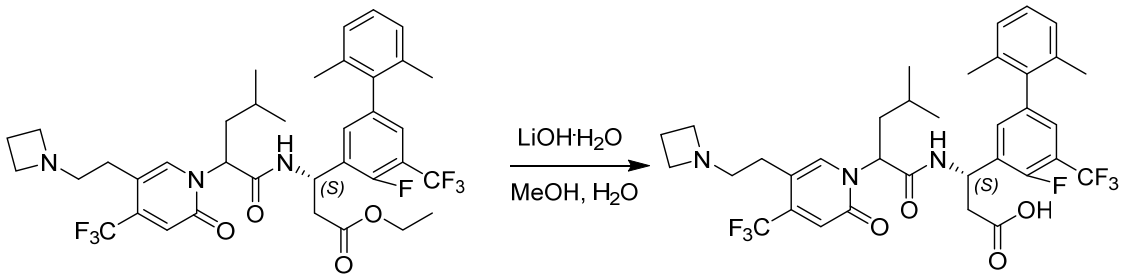
3-4. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos G-P1 y G-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,42 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (161 mg, 0,42 mmol), TCFH (235 mg, 0,84 mmol), y NMI (138 mg, 1,68 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (155 mg). Rendimiento 51% (ESI 726,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



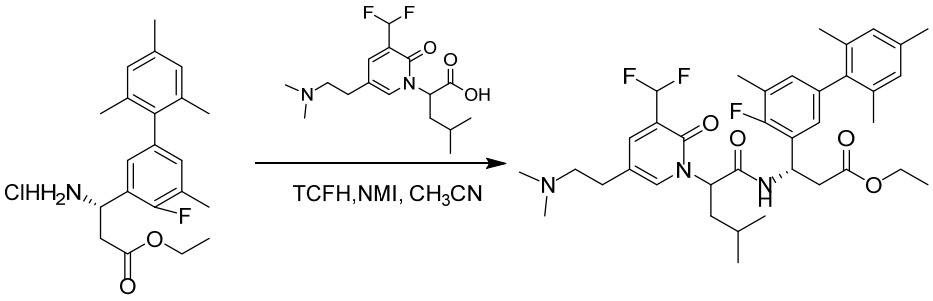
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (155 mg, 0,21 mmol) con LiOH monohidrato (35 mg, 0,84 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-65%) para dar los productos diastereoméricos **G-P1** (37,8 mg) y **G-P2** (49,6 mg) como sólidos blancos.

G-P1 ESI 698,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,71 – 5,54 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,41 (m, 1H), 1,13 – 0,79 (m, 6H).

G-P2 ESI 698,2 (M+H)+. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,813 – 5,80 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 7H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,42 - 1,37 (m, 1H), 0,95 - 0,83 (m, 6H).

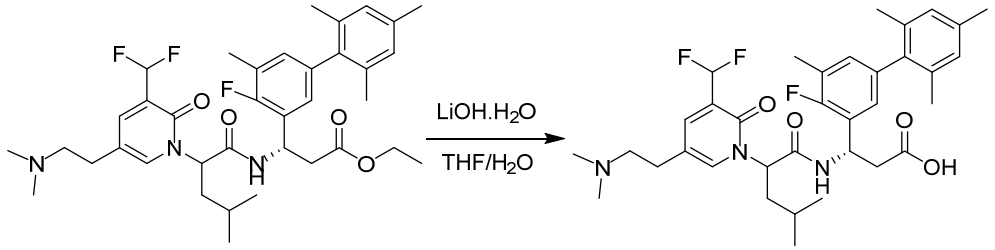
3-5. Preparación de ácido ((3*S*)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos H-P1 y H-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,35 mmol), ácido 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (138 mg, 0,42 mmol), TCFH (147 mg, 0,52 mmol) y NMI (86 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4:1) para dar (3*S*)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido marrón (150 mg). Rendimiento 65,2% (ESI 656,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



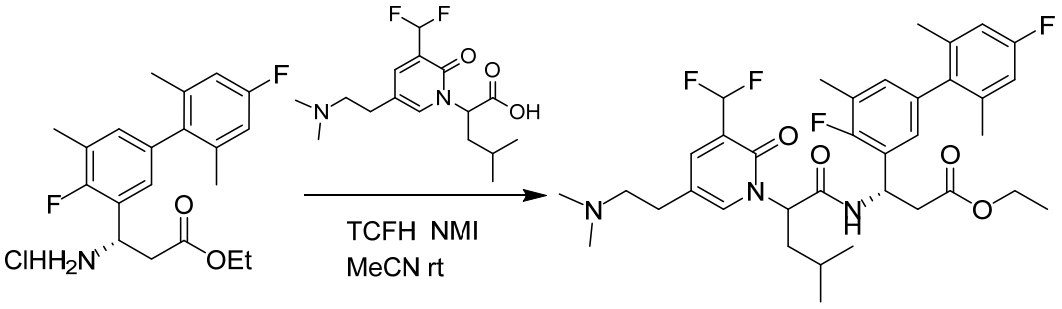
Se trató (3*S*)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,23 mmol) con LiOH-H_2O (95,5mg, 2,3 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **H-P1** (24,0 mg) y **H-P2** (33,0 mg) como sólidos blancos.

H-P1 ESI 628,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 6,42 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 6H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 6H).

H-P2 ESI 628,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 2H), 6,79 - 6,71 (m, 4H), 6,49 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 5,50 - 5,45 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,33 - 1,30 (m, 1H), 0,80 - 0,77 (m, 6H).

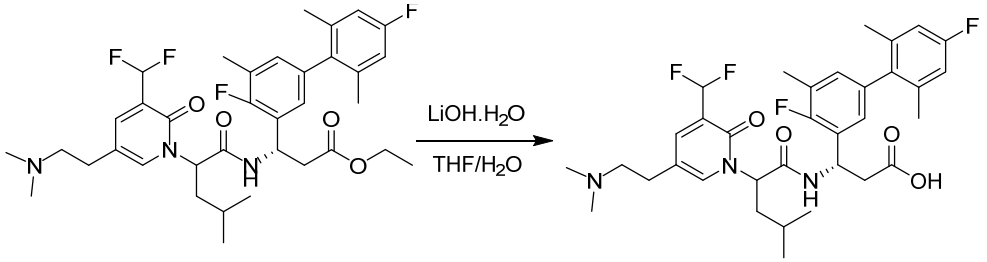
3-6. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos I-P1 y I-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,36 mmol), TCFH (120 mg, 0,54 mmol), y NMI (75 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido marrón (150 mg). Rendimiento 63,2% (ESI 660,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



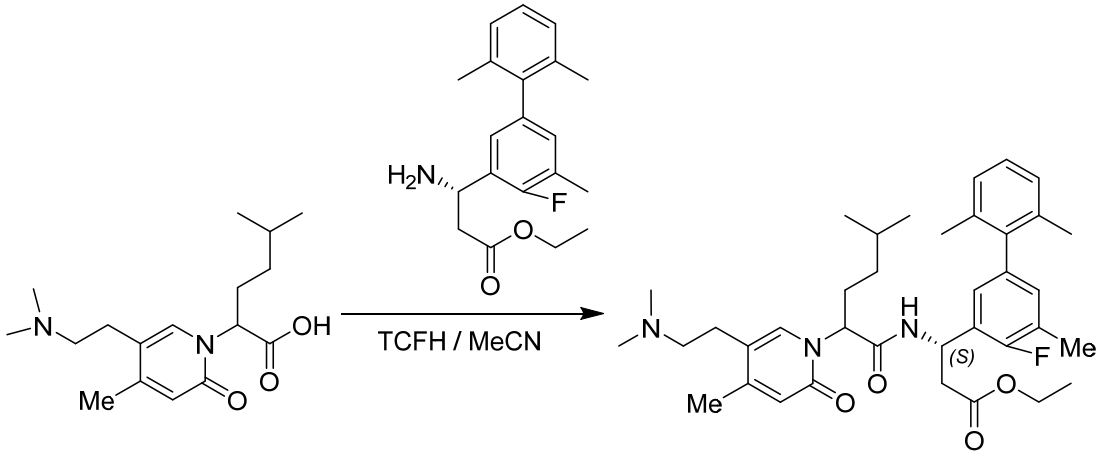
Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-(difluorometil)-5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,23 mmol) con LiOH monohidrato (100 mg, 2,3 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (0,8 mL) a 36°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **I-P1** (20 mg) y **I-P2** (22 mg) como sólidos blancos.

I-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,44 (m, 1H), 5,33 - 5,30 (m, 1H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,59 - 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 1H), 0,85 - 0,75 (m, 6H).

I-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 4H), 6,65 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 5,63 – 5,57 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 6H).

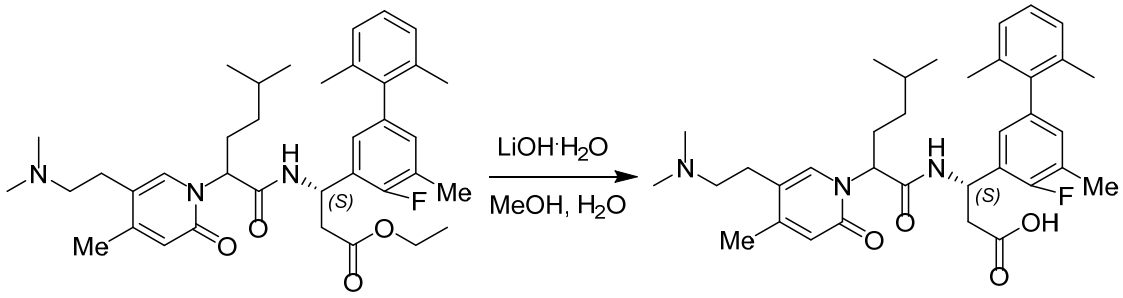
3-7. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos J-P1 y J-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanoico (150 mg, 0,49 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (161 mg, 0,49 mmol), TCFH (274 mg, 0,98 mmol), y NMI (201 mg, 2,45 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (170 mg). Rendimiento 56% (ESI 620,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,27 mmol) con LiOH

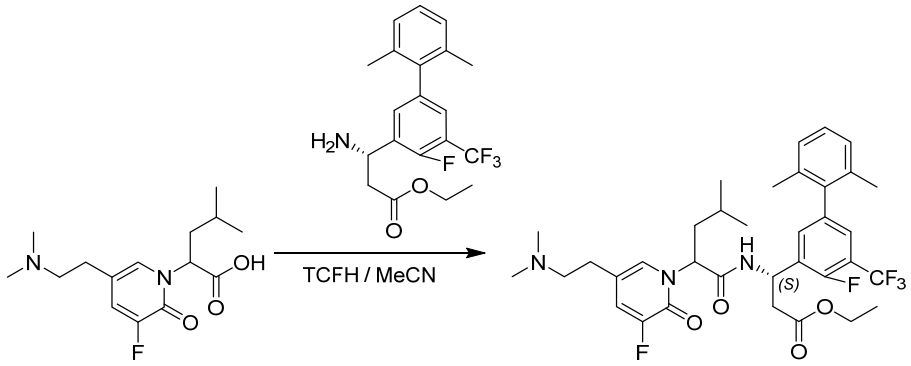
monohidrato (57 mg, 1,35 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **J-P1** (50 mg) y **J-P2** (60,4 mg) como sólidos blancos.

J-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,49 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,26 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 6H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 15,5 Hz, 6H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 16,6 Hz, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,14 (m, 1H), 1,09 – 1,04 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 6H).

J-P2 ESI 592,3 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,67 - 5,64 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 17,8 Hz, 6H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 6H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

3-8. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos K-P1 y K-P2)

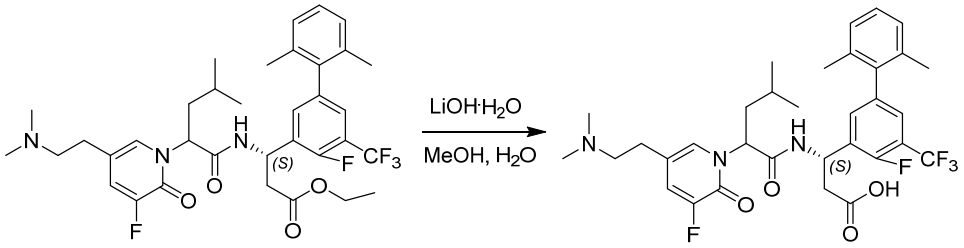
Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (130 mg, 0,44 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (169 mg, 0,44 mmol), TCFH (246 mg, 0,88 mmol), y NMI (144 mg, 1,76 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-

3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 51% (ESI 664,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



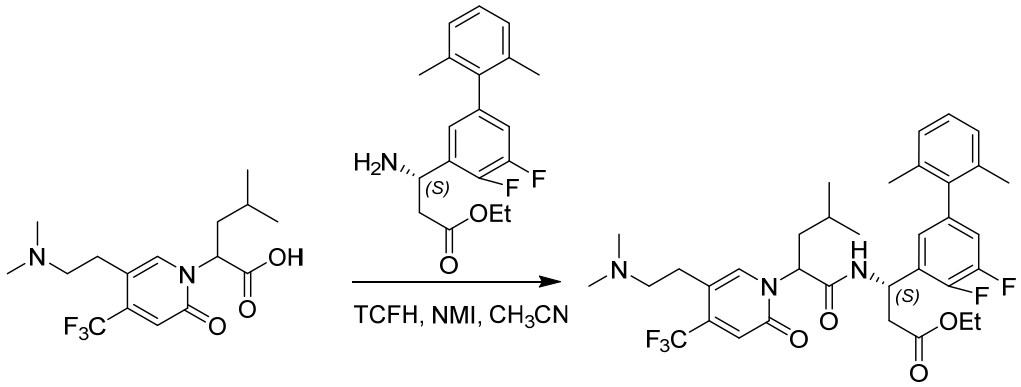
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,23 mmol) con LiOH monohidrato (39 mg, 0,92 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a 36°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **K-P1** (41 mg) y **K-P2** (46,8 mg) como sólidos blancos.

K-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,65 - 5,61 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,64 (m, 7H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 5H), 1,94 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 0,96 - 0,91(m, 6H).

K-P2 ESI 636,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 5,55 – 5,49 (m, 2H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 7H), 2,52 – 2,48 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 7H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 1H), 0,81 - 0,78 (m, 6H).

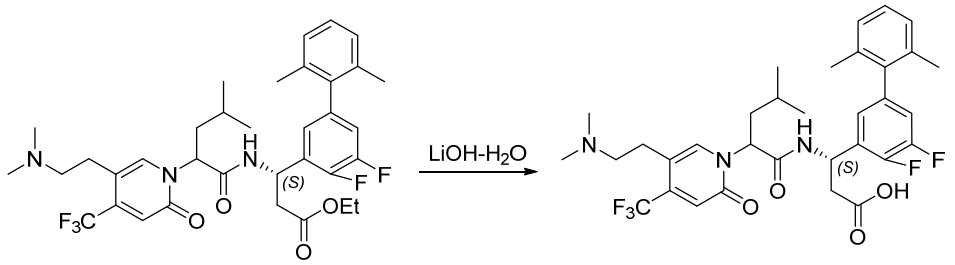
3-9. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos L-P1 y L-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,29 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (96 mg, 0,29 mmol), TCFH (100 mg, 0,34 mmol) y NMI (96,0 mg, 1,14 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (131 mg). Rendimiento 68,1% (ESI 664,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (131,0 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (100,0 mg, 2,38 mmol) en THF (2 mL) y agua (0,5 mL) a 30°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **L-P1** (11,1 mg) y **L-P2** (19,0 mg) como sólidos blancos.

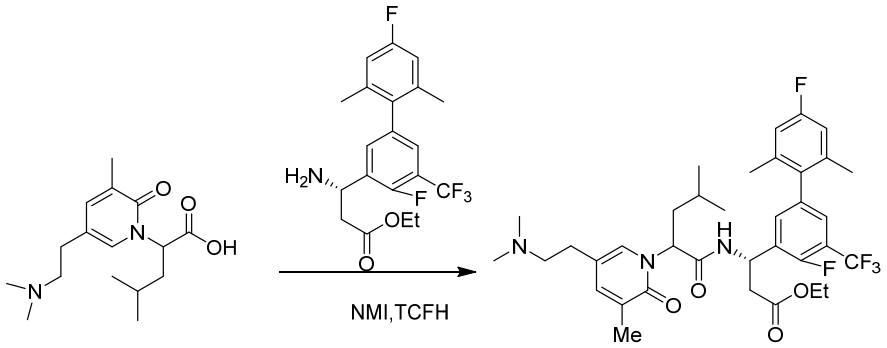
L-P1 ESI 636,1 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,84– 2,81 (m, 2H), 2,65 (s,

6H), 2,62 – 2,60 (m, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,86 – 0,81 (m, 6H).

L-P2 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 6,90 – 6,80 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 – 3,08(m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,58 – 2,38 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 7H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,33 - 1,24 (m, 1H), 0,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

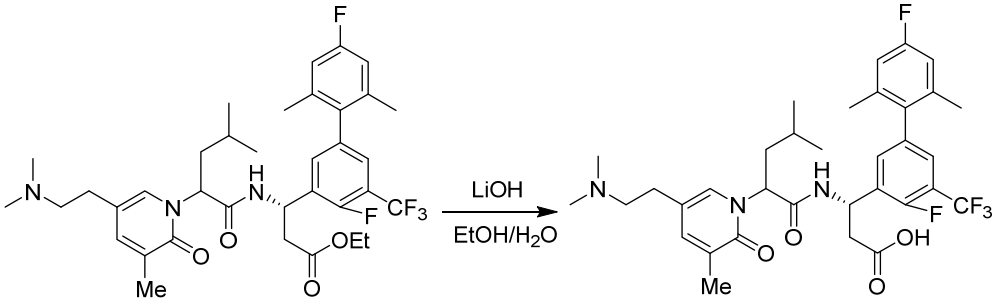
3-10. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos M-P1 y M-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (160 mg, 0,54 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (260 mg, 0,64 mmol), TCFH (226 mg, 0,81 mmol), NMI (221,4 mg, 2,7 mmol) y CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (180 mg). Rendimiento 50% (ESI 678,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



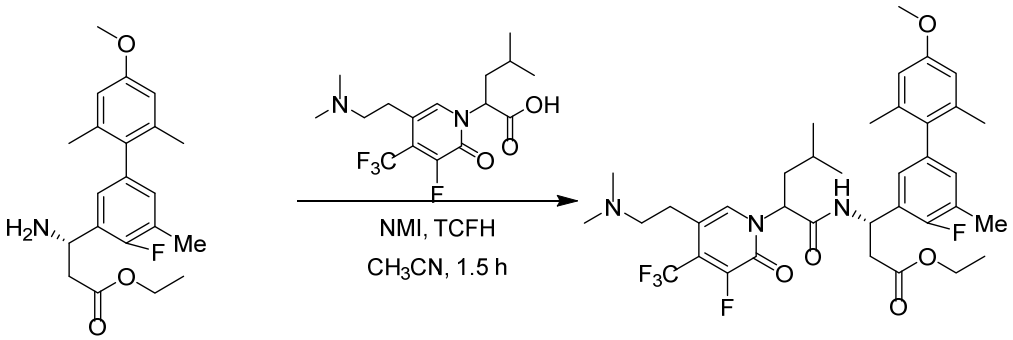
Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (180 mg, 0,26 mmol) con LiOH-H_2O (39 mg, 0,92 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **M-P1** (50 mg) y **M-P2** (53,0 mg) como sólidos blancos.

M-P1 ESI 650,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,47 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 9H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

M-P2 ESI 650,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 5,65 – 5,54 (m, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 8H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 11H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 0,94 - 0,88 (m, 6H).

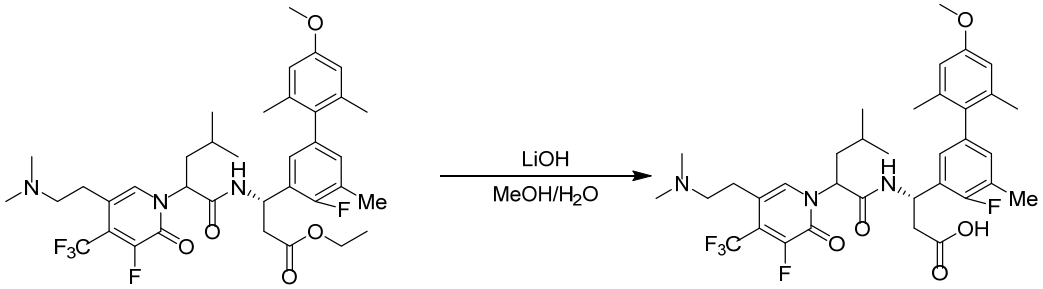
3-11. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos P-P1 y P-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (220 mg, 0,60 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,55 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol), y NMI (177 mg, 2,18 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (214 mg) como sólidos blancos. Rendimiento 56% (ESI 708,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (214 mg, 0,30 mmol) con LiOH-H_2O (52 mg, 1,24 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **P-P1** (39,8 mg) y **P-P2** (48,6 mg) como sólidos blancos.

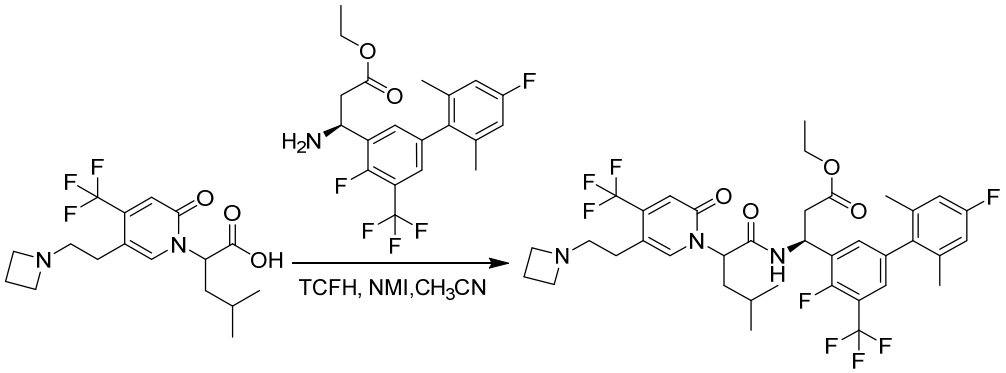
P-P1 ESI 680,4$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,88 – 6,85(m, 2H), 6,64 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,65 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,17 – 2,92 (m, 4H), 2,82 – 2,69 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 1,51 – 1,41(m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

P-P2 ESI 680,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 5,73 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 2,95

(m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,52 - 2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 7H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 6H).

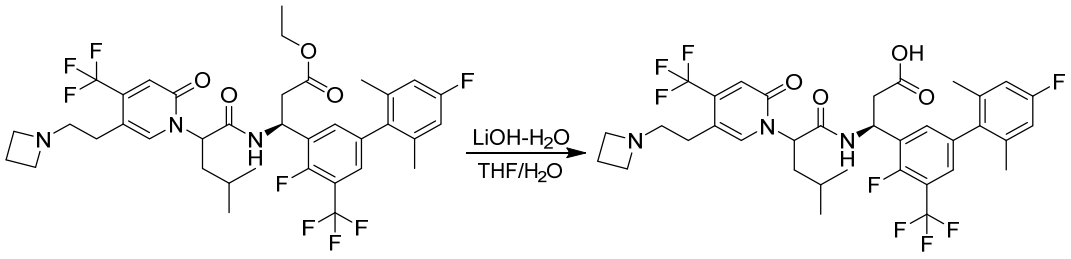
3-12. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos R-P1 y R-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,28 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (112 mg, 0,28 mmol), NMI (69 mg, 0,84 mmol) y TCFH (95 mg, 0,34 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (MeOH/DCM 7%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (180 mg). Rendimiento 87% (ESI 744,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



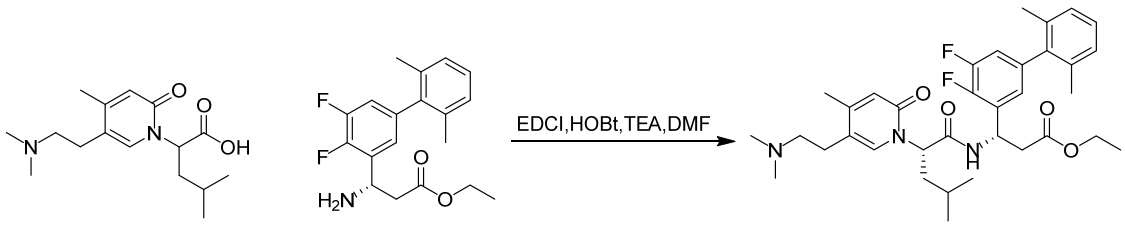
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,24 mmol) con LiOH-H_2O (50 mg, 1,20 mmol) en THF (3 mL), MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **R-P1** (65,0 mg) y **R-P2** (35,0 mg) como sólidos blancos.

R-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,36 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 4H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

R-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,82 – 5,78 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 2H), 2,69 - 2,42 (m, 4H), 2,03 - 1,92 (m, 7H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

3-13. Preparación de ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos S-P1 y S-P2)

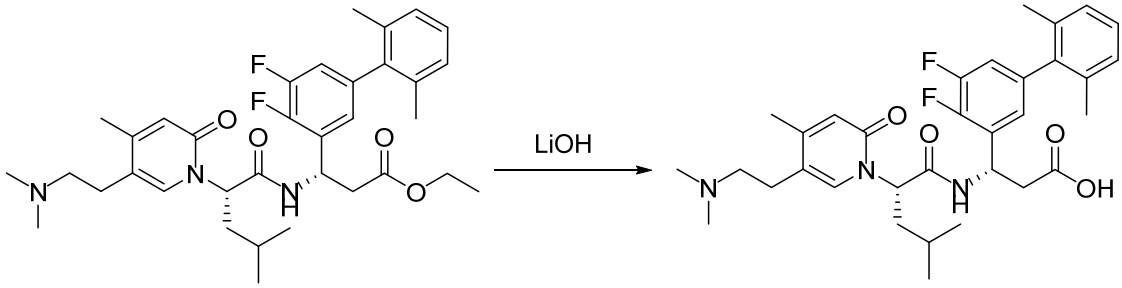
Paso 1: (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (80 mg, 0,27 mmol), (S)-3-amino-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,30 mmol), EDCI (77 mg, 0,41 mmol), TEA (0,2 mL) y HOBt (36mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-

metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (75 mg). Rendimiento 45% (ESI 610,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



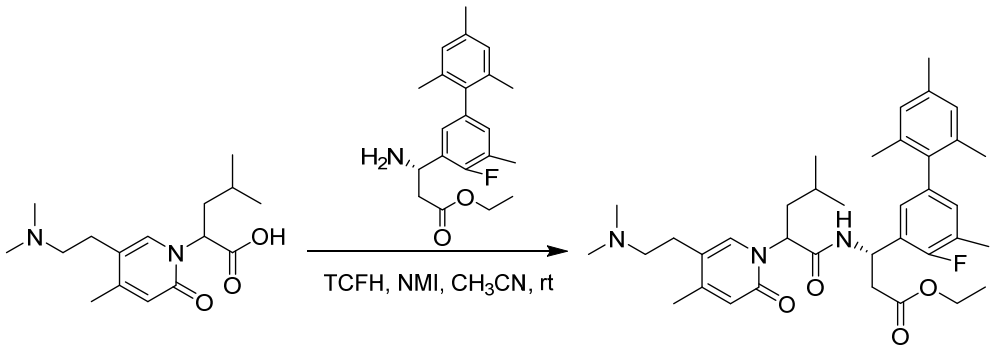
Se trató (S)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (75 mg, 0,12 mmol) con LiOH monohidrato (26 mg, 0,62 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **S-P1** (28 mg) y **S-P2** (38 mg) como sólidos blancos.

S-P1 ESI 582,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 3,33 – 3,13 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 8H), 1,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

S-P2 ESI 582,2 $(M+H)^+$,1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,67 – 5,64 (m, 1H), 5,61 - 5,55 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 8H), 2,63 (dd, *J* = 15,2, 4,2 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,41- 1,37 (m, 1H), 0,90 - 0,88 (m, 6H).

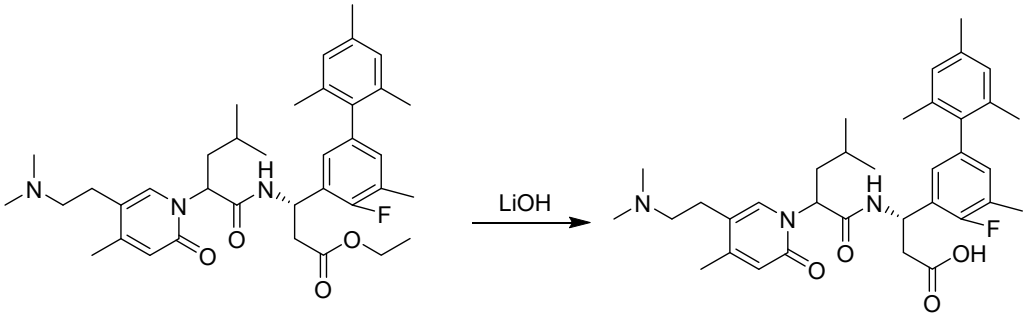
3-14. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos T-P1 y T-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,34 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (117,0 mg, 0,34 mmol), TCFH (190,4 mg, 0,68 mmol), NMI (115,5 mg, 1,36 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite blanco (95,0 mg). Rendimiento 45% (ESI 620,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (95,0 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (25,2 mg, 0,60 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **T-P1** (26,2 mg) y **T-P2** (58,3 mg) como sólidos blancos.

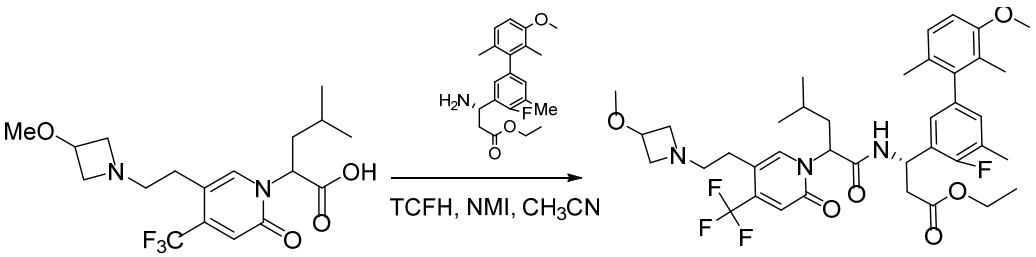
T-P1 ESI 592,3$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,69 – 5,56 (m, 1H), 5,53 – 5,41 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,79 (t,

J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 – 2,51 (m, 8H), 2,36 – 2,17 (m, 9H), 2,06 – 1,88 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 6H).

T-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,69 – 5,50 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 38,2 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 33,5 Hz, 8H), 2,70 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 9H), 2,04 - 1,87 (m, 7H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,47 - 1,26 (m, 1H), 0,99 - 0,78 (m, 6H).

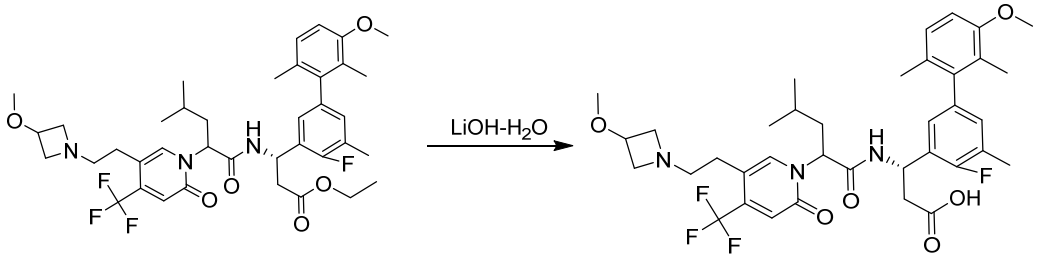
3-15. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos N-P1 y N-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (272 mg, 0,70 mmol, 1,25 *eq)*, (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,56 mmol, 1,00 *eq)*, NMI (0,5 mL) y TCFH (232 mg, 0,83 mmol, 1,50 *eq)* en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (201 mg). Rendimiento 49% (ESI 732,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



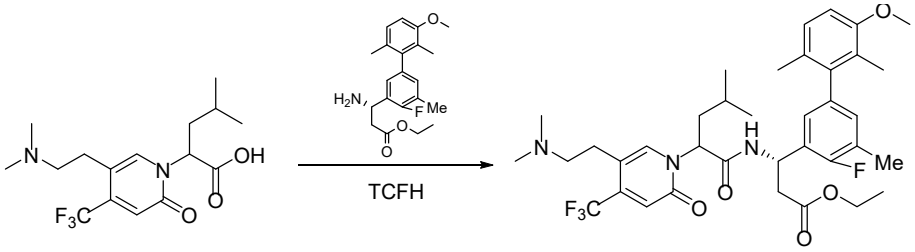
Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (201 mg, 0,27 mmol, 1,00 *eq)* con LiOH-H_2O (44 mg, 1,08 mmol, 4,00 *eq)* en MeOH (10 mL) y H_2O (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **N-P1** (31 mg) y **N-P2** (41 mg) como sólidos blancos.

N-P1 ESI 704,4$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 5H), 5,69 – 5,58 (m, 2H), 4,21 – 4,18 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 4H), 2,29(s, 3H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

N-P2 ESI 704,4 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,80 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

3-16. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos U-P1 y U-P2)

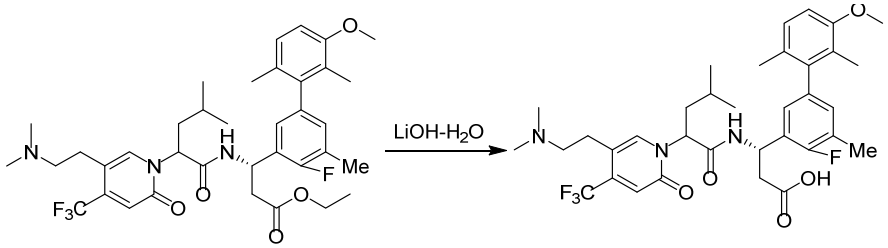
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (232 mg, 0,67 mmol, 1,20 *eq)*, (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-

[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,56 mmol, 1,00 *eq)*, NMI (0,5 mL) y TCFH (233 mg, 0,83 mmol, 1,50 *eq)* en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH3CN 30-60%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (250 mg). Rendimiento 65% (ESI 690,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



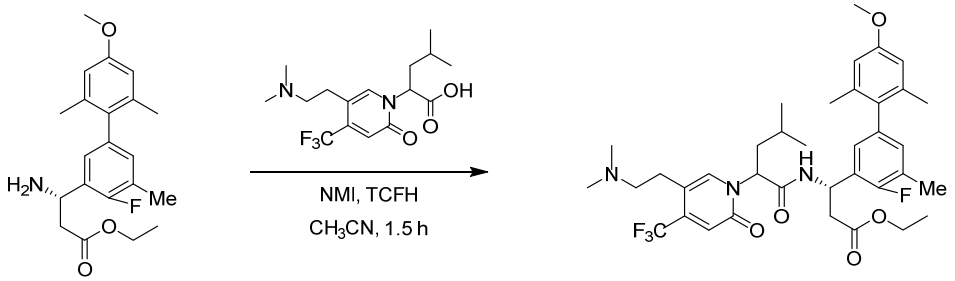
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,32mmol, 1,00 *eq)* con LiOH-H_2O (19 mg, 0,81 mmol, 2,50 *eq)* en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **U-P1** (40,0 mg) y **U-P2** (55,0 mg) como sólidos blancos.

U-P1 ESI 662,3$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90(s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 4H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,74– 2,69 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,96 (m, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

U-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84(s, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 3,01- 2,98 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,67- 2,62 (m, 1H), 2,55- 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 - 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,81 - 1,60 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 0,90 - 0,88 (m, 6H).

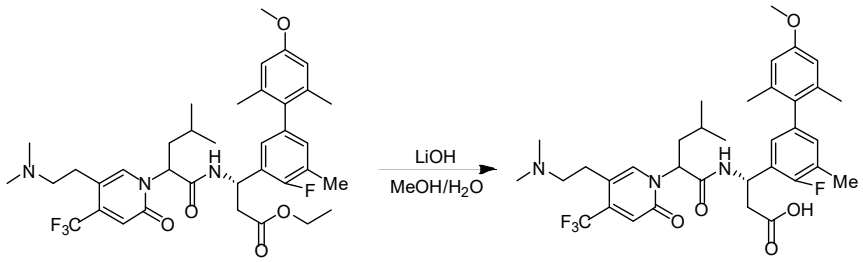
3-17. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos V-P1 y V-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (170 mg, 0,49 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (176 mg, 0,49 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) y TCFH (205,8 mg, 0,74 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (131 mg). Rendimiento 39% (ESI 690,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (131 mg, 0,19 mmol) con $LiOH-H_2O$ (32 mg, 0,76 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2O (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **V-P1** (24 mg) y **V-P2** (15 mg) como sólidos blancos.

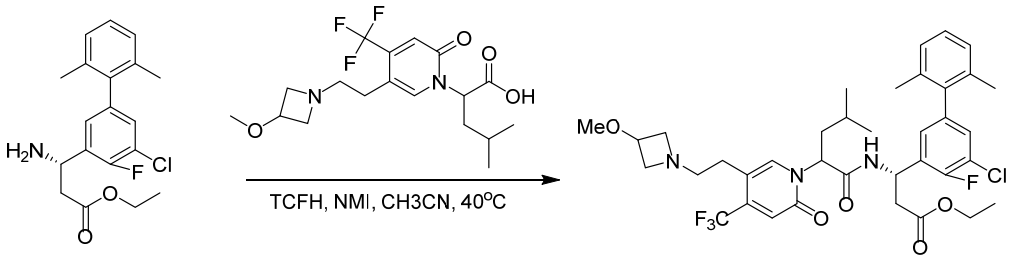
V-P1 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 18,7 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12

– 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,46 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

V-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,01 - 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m,1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 7H), 1,73 - 1,68 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 1H), 0,90 - 0,88 (m, 6H).

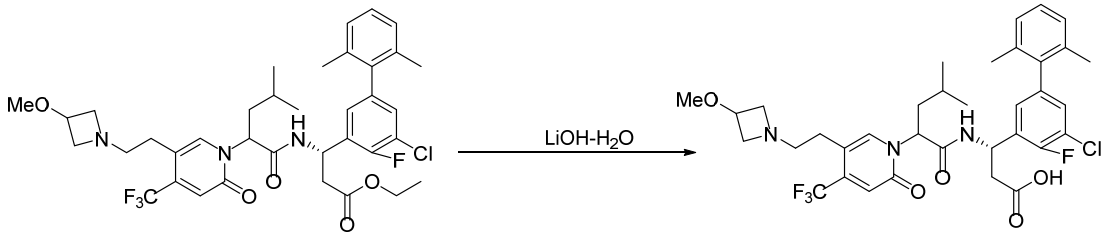
3-18. Preparación de ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos W-P1 y W-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (167 mg, 0,43 mmol), (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,43 mmol), TCFH (182 mg, 0,65 mmol) y NMI (176 mg, 2,15 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 48% (ESI 722,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



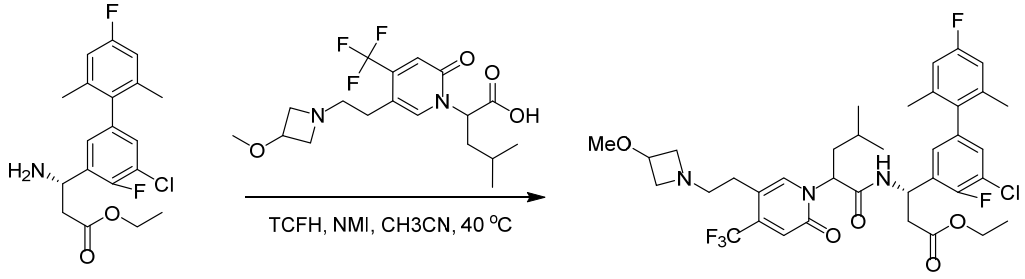
Se trató (3S)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **W-P1** (46 mg) y **W-P2** (57 mg) como sólidos blancos.

W-P1 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,21 – 7,00 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,86 – 2,70 (m, 4H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

W-P2 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,06 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,22 (m, 3H), 3,98 - 3,76 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 5H), 2,99 - 2,74 (m, 2H), 2,70 - 2,49 (m, 2H), 2,08 - 1,89 (m, 7H), 1,77 - 1,62 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

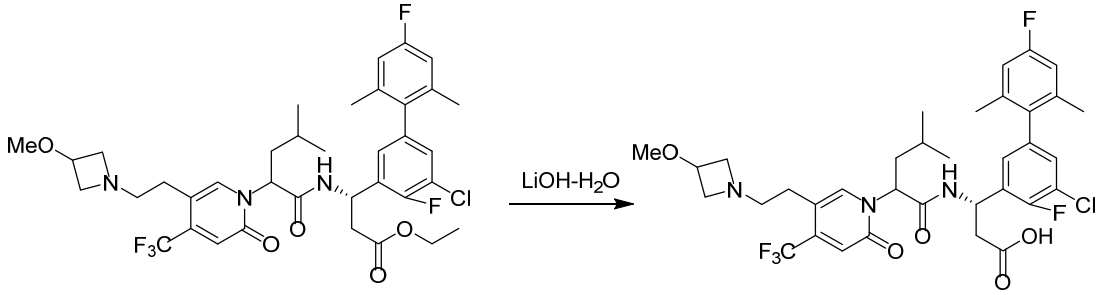
3-19. Preparación de ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos X-P1 y X-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (160 mg, 0,41 mmol), (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,41 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) y NMI (168 mg, 2,05 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 49% (ESI 740,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



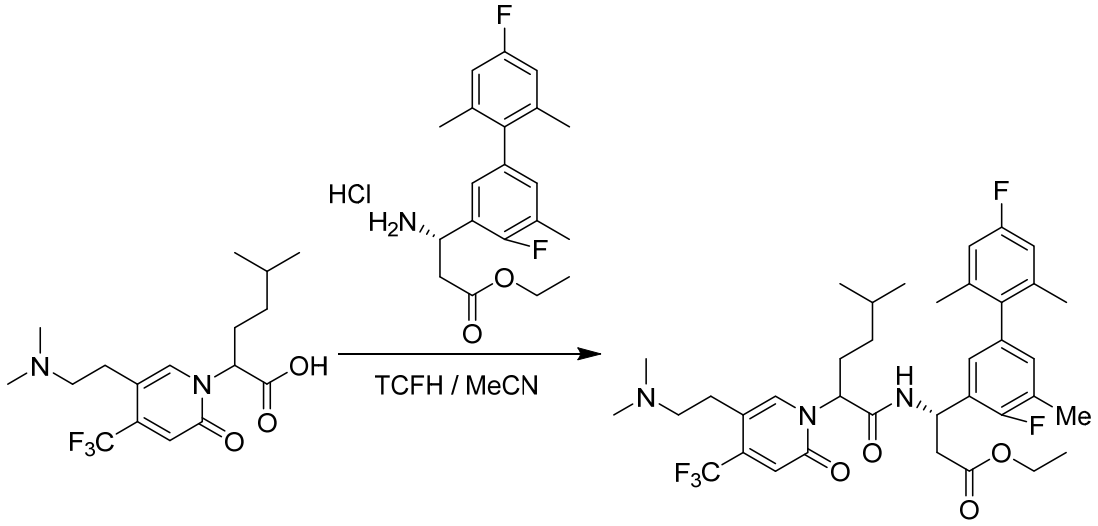
Se trató (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,20 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **X-P1** (35 mg) y **X-P2** (49 mg) como sólidos blancos.

X-P1 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,72 - 5,48 (m, 2H), 4,26 - 4,07 (m, 3H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 5H), 1,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 1,01 - 0,88 (m, 6H).

X-P2 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,00 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,47 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 0,96 - 0,84 (m, 6H).

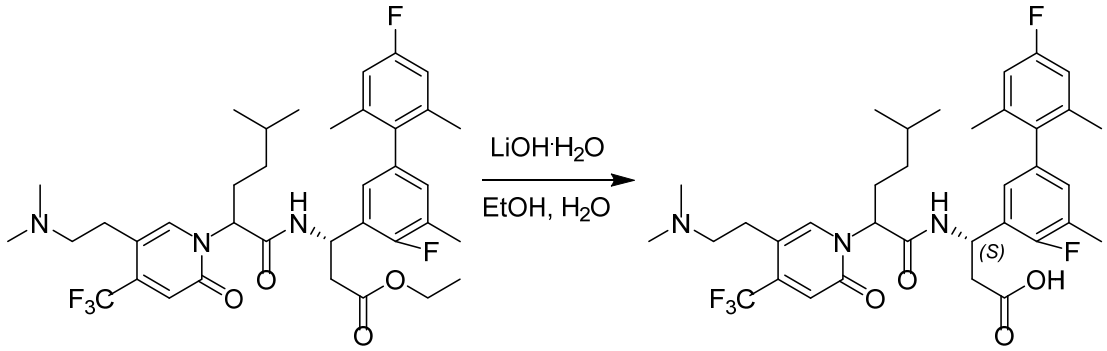
3-20. Preparación de ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)propanoico (compuestos Y-P1 y Y-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanoico (273 mg, 0,75 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo clorhidrato de (164 mg, 0,39 mmol), TCFH (211 mg, 0,75 mmol), y NMI (0,45 mL, 5,70 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) para dar (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoato de etilo como un sólido marrón (262 mg). Rendimiento 97% (ESI 692,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2 ácido (dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoico



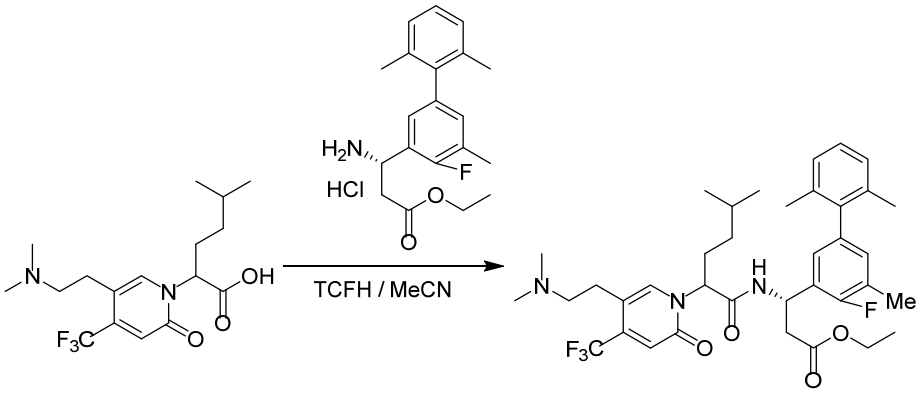
Se trató (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoato de etilo (262 mg, 0,38 mmol) con LiOH monohidrato (80 mg, 1,90 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (0,10 mL) a 36°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **Y-P1** (68 mg) y **Y-P2** (66 mg) como sólidos blancos.

Y-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,87 – 6,85 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,73 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 8H), 2,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H).

Y-P2 ESI 664,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,72 -5,68 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H).

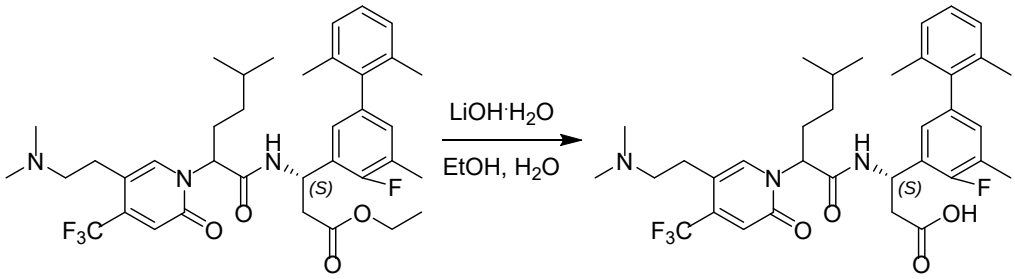
3-21. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos Z-P1 y Z-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanoico (283 mg, 0,78 mmol), clorhidrato de (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,46 mmol), TCFH (248 mg, 0,88 mmol), y NMI (0,21 mL, 2,63 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido marrón (223 mg). Rendimiento 71% (ESI 674,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



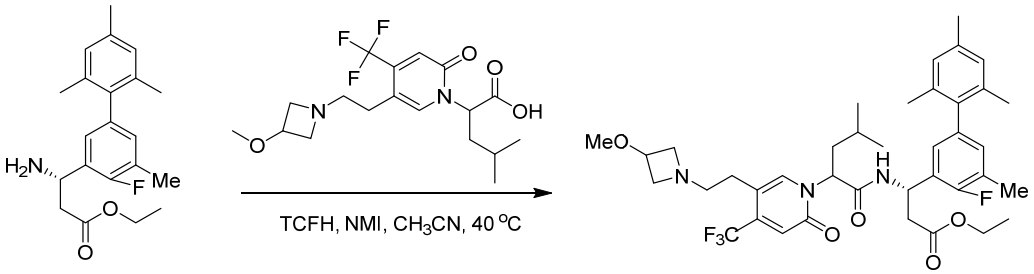
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (223 mg, 0,33 mmol) con LiOH monohidrato (35 mg, 0,82 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (0,08 mL) a 36 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **Z-P1** (60 mg) y **Z-P2** (59 mg) como sólidos blancos.

Z-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,57 - 5,54 (m, 1H), 5,51 - 5,47 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,73 - 2,69 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,27 - 1,18 (m, 1H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H).

Z-P2 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,88 (m, 3H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,16 - 0,99 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

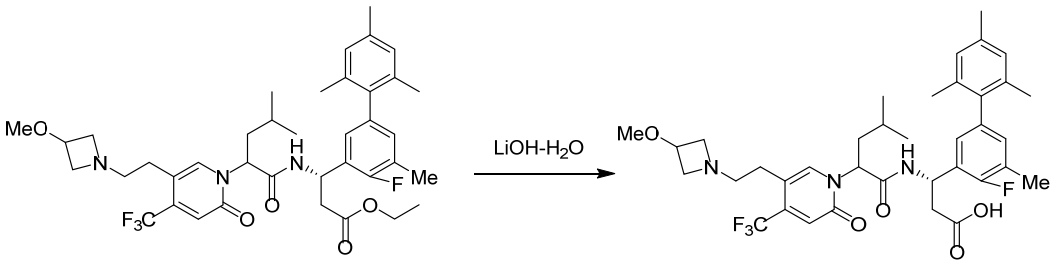
3-22. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AA-P1 y AA-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (168 mg, 0,43 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,43 mmol), TCFH (182 mg, 0,65 mmol) y NMI (177 mg, 2,2 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (160 mg). Rendimiento 51% (ESI 716,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



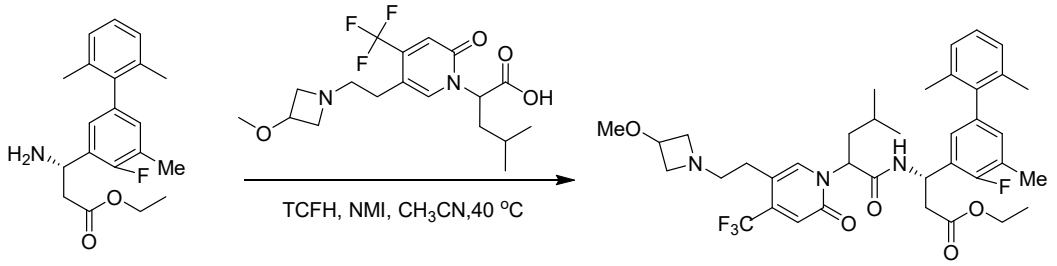
Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (160 mg, 0,22 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AA-P1** (46 mg) y **AA-P2** (61 mg) como sólidos blancos.

AA-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,81 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 4,20 – 4,00 (m, 3H), 3,61 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,87 – 2,66 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,05 – 0,88 (m, 6H).

AA-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 5H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 3H), 3,93 – 3,76 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 5H), 3,04 - 2,76 (m, 2H), 2,70 - 2,45 (m, 2H), 2,38 - 2,21 (m, 6H), 2,07 - 1,88 (m, 7H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 1,03 - 0,83 (m, 6H).

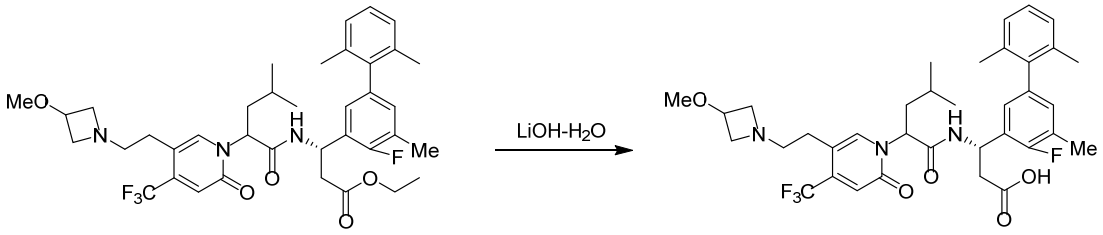
3-23. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AB-P1 y AB-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (180 mg, 0,46 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,46 mmol), TCFH (193 mg, 0,69 mmol) y NMI (188 mg, 2,3 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (140 mg). Rendimiento 43% (ESI 702,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



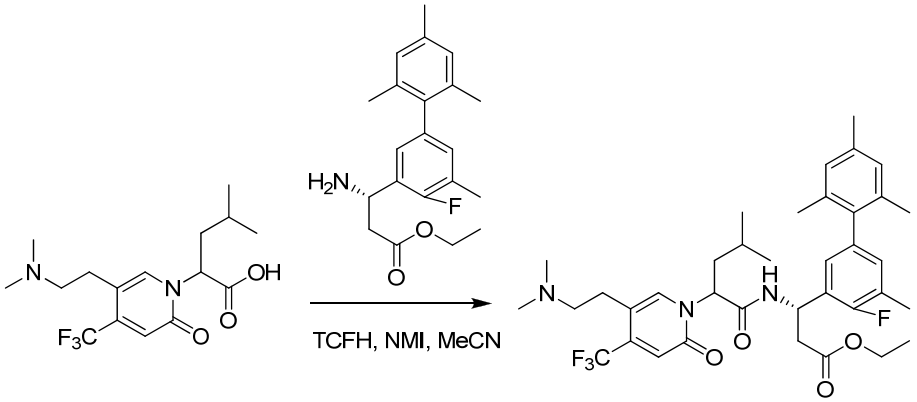
Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (140 mg, 0,20 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AB-P1** (34 mg) y **AB-P2** (46 mg) como sólidos blancos.

AB-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,74 – 5,53 (m, 2H), 4,24 – 4,04 (m, 3H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,52 – 1,34 (m, 1H), 1,14 – 0,86 (m, 6H).

AB-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 3H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 3H), 3,97 – 3,75 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 5H), 3,00 - 2,76 (m, 2H), 2,69 - 2,45 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,09 - 1,92 (m, 7H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,04 - 0,83 (m, 6H).

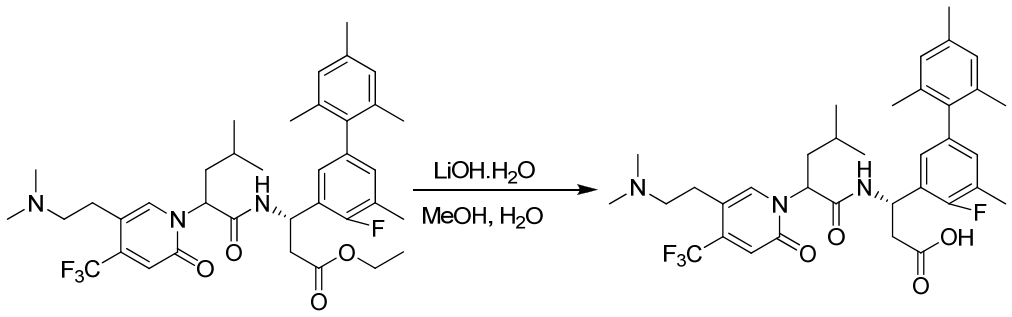
3-24. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos AC-P1 y AC-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (148 mg, 0,361 mg, 1,29 mmol, 3 eq), TCHF (361 mg, 1,29 mmol, 3 eq) y NMI (176 mg, 2,15 mmol, 5,0 eq) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (130 mg). Rendimiento 45% (ESI 674,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



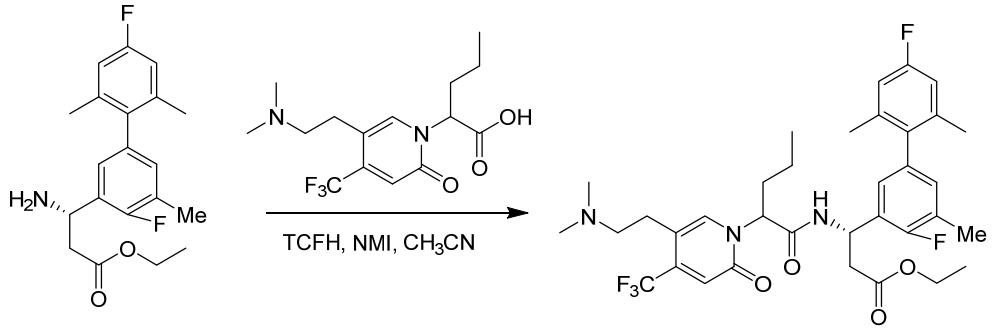
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq) con LiOH-H_2O (40 mg, 0,95 mmol, 5,0 eq) en MeOH (4 mL) y agua (1 mL) a 28 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AC-P1** (42 mg) y **AC-P2** (34 mg) como sólidos blancos.

AC-P1 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 8H), 2,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 6H).

AC-P2 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 5H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,01-1,96 (m, 7H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 6H).

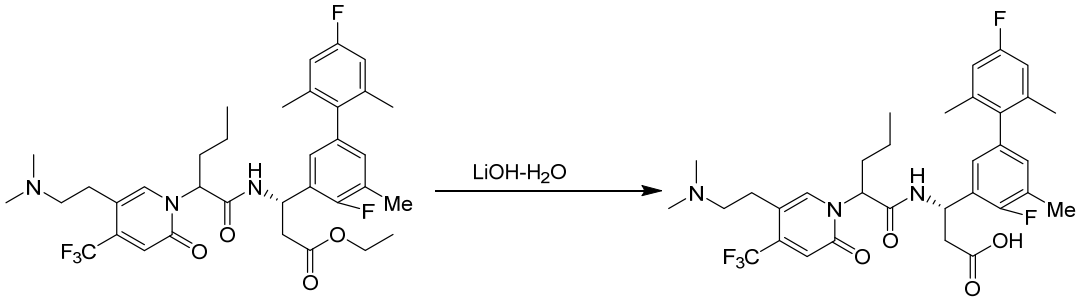
3-25. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico (compuestos AD-P1 y AD-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (174 mg, 0,52 mmol), TCFH (180 mg, 0,64 mmol) y NMI (70 mg, 0,86 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (200 mg). Rendimiento 70% (ESI 664,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo (200 mg, 0,3 mmol) con $LiOH-H_2O$ (37 mg, 0,9 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AD-P1** (57 mg) y **AD-P2** (51 mg) como sólidos blancos.

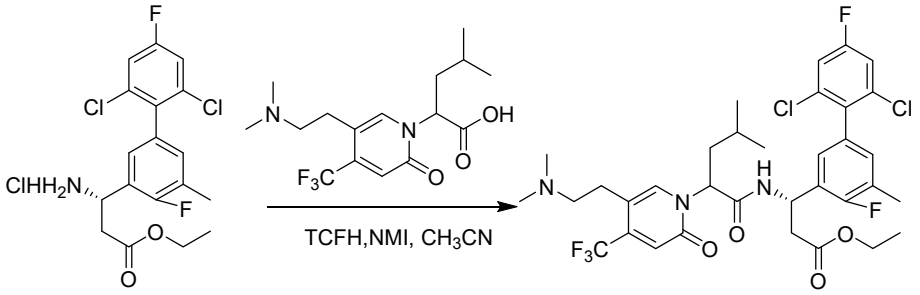
AD-P1 ESI 636,2$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 2H), 3,16 – 3,13 (m, 2H), 2,98 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,75 – 2,72

(m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,01 – 2,00 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 1,36 – 1,31 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

AD-P2 ESI 636,2(M+H)$^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,93 – 6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,72 – 5,69 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,02 – 2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,32 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,25 - 1,23 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

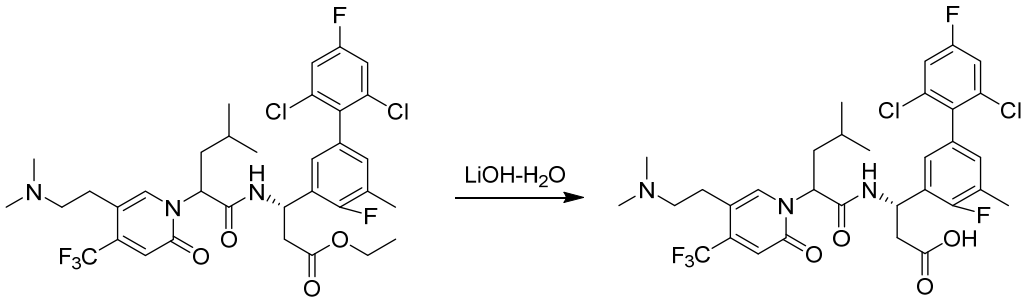
3-26. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AE-P1 y AE-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (450 mg, 1,06 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (370 mg, 1,06 mmol), TCFH (356 mg, 1,27 mmol) y NMI (261 mg, 3,18 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido marrón (610 mg). Rendimiento 80% (ESI 718,0 (M+H)$^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



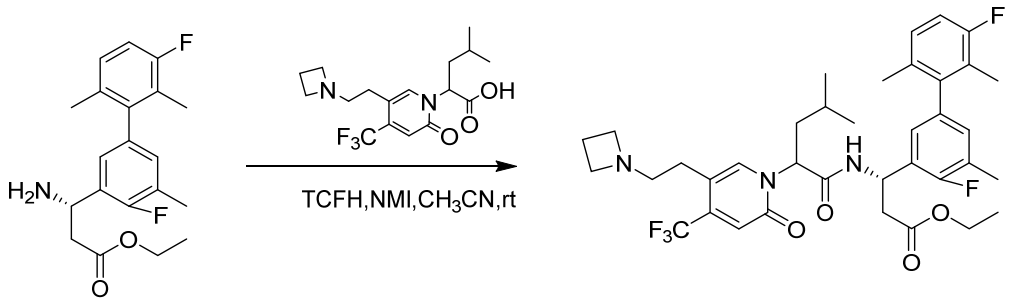
Se trató (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (110 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,75 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AE-P1** (29,0 mg) y **AE-P2** (31,0 mg) como sólidos blancos.

AE-P1 ESI 690,0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 – 7,5 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 4H), 2,80 – 2,60 (m, 8H), 2,29 (t, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

AE-P2 ESI 690,0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,61 (m, 1H), 1,43 - 1,37 (m, 1H), 0,90 - 0,87 (m, 6H).

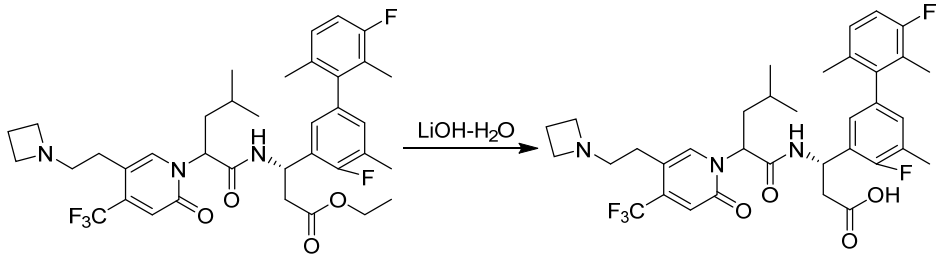
3-27. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AF-P1 y AF-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120,0 mg, 0,34 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (122,4 mg, 0,34 mmol), TCFH (190,4 mg, 0,68 mmol), NMI (115,5 mg, 1,36 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite blanco (90,0 mg). Rendimiento 38% (ESI 690,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



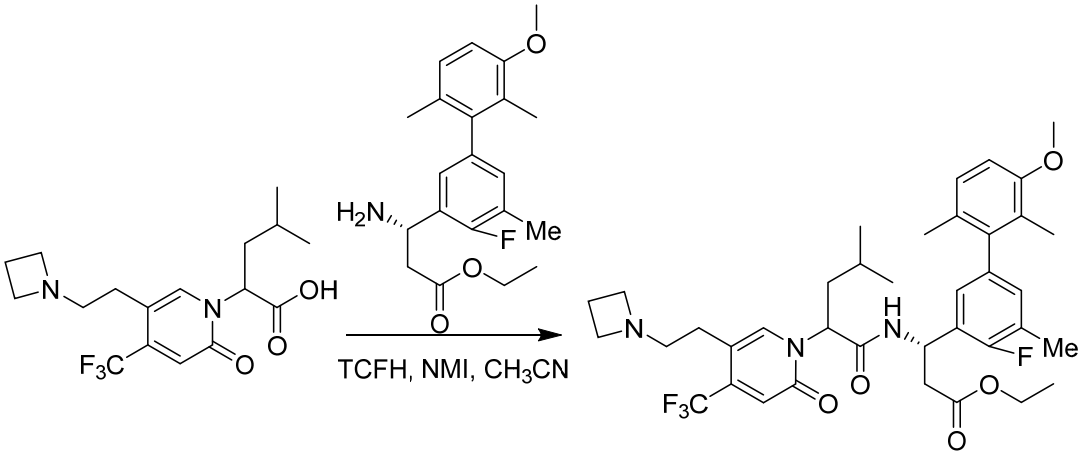
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (22 mg, 0,52 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AF-P1** (15 mg) y **AF-P2** (15 mg) como sólidos blancos.

AF-P1 ESI 662,2$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 3H), 1,96 – 1,70 (m, 5H), 1,50 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 6H).

AF-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 1H), 7,03 – 6,82 (m, 4H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,94 - 1,85 (m, 3H), 1,73 - 1,57 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

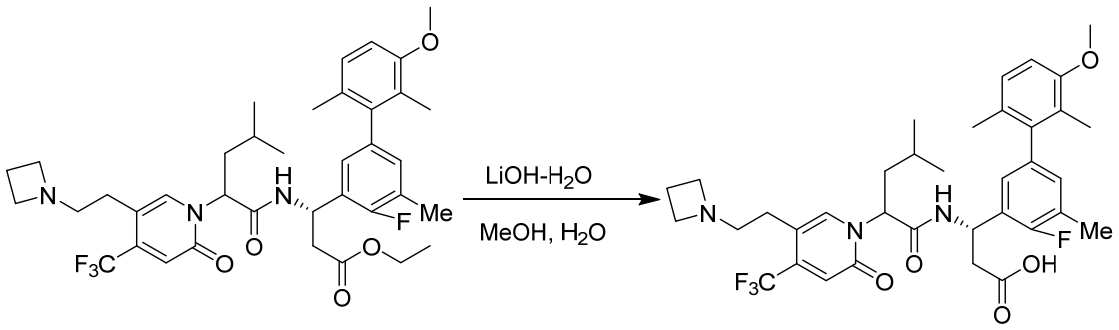
3-28. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AG-P1 y AG-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (160 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (158 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) , N,N,N,N- hexafluorofosfato de tetrametilcloroformamidinio (246 mg, 0,88 mmol, 2 eq) y NMI (144 mg, 1,76 mmol, 4,0 eq) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (170 mg). Rendimiento 55% (ESI 702,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



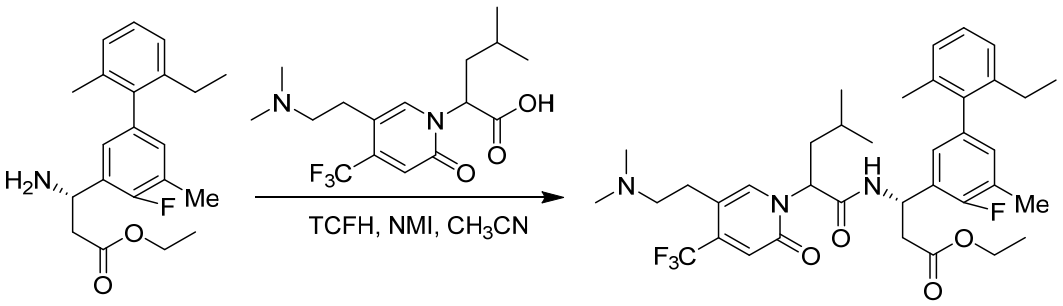
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) con LiOH-H_2O (40 mg, 0,96 mmol, 4,0 eq) en MeOH (4 mL) y agua (1 mL) a 30°C durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AG-P1** (50,8 mg) y **AG-P2** (60 mg) como sólidos blancos.

AG-P1 ESI 674,3 (M+H)+. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 4H), 5,63-5,59 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,89 (d, *J* = 37,2 Hz, 3H), 1,78 (d, *J* = 34,9 Hz, 3H), 1,49 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

AG-P2 ESI 674,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

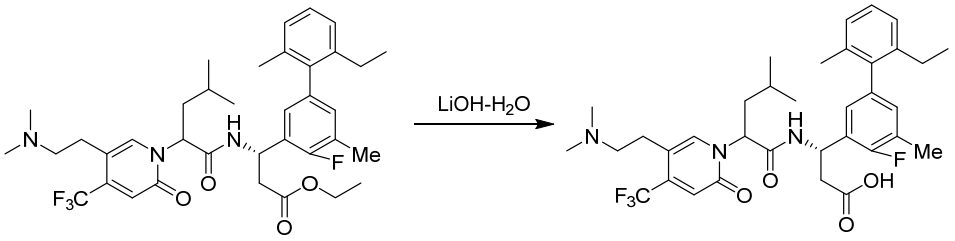
3-29. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AH-P1 y AH-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (101 mg, 0,52 mmol), TCFH (180 mg, 0,64 mmol) y NMI (70 mg, 0,86 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (180 mg). Rendimiento 62% (ESI 674,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



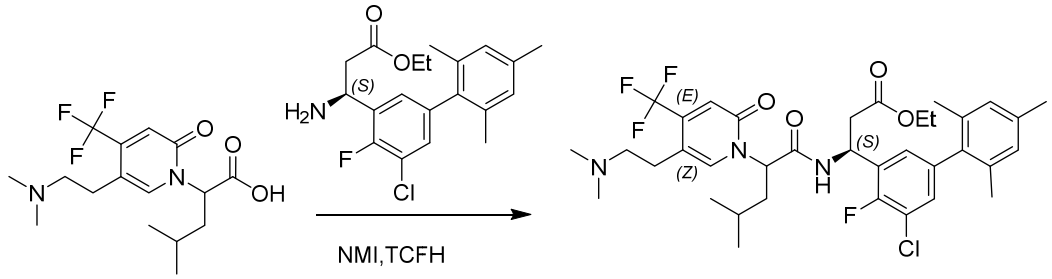
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-etil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,22 mmol) con LiOH-H_2O (28 mg, 0,66 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AH-P1** (66 mg) y **AH-P2** (46 mg) como sólidos blancos.

AH-P1 ESI 646,3$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 6,90 - 6,86 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,70 - 5,57 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 8H), 2,34 - 2,29 (m, 4H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 8H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

AH-P2 ESI 646,3(M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31– 3,14 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 6H), 2,62 – 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 5H), 2,00 - 1,97 (m, 4H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,37 (m, 1H), 1,02 - 0,98 (m, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

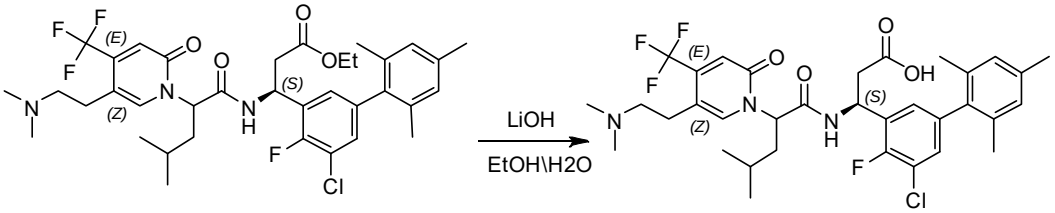
3-30. Preparación de ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AI-P1 y AI-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,34 mmol), (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (145 mg, 0,40 mmol), TCFH (142 mg, 0,51 mmol), NMI (139,4 mg, 1,7 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite rojo (175 mg). Rendimiento 74% (ESI 694,2 (M+H)$^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



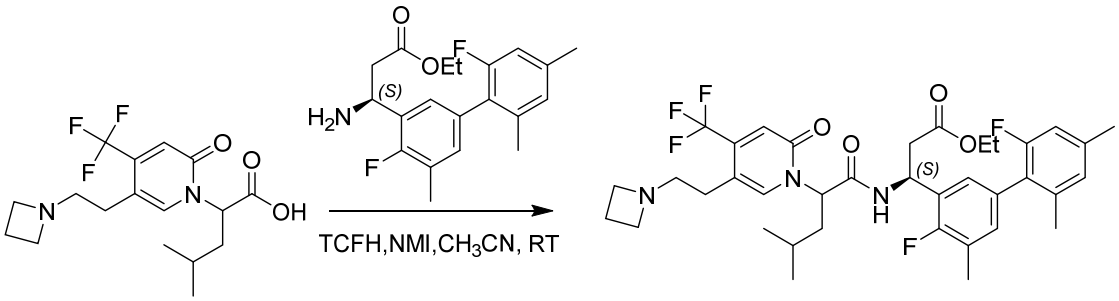
Se trató (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (175 mg, 0,25 mmol) con LiOH-H_2O (52,5 mg, 1,25 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AI-P1** (29 mg) y **AI-P2** (23 mg) como sólidos blancos.

AI-P1 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,70 – 5,65 (m, 1H), 5,56 – 5,62 (m, 1H), 3,17 – 2,89 (m, 4H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 6H).

AI-P2 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 67,05 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,77 – 5,54 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,02 – 2,98 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,71 - 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 - 1,87 (m, 7H), 1,83 - 1,64 (m, 1H), 1,46 - 1,23 (m, 1H), 1,06 - 0,62 (m, 6H).

3-31. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos AJ-P1 y AJ-P2)

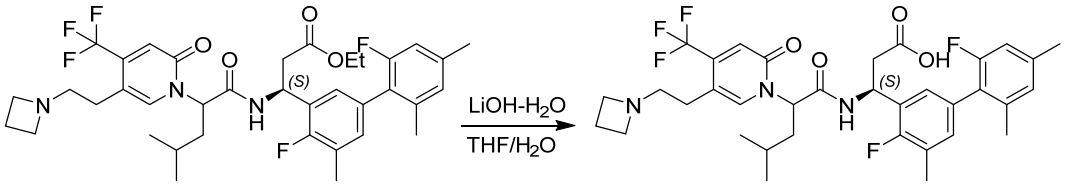
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,42 mmol), (S)-3-amino-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (145 mg, 0,42 mmol), TCFH (141 mg, 0,50 mmol) y NMI (104 mg, 1,26 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-

(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (130 mg). Rendimiento 45% (ESI 690,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



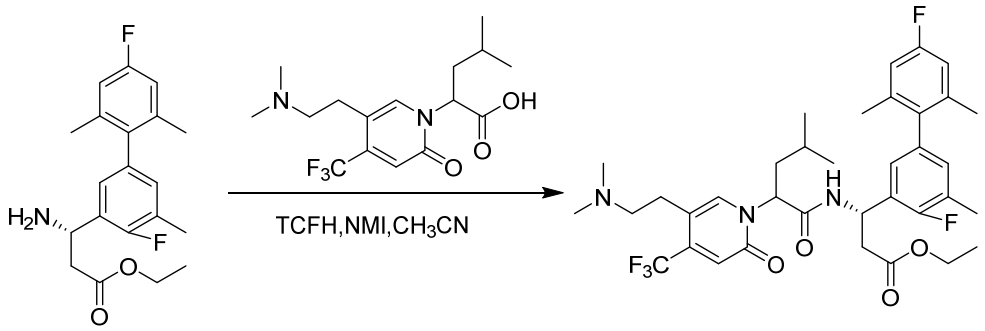
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (40 mg, 0,95 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AJ-P1** (30,0 mg) y **AJ-P2** (29,7 mg) como sólidos blancos.

AJ-P1 ESI 662,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,99 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

AJ-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,78 - 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,57 - 2,43 (m, 3H), 2,35 - 2,33 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 0,91 - 0,88 (m, 6H).

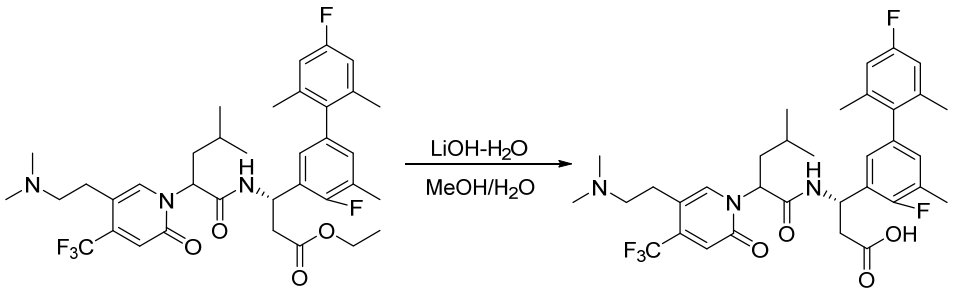
3-32. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AK-P1 y AK-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (180 mg, 0,51 mmol), TCFH (240 mg, 0,86 mmol) y NMI (106 mg, 1,29 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 20 °C durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (120 mg). Rendimiento 41% (ESI 678,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (18 mg, 0,44 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AK-P1** (36 mg) y **AK-P2** (32 mg) como sólidos blancos.

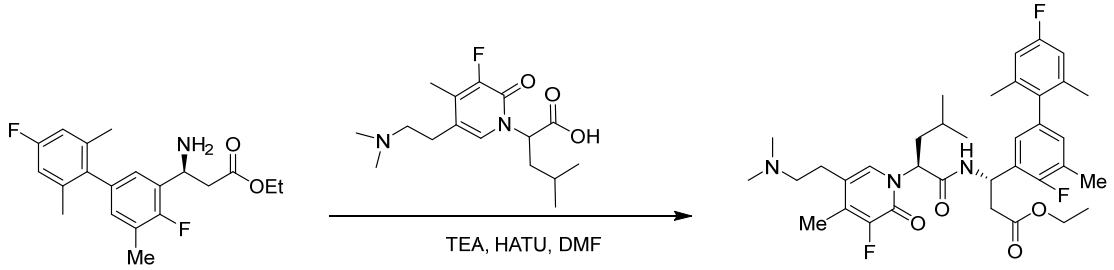
AK-P1 ESI 650,3$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 5H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,58 - 5,54 (m, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,84 - 2,67 (m,

8H), 2,30 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 5H), 1,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 6H).

AK-P2 ESI 650,2(M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 5H), 5,71 – 5,62 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,00 – 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 7H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

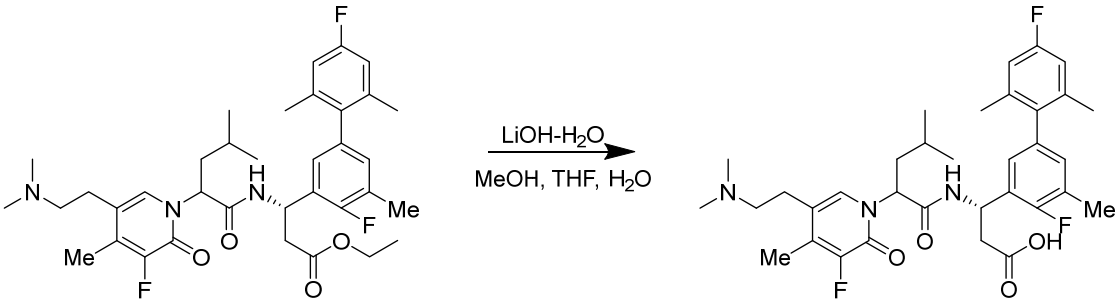
3-33. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AL-P1 y AL-P2)

Paso 1: (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



A una solución de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (1g, 3,20 mmol) y HATU (2,434 g, 6,40 mmol) en DMF (16,01 mL) se agregó TEA (0,892 mL, 6,40 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 5 minutos, se agregó (S)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,668 g, 4,80 mmol) en 5,0 mL de DMF a la solución. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de agua y 10 mL de salmuera. La mezcla se lavó (EtOAc; 200 mL X 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO4, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10: 1) para dar (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (1,76 g, 86% de rendimiento) como un aceite rosado. (ESI 642 (M+H)$^+$)

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

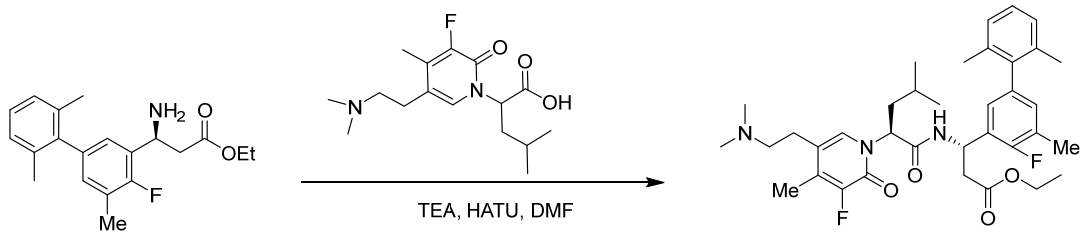


Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (1,65 g, 2,6 mmol, 1,0 eq) con LiOH monohidrato (391 mg, 9,3 mmol, 4,0 eq) en metanol (5 mL), THF (5 mL) y H_2O (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con solución acuosa de HCl 1N, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A para dar los productos diasteroméricos **AL-P1** (383 mg) y **AL-P2** (239 mg) como sólidos blancos.

AL-P1 ESI 614,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 4H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 5,50 – 5,47 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,93 – 2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

AL-P2 ESI 614,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 24,6, 8,2 Hz, 4H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 7H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

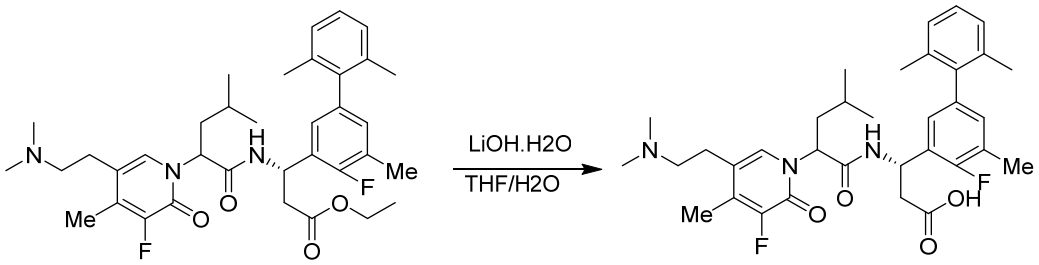
3-34. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AM-P1 y AM-P2)



A una solución de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (1g, 3,20 mmol) y HATU (2,434 g, 6,40 mmol) en DMF (16,01 mL) se agregó TEA (0,892 mL, 6,40 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 5 minutos, se agregó

(S)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,668 g, 4,80 mmol) en 5,0 mL de DMF a la solución. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de agua y 10 mL de salmuera. La mezcla se lavó (EtOAc; 200 mL X 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO4, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10: 1) para dar (S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (1,76 g, 86% de rendimiento) como un aceite rosado. (ESI 642 $(M+H)^+$)

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



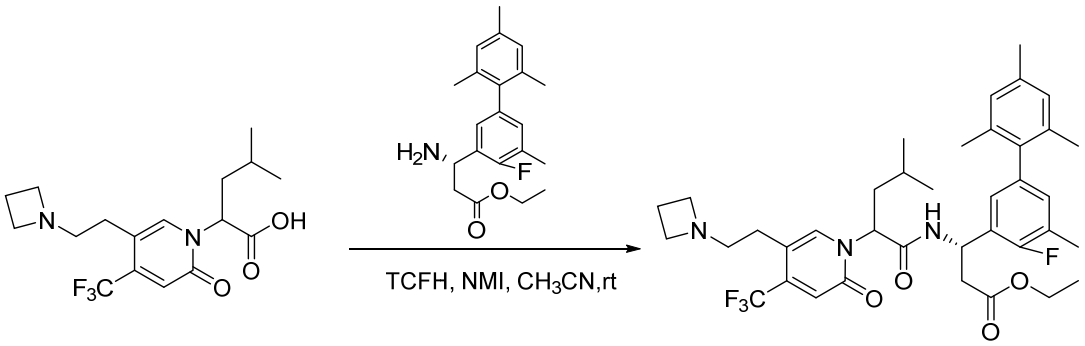
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (1,2 g, 1,93 mmol) con $LiOH-H_2O$ (162 mg, 3,85 mmol) en THF (12 mL) y H_2O (2 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AM-P1** (482 mg) y **AM-P2** (237mg) como sólidos blancos.

AM-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,68 – 5,64 (m, 1H), 5,51 – 5,48 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,72 – 2,44 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

AM-P2 ESI 596,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,67 – 5,60 (m, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,32 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 7H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,90(d, J = 6,8 Hz, 6H).

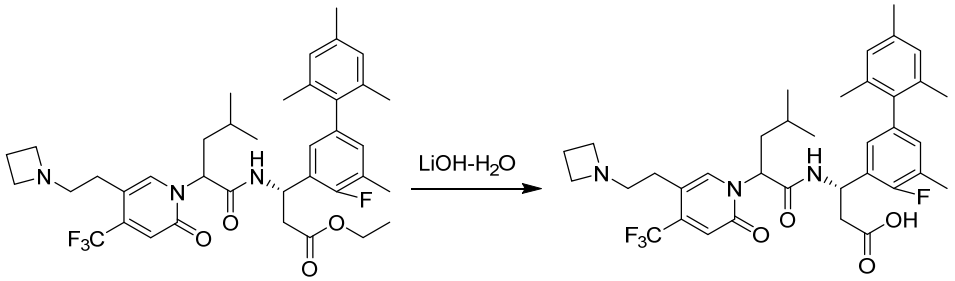
3-35. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AN-P1 y AN-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,41 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (141 mg, 0,41 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol), NMI (135 mg, 1,64 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite blanco (90 mg). Rendimiento 32% (ESI 686,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



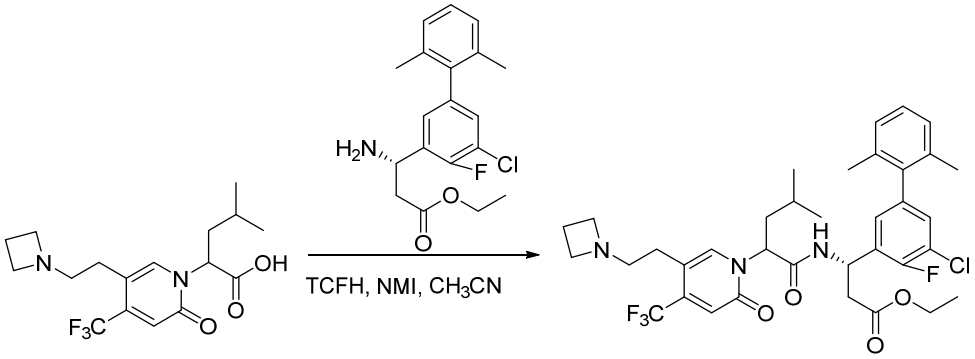
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (24 mg, 0,56 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AN-P1** (22 mg) y **AN-P2** (22 mg) como sólidos blancos.

AN-P1 ESI 658,3(M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,49 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

AN-P2 ESI 658,3 (M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 5H), 5,84 – 5,72 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,59 (m, 2H), 2,56 – 2,41 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 6H), 2,05 - 1,88 (m, 7H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 6H).

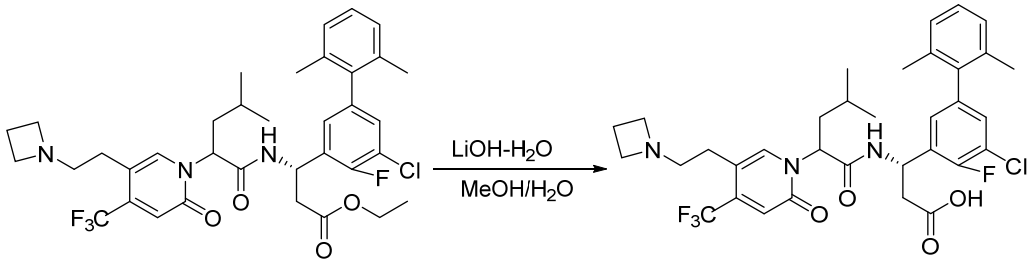
3-36. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AO-P1 y AO-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,42 mmol), (*S*)-3-amino-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (154 mg, 0,42 mmol), TCFH (180 mg, 0,63 mmol) y NMI (100 mg, 1,26 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 40°C durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 52,8% (ESI 692,0 (M+H)$^+$).

Paso 2: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



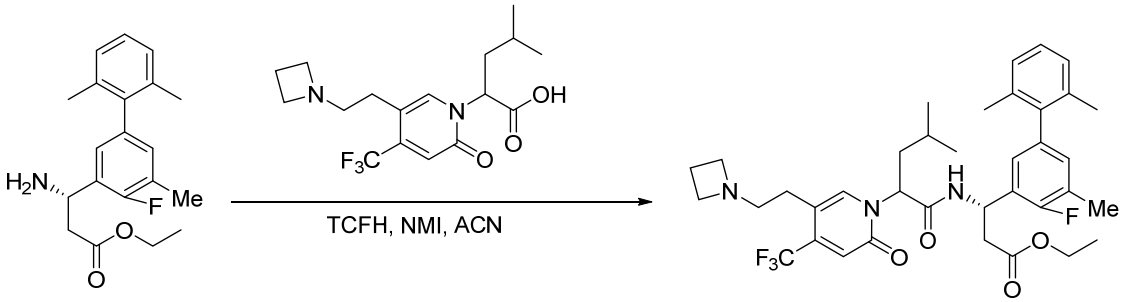
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,22 mmol) con LiOH-H_2O (95,5 mg, 2,3 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AO-P1** (29 mg) y **AO-P2** (34 mg) como sólidos blancos.

AO-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 6,90 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,60 – 5,40 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 6H).

AO-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 3H), 2,12 - 1,91 (m, 7H), 1,77 - 1,58 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

3-37. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AP-P1 y AP-P2)

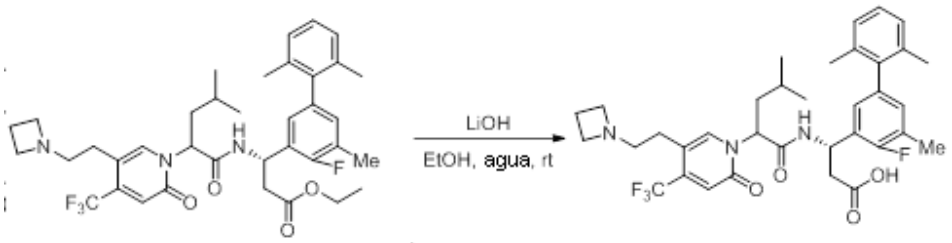
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (262 mg, 0,73 mmol, 1,20 *eq)*, (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-

bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,61 mmol, 1,00 *eq)*, NMI (0,5 mL) y TCFH (255mg, 0,91 mmol, 1,50 *eq)* en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (300 mg). Rendimiento 73,5% (ESI 672,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



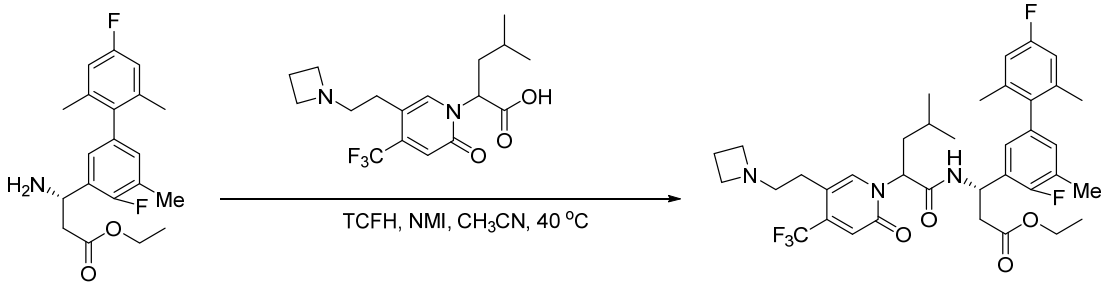
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,45 mmol, 1,00 *eq)* con LiOH-H_2O (100 mg, 2,38 mmol, 5,00 *eq)* en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar **AP-P1** (30 mg) y **AP-P2** (50 mg) como sólidos blancos.

AP-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,71– 5,56 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,33 – 3,29 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,07 – 1,92 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,99 – 0,84 (m, 6H).

AP-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 3H), 6,97 – 6,91(m, 3H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 7H), 1,75 - 1,54 (m, 1H), 1,45 - 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

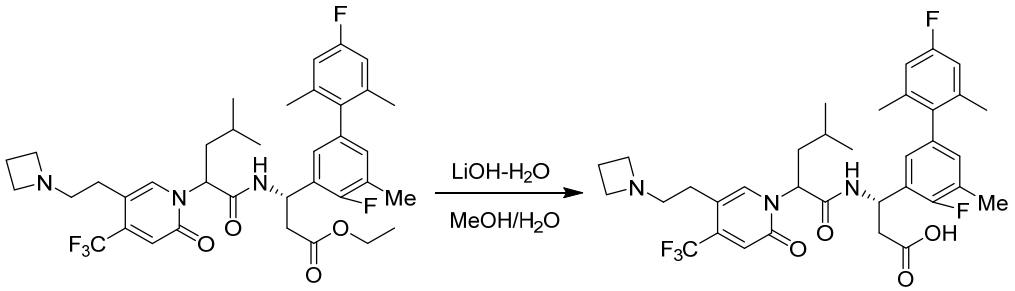
3-38. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AQ-P1 y AQ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (165 mg, 0,46 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,46 mmol), TCFH (193 mg, 0,69 mmol) y NMI (188 mg, 2,3 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (200 mg). Rendimiento 62% (ESI 690,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,29 mmol) con $LiOH-H_2O$ (42 mg, 1 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AQ-P1** (54 mg) y **AQ-1-P2** (53 mg) como sólidos blancos.

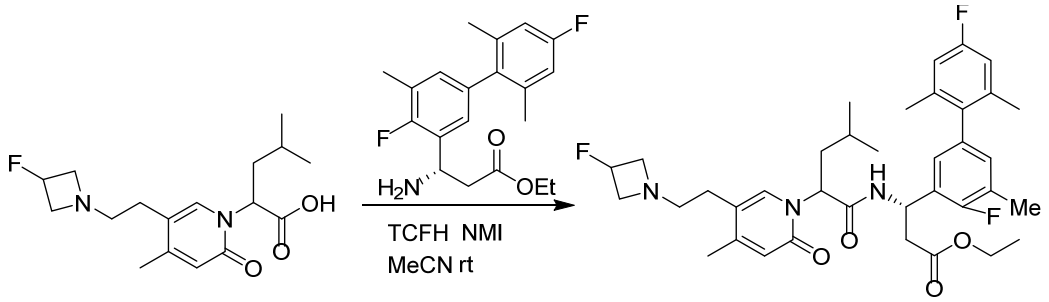
AQ-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 5H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,77 – 2,64

(m, 2H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,53 – 1,34 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

AQ-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,52 – 3,36 (m, 2H), 2,97 - 2,43 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 7H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,49 - 1,29 (m, 1H), 0,96 - 0,84 (m, 6H).

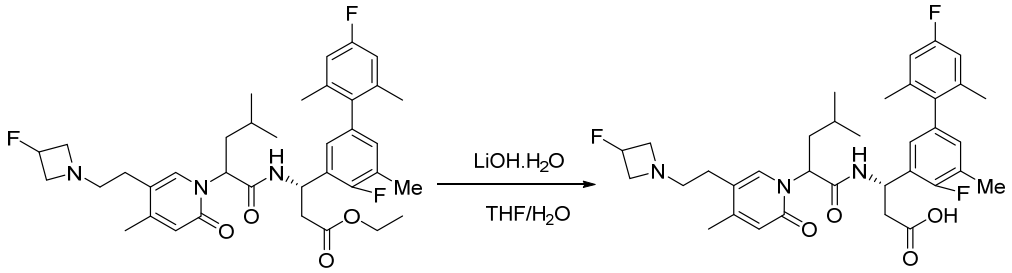
3-39. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AR-P1 y AR-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (112 mg, 0,34 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (120 mg, 0,43 mmol) y NMI (71 mg, 0,87 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 79,7% (ESI 654,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



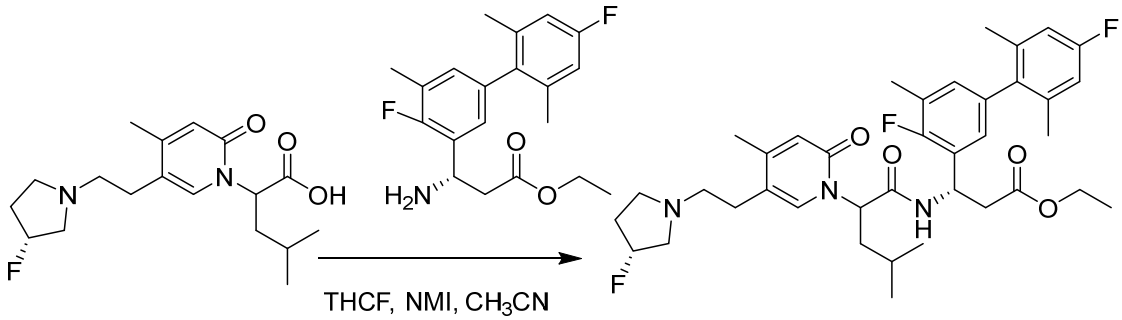
Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,23 mmol) con LiOH-H_2O (100 mg, 2,3 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AR-P1** (43 mg) y **AR-P2** (36 mg) como sólidos blancos.

AR-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,92 – 6,68 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,74 – 5,52 (m, 2H), 5,30 – 5,12 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,85 – 2,62 (m, 3H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 2,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 – 1,92 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AR-P2 ESI 626,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,87 – 6,81 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,62 – 5,43 (m, 2H), 5,34 – 5,08 (m, 1H), 4,37 – 4,12 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,62 - 2,36 (m, 3H), 2,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 0,82 - 0,72 (m, 6H).

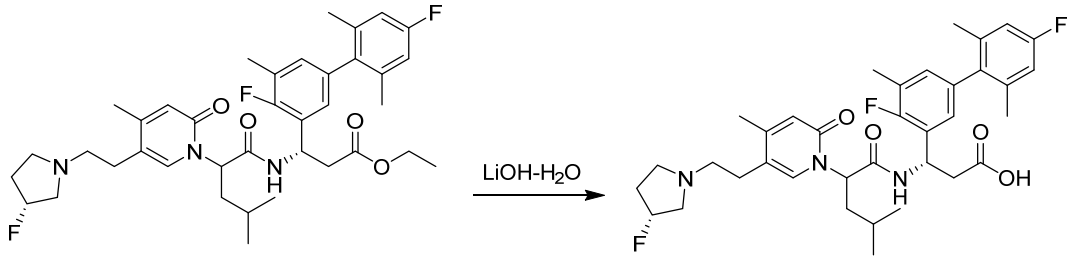
3-40. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AS-P1 y AS-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,36 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (123 mg, 0,36 mmol),TCFH (114 mg, 0,41 mmol) y NMI (84 mg, 1,02 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4:1) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido blanco (120 mg). Rendimiento 51% (ESI 668,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



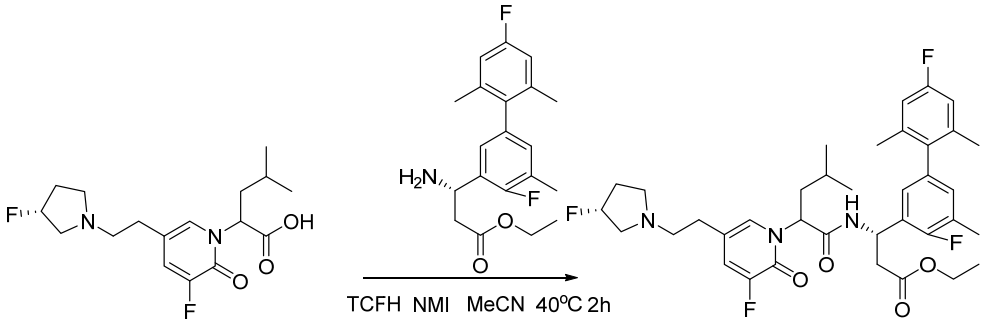
Se trató (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (120 mg, 0,18 mmol)) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,75 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AS-P1** (28,0 mg) y **AS-P2** (43,0 mg) como sólidos blancos.

AS-P1 ESI 640,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,65 – 5,60 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,52 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,32 – 2,66 (m, 9H), 2,39 – 2,11 (m, 8H), 1,98 – 1,92 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AS-P2 ESI 640,3 (M+H)+. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,64 -5,58 (m, 2H), 5,40 – 5,24 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 3H), 3,32 – 3,10 (m, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,21 (m, 8H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,96 - 0,87 (m, 6H).

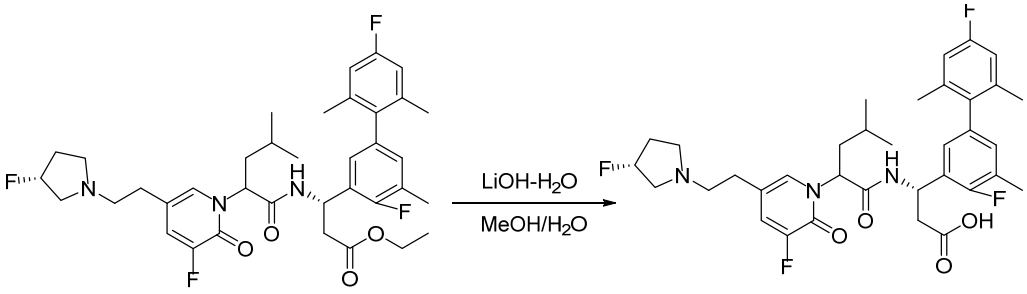
3-41. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AT-P1 y AT-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,35 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,42 mmol), TCFH (117 mg, 0,42 mmol) y NMI (86 mg, 1,05 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (150 mg). Rendimiento 63,8% (ESI 672,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,22 mmol) con LiOH-H_2O (94 mg, 2,2 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se

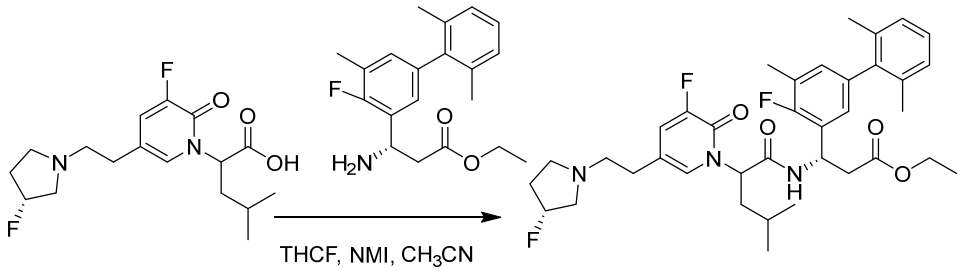
eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AT-P1** (28 mg) y **AT-P2** (37 mg) como sólidos blancos.

AT-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 1H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 53,4 Hz, 1H), 3,29 – 2,96 (m, 6H), 2,84 – 2,56 (m, 4H), 2,40 – 2,10 (m, 5H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 6H).

AT-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 55,0 Hz, 1H), 3,69 – 3,34 (m, 6H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,43 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 17,3 Hz, 5H), 2,10 - 1,89 (m, 7H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 0,95 - 0,86 (m, 6H).

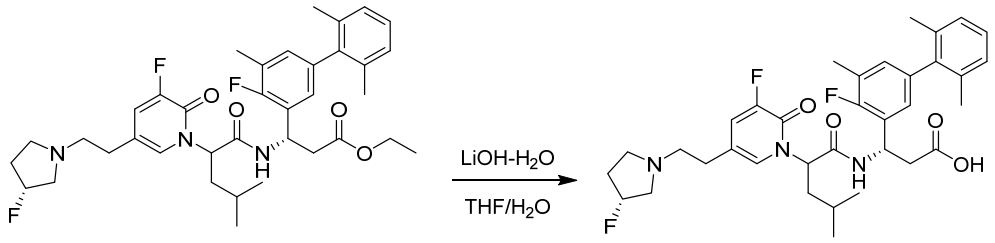
3-42. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AU-P1 y AU-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,44 mmol), (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (144 mg, 0,44 mmol), TCFH (148 mg, 0,53 mmol), NMI (108 mg, 1,32 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/120g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (130 mg). Rendimiento 45% (ESI 654,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



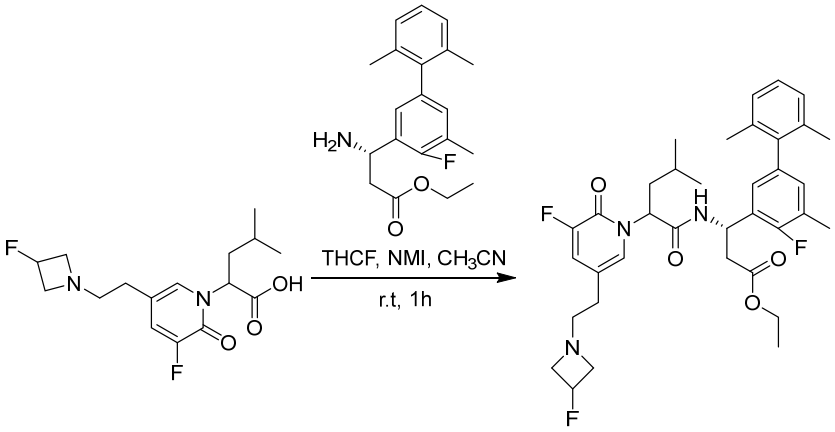
Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (130 mg, 0,20 mmol) con LiOH-H_2O (83 mg, 2,0 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (1 mL) a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AU-P1** (33 mg) y **AU-P2** (53 mg) como sólidos blancos.

AU-P1 ESI 626,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 5,73 – 5,68 (m, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,19 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 5H), 2,80 – 2,65 (m, 4H), 2,37 – 2,18 (m, 5H), 1,98 – 1,95 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 097 – 0,93 (m, 6H).

AU-P2 ESI 626,2 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,61 – 5,58 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,65 - 3,37 (m, 5H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,64 - 2,48 (m, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 5H), 2,00 - 1,94 (m, 7H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

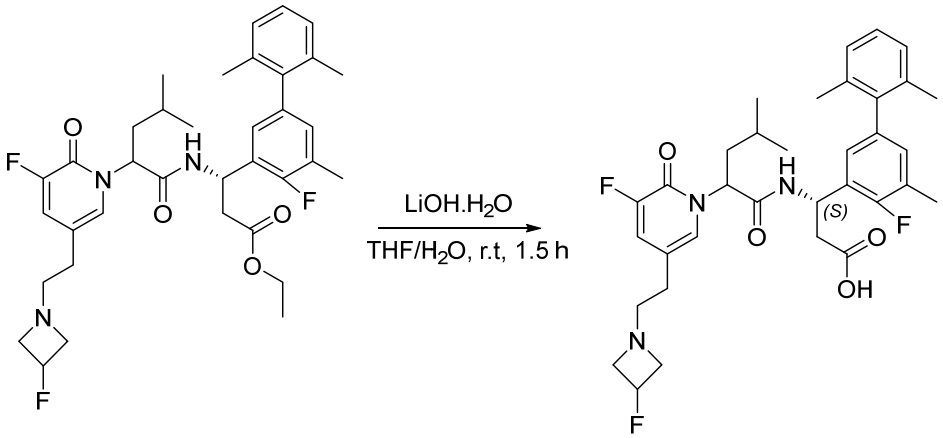
3-43. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos AV-P1 y AV-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (142 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,36 mmol), TCHF (151 mg, 0,54 mmol) y NMI (147,6 mg, 1,8 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (110 mg). Rendimiento 48% (ESI 640,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (110 mg, 0,17 mmol) con LiOH-H_2O (36 mg, 0,86 mmol) en THF (20 mL) y agua (8 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se

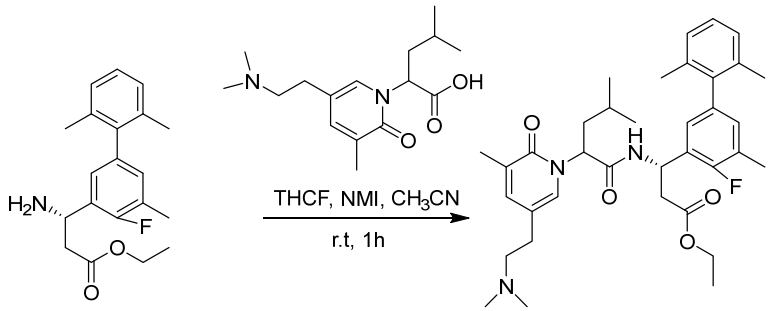
purificó mediante HPLC preparativa B para dar los productos diastereoméricos **AV-P1** (40 mg) y **AV-P2** (39 mg) como sólidos blancos.

AV-P1 ESI 612,3 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 0,18H, FA), 7,50 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,75 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 2H), 2,85 – 2,52 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,82 (m, 8H), 1,56 – 1,32 (m, 1H), 1,06 – 0,83 (m, 6H).

AV-P2 ESI 612,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,36 (s, 0,27H, FA), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 5,57 – 5,18 (m, 1H), 4,54 - 4,21 (m, 2H), 4,16 - 3,93 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,83 - 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,00 (s, 7H), 1,88 - 1,66 (m, 1H), 1,54 - 1,26 (m, 1H), 1,23 - 0,69 (m, 6H).

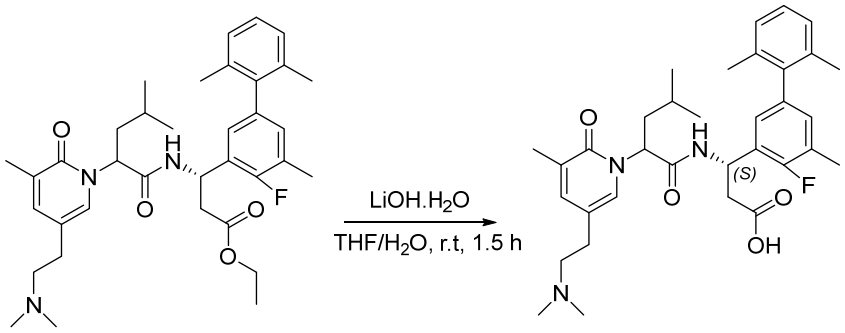
3-44. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos AW-P1 y AW-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (130,0 mg, 0,44 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (145,0 mg, 0,44 mmol), TCHF (131 mg, 0,47 mmol) y NMI (96,0 mg, 1,17 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (130 mg). Rendimiento 48,6% (ESI 606,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



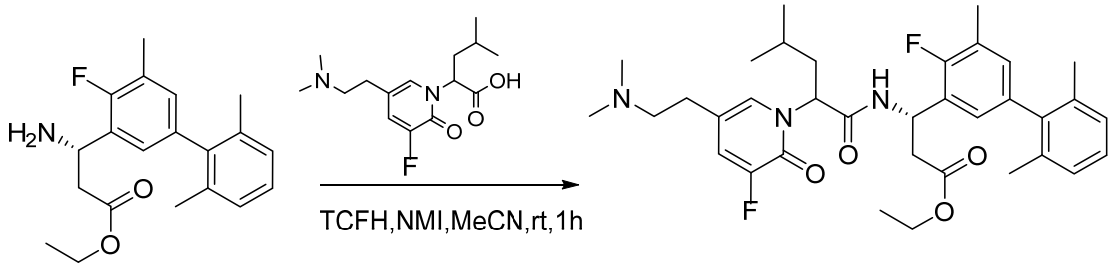
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (130,0 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (46,0 mg, 1,0 mmol) en THF (6 mL) y agua (3 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1 N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **AW-P1** (30,3 mg) y **AW-P2** (46,0 mg) como sólidos blancos.

AW-P1 ESI 578,3 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 5,36 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,5 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 – 1,93 (m, 8H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 6H).

AW-P2 ESI 578,3 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,55 - 5,51 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,97 - 2,72 (m, 8H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,06 - 1,80 (m, 11H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 0,94 - 0,88 (m, 6H).

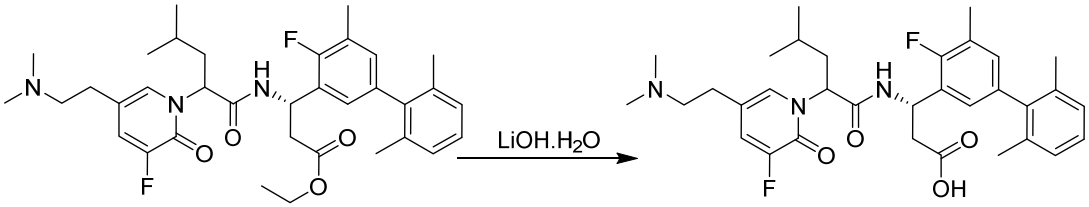
3-45. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos AX-P1 y AX-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (109 mg, 0,36 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,36 mmol), TCFH (114 mg, 0,41 mmol) y NMI (84 mg, 1,02 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4:1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (130 mg). Rendimiento 59% (ESI 610,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



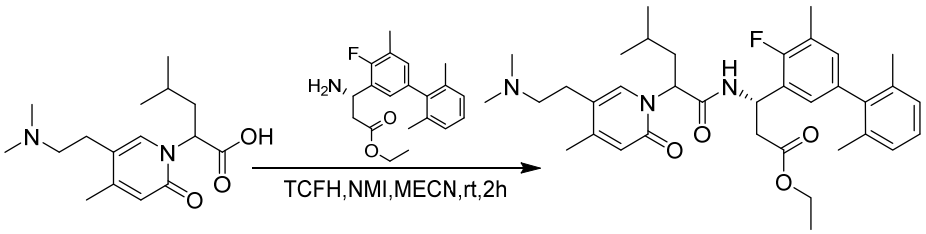
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,21 mmol)) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,75 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AX-P1** (32,0 mg) y **AX-P2** (35,0 mg) como sólidos blancos.

AX-P1 ESI 582,1 $(M+H)^+$,1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,43 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,81 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,94 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

AX-P2 ESI 582,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,66 – 5,58 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 7H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 7H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

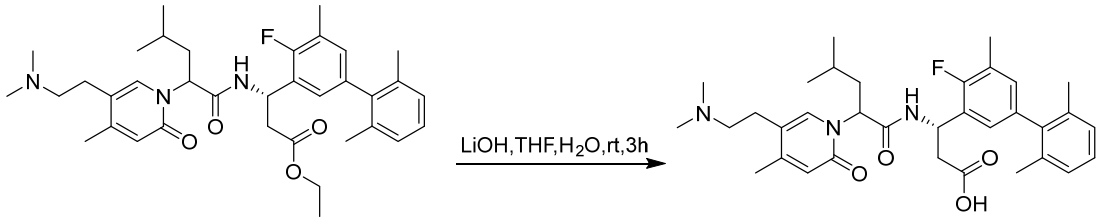
3-46. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos AZ-P1 y AZ-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,34 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (112 mg, 0,34 mmol), TCFH (115 mg, 0,41 mmol), NMI (84 mg, 1,02 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4:1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (90 mg). Rendimiento 44% (ESI 606,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



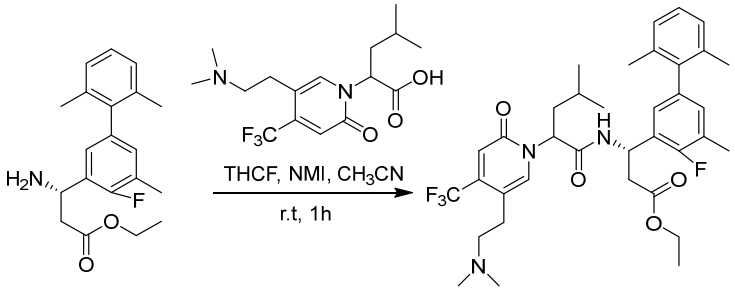
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,15 mmol)) con $LiOH-H_2O$ (32 mg, 0,75 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **AZ-P1** (30,0 mg) y **AZ-P2** (26,0 mg) como sólidos blancos.

AZ-P1 ESI 578,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,59 – 5,55 (m, 1H), 5,49 – 5,46 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,13 – 3,108 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

AZ-P2 ESI 578,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 2H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 7H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 0,90 - 0,88 (m, 6H).

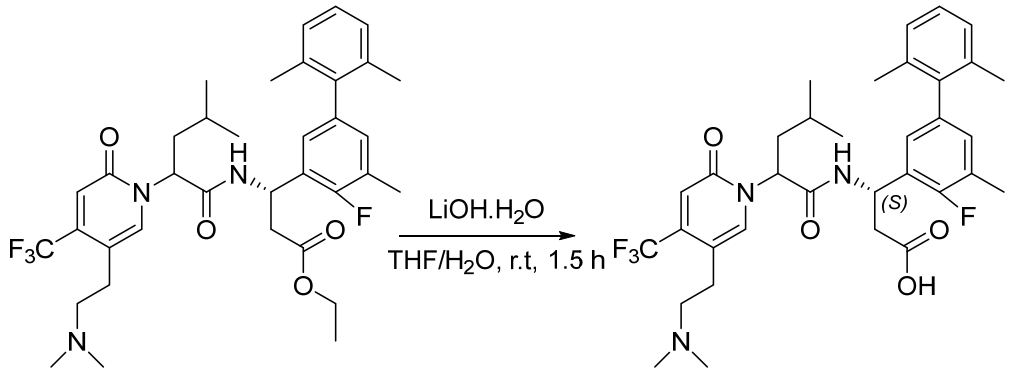
3-47. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos BA-P1 y BA-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (95,0 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,29 mmol), TCHF (97,0 mg, 0,35 mmol) y NMI (71,0 mg, 0,87 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40 g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (100,0 mg). Rendimiento 52,3% (ESI 660,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



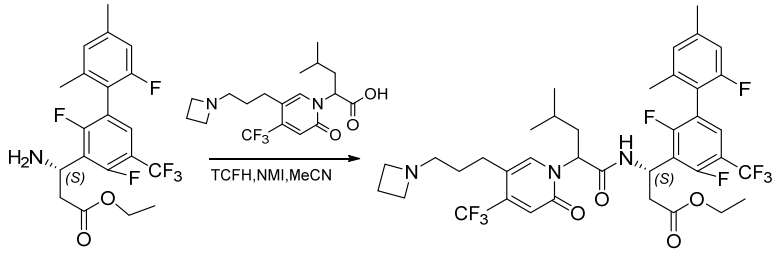
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100,0 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (32,0 mg, 0,75 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **BA-P1** (16,4 mg) y **BA-P2** (12,5 mg) como sólidos blancos.

BA-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 3H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 2H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 11,3 Hz, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 6H).

BA-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 3H), 6,82 – 6,77 (m, 3H), 5,60 – 5,57 (m, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90 - 1,85 (m, 7H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 0,79 - 0,77 (m, 6H).

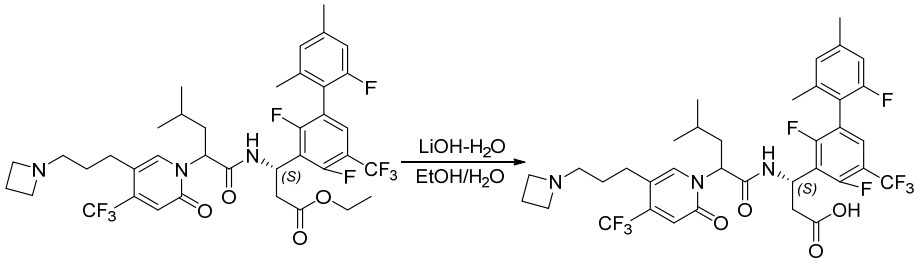
3-48. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos HD-P1 y HD-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,28 mmol), (3*S*)- 3-amino-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) y TCFH (98 mg, 0,35 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (110 mg). Rendimiento 52 % (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



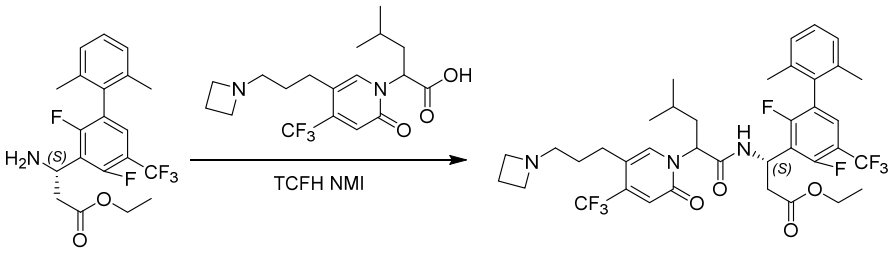
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (110 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (24 mg, 0,56 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **HD-P1** (27 mg) y **HD-P2** (28 mg) como sólidos blancos.

HD-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 5,81 – 5,71 (m, 2H), 4,05 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,53 (m, 3H), 2,51 – 2,30 (m, 5H), 2,18 – 1,90 (m, 5H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

HD-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 - 6,75 (m, 2H), 5,89 - 5,73 (m, 1H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 4,17 - 3,93 (m, 4H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,56 (m, 3H), 2,51 - 2,30 (m, 5H), 2,10 (d, *J* = 11,8 Hz, 3H), 1,98 - 1,55 (m, 4H), 1,42 - 1,22 (m, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 6H).

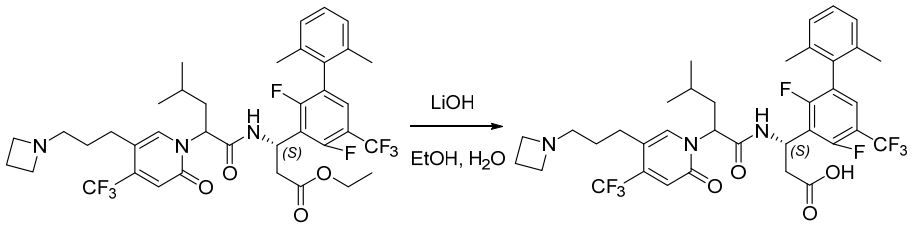
3-49. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HE-P1 y HE-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (116 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,27 mmol), TCFH (151 mg, 0,54 mmol) y NMI (110 mg, 1,35 mmol) en CH_3CN (2 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (120 mg). Rendimiento 58,6 % (ESI 758,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



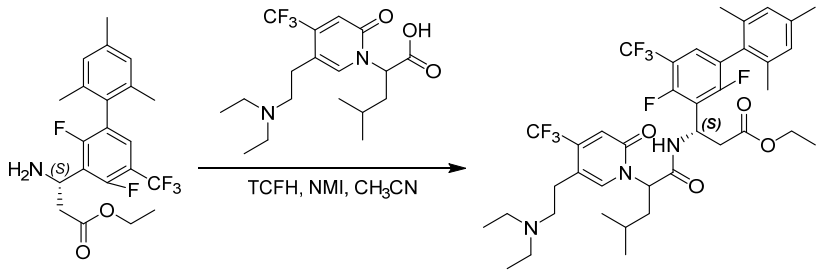
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,16 mmol) con LiOH-H_2O (13 mg, 0,32 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 40-65%) para dar los productos diasteroméricos **HE-P1** (40 mg) y **HE-P2** (42 mg) como sólidos amarillos.

HE-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,05 – 2,91 (m, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,85 (m, 6H).

HE-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 1,95 - 1,78 (m, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 6H).

3-50. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HF-P1 y HF-P2)

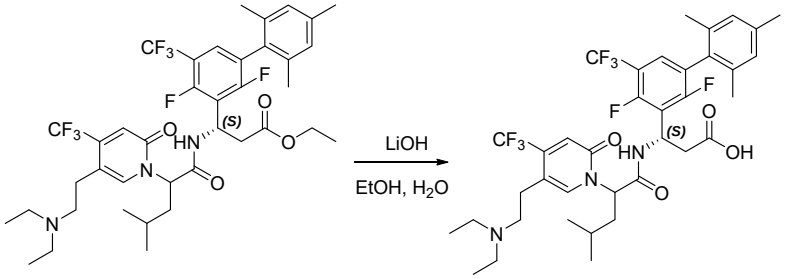
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (125 mg, 0,3 mmol), ácido 2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,32 mmol), TCFH (150 mg, 0,54 mmol) y NMI (110 mg, 1,35 mmol) en CH_3CN (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min. La

reacción se concentró al vacío y el residuo se purificóLa reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (140 mg). Rendimiento 60,3 % (ESI 774,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



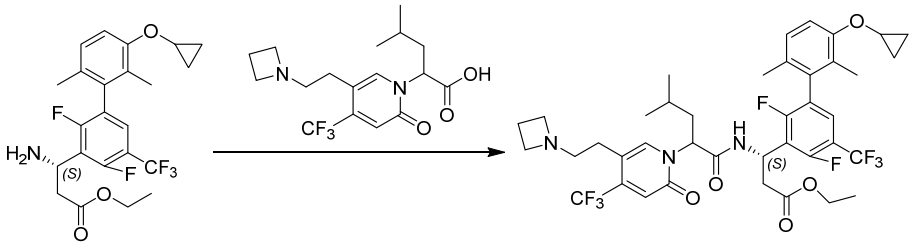
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dietilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,18 mmol) con LiOH-H_2O (23 mg, 0,54 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-60%) para dar los productos diastereoméricos **HF-P1** (46 mg) y **HF-P2** (50 mg) como sólidos blancos.

HF-P1 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,79 - 5,67 (m, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 6H), 3,04 - 2,88 (m, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HF-P2 ESI 746,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,82 – 5,64 (m, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 6H), 2,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 7H), 0,93 - 0,82 (m, 6H).

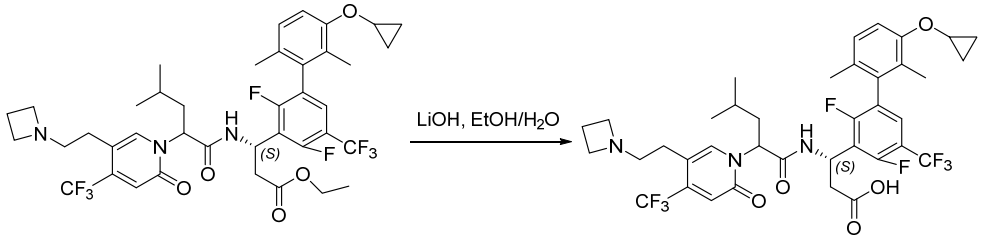
3-51. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos HG-P1 y HG-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)- 3-amino-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,33 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (119 mg, 0,33 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) y NMI (82 mg, 1,0 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 97: 3) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (130 mg). Rendimiento 53% (ESI 800,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropoxi-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,16 mmol) con LiOH-H_2O (35 mg, 0,9 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificóLa reacción se concentró al

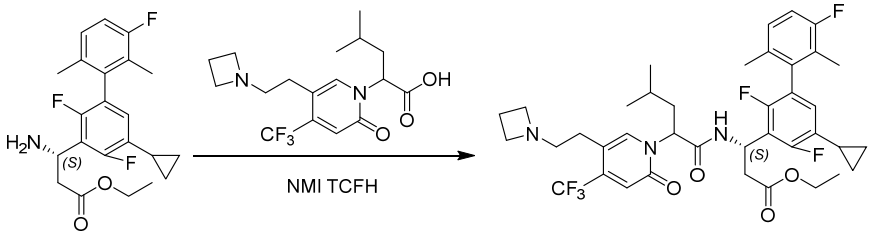
vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **HG-P1** (30,1 mg) y **HG-P2** (42,0 mg) como sólidos blancos.

HG-P1 ESI 772,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,71-5,68 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 15,0, 8,7 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 5H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,78 (dd, *J* = 11,2, 5,2 Hz, 2H), 0,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

HG-P2 ESI 772,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 2H), 3,01 - 2,76 (m, 3H), 2,60 (dd, J = 15,5, 4,1 Hz, 1H), 2,53 - 2,35 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,02 - 0,81 (m, 6H), 0,81-0,75 (m, 2H), 0,70 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H).

3-52. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HH-P1 y HH-P2)

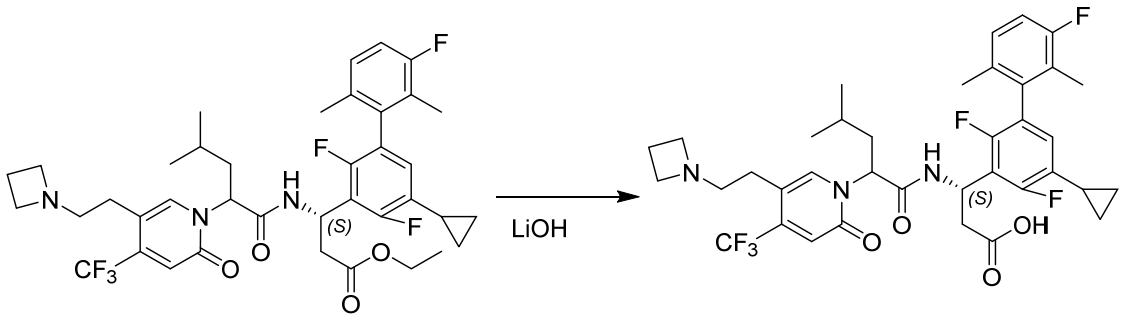
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,3 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (108 mg, 0,3 mmol), *TCFH* (126 mg, 0,45 mmol) y NMI (123 mg, 1,5 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-

ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (140 mg). Rendimiento 62% (ESI 734,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



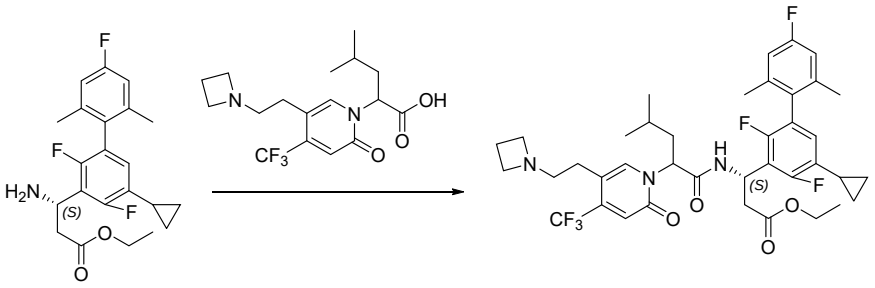
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (24 mg, 0,57 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 20-85%) para dar los productos diastereoméricos **HH-P1** (35 mg) y **HH-P2** (58 mg) como sólidos blancos.

HH-P1 ESI 706,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,97 – 2,78 (m, 3H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,13 – 1,76 (m, 9H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 8H), 0,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

HH-P2 ESI 706,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,86 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 3H), 2,60 – 2,36 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 7H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,93 – 0,82 (m, 6H), 0,72 – 0,62 (m, 2H).

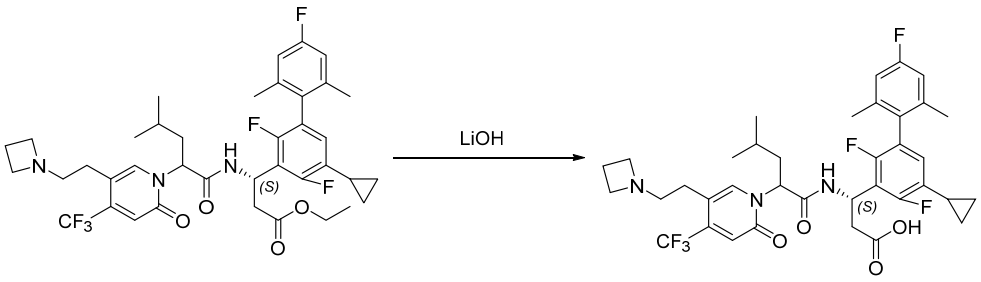
3-53. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HI-P1 y HI-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,42 mmol), (S)-3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (162 mg, 0,42 mmol), NMI (0,14mL) y TCFH (141 mg, 0,504 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (160 mg). Rendimiento 52% (ESI 734,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



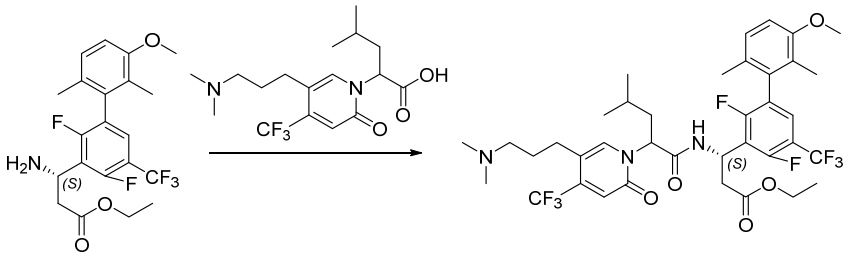
Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,22 mmol) con LiOH-H_2O (46 mg, 1,1 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (0,4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **HI-P1** (44,0 mg) y **HI-P2** (36,0 mg) como sólidos blancos.

HI-P1 ESI 706,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,61 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,11 – 1,87 (m, 9H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 8H), 0,70 – 0,60 (m, 2H).

HI-P2 ESI 706,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,66 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,85 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,36 (m, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 6H), 0,72 – 0,63 (m, 2H).

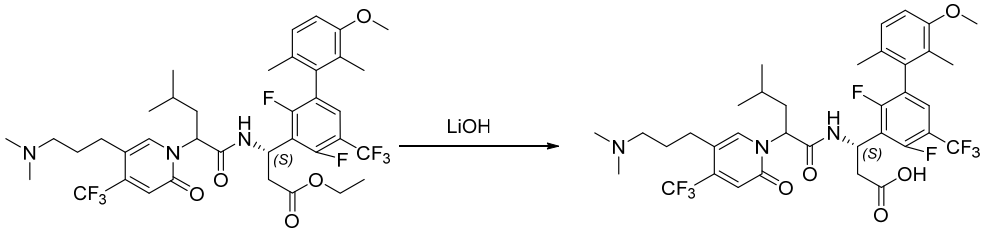
3-54. Preparación de ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HJ-P1 y HJ-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,41 mmol), (3S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (176 mg, 0,41 mmol), NMI (0,15mL) y TCFH (141 mg, 0,507 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3S)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (160 mg). Rendimiento 52% (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



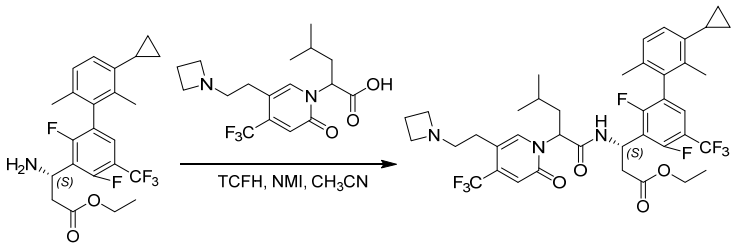
Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (160 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (46 mg, 1,1 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (0,4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **HJ-P1** (36,0 mg) y **HJ-P2** (41,0 mg) como sólidos blancos.

HJ-P1 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,82 – 5,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,58 (m, 3H), 2,10 – 1,69 (m, 10H), 1,35 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

HJ-P2 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,88 – 5,77 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,58 (m, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,42 – 1,17 (m, 1H), 0,97 – 0,70 (m, 6H).

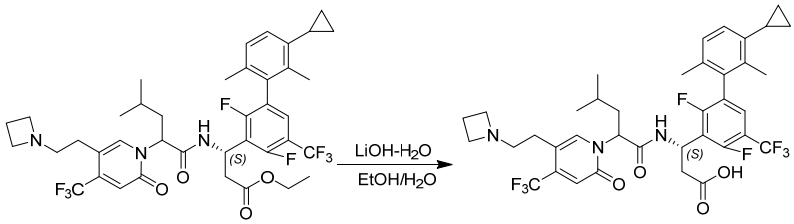
3-55. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HK-P1 y HK-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (210,0 mg, 0,48 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (136,9 mg, 0,38 mmol), TCFH (134,7 mg, 0,48 mmol) y NMI (118,2 mg, 1,44 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (100,0 mg). Rendimiento 34% (ESI 784,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100,0 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (16,4 mg, 0,39 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HK-P1** (5,6 mg) y **HK-P2** (48,8 mg) como sólidos blancos.

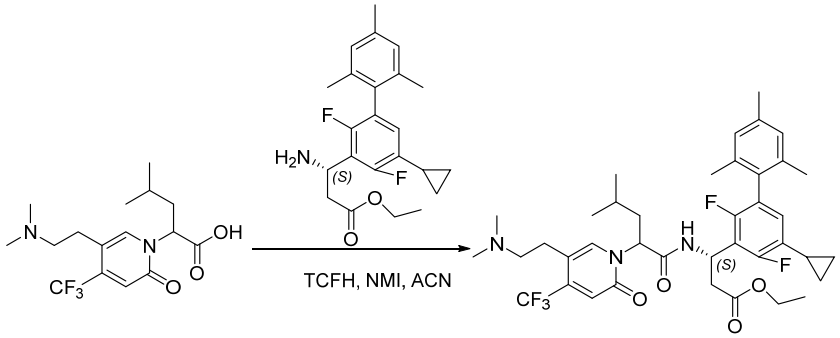
HK-P1 ESI 756,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,97 – 1,82 (m, 5H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 8H), 0,65 – 0,54 (m, 2H).

HK-P2 ESI 756,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,344 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,74 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 2,10 (d,

J = 2,5 Hz, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 5H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,96 – 0,83 (m, 8H), 0,65 – 0,57 (m, 2H).

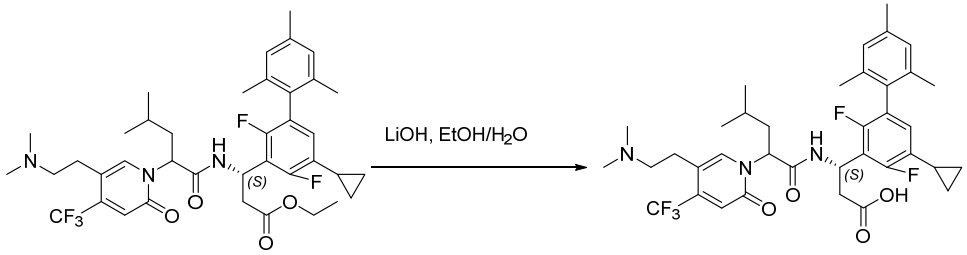
3-56. Preparación de ácido (3*S*)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HL-P1 y HL-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,31 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (108 mg, 0,31 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) y NMI (82 mg, 1,0 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 97: 3) para dar (3*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (130 mg). Rendimiento 59% (ESI 718,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de

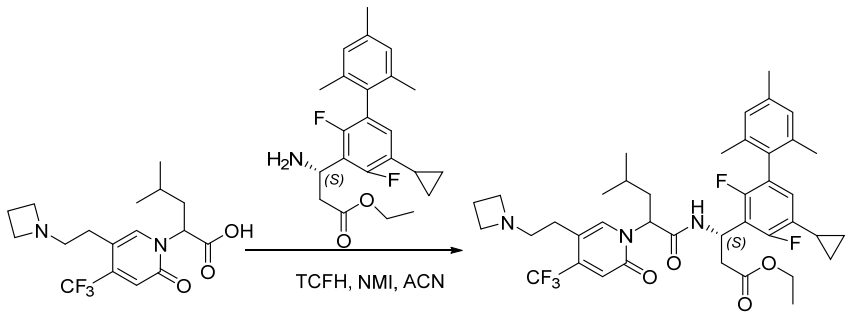
etilo (130 mg, 0,18 mmol) con LiOH-H_2O (38 mg, 0,9 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **HL-P1** (50,2 mg) y **HL-P2** (41,8 mg) como sólidos blancos.

HL-P1 ESI 690,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Hz, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Hz, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

HL-P2 ESI 690,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Hz, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Hz, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40-1,37 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H).

3-57. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos HM-P1 y HM-P2)

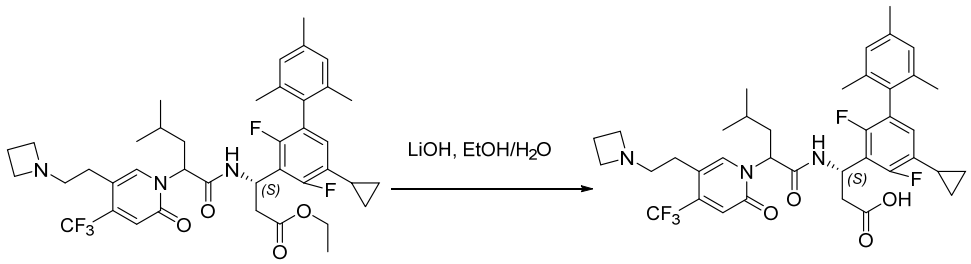
Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,31 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (112 mg, 0,31 mmol), TCFH (174 mg, 0,62 mmol) y NMI (82 mg, 1,0 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 97: 3) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-

3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (120 mg). Rendimiento 53% (ESI 730,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



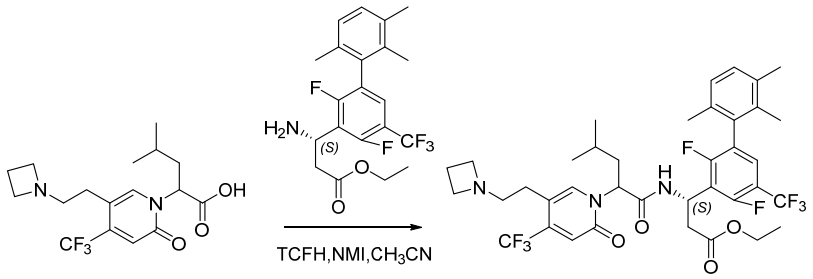
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5-ciclopropil-2,4-difluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,16 mmol) con LiOH-H_2O (35 mg, 0,9 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **HM-P1** (30,2 mg) y **HM-P2** (31,8 mg) como sólidos blancos.

HM-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 3H), 6,58 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,84 – 5,61 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 3H), 2,67 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,90 (d, *J* = 21,3 Hz, 6H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,94 -0,90(m, 8H), 0,64-0,62 (m, 2H).

HM-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 6,63 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 - 3,33 -3,30(m, 2H), 2,97 - 2,76 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 7H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,37 -1,35(m, 1H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,88 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Hz, 6H), 0,67-0,65 (m, 2H).

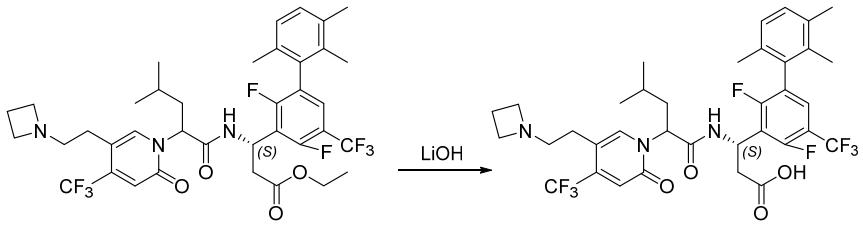
3-58. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HN-P1 y HN-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120,0 mg, 0,33 mmol), (3*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (138,3 mg, 0,33 mmol), TCFH (184,8 mg, 0,66 mmol) y NMI (108,2 mg, 1,32 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido marrón (125,0 mg). Rendimiento 50% (ESI 758,7 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (122 mg, 0,16 mmol)) con LiOH-H_2O (26,9 mg, 0,64 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **HN-P1** (36,1 mg) y **HN-P2** (37,6 mg) como sólidos blancos.

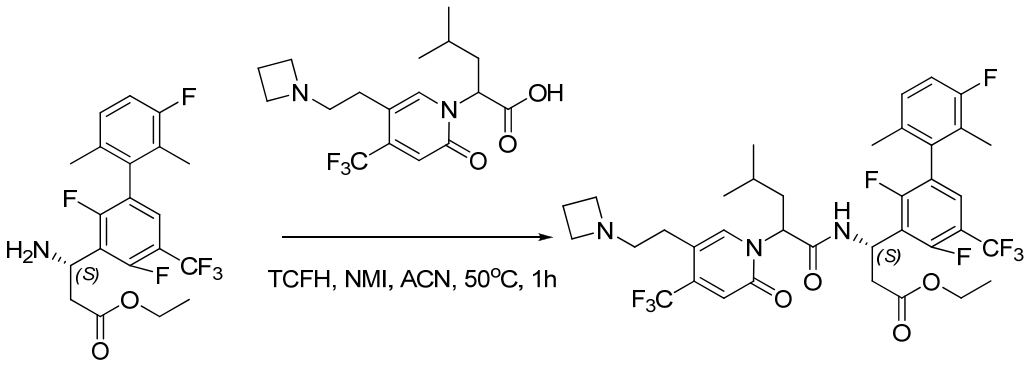
HN-P1 ESI 730,7$(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H),

5,58 – 5,50 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 5H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,99 – 1,63 (m, 10H), 1,28 (d, *J* = 35,1 Hz, 1H), 0,90 – 0,70 (m, 6H).

HN-P2 ESI 730,7 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,98 – 5,84 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 – 1,85 (m, 7H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 6H).

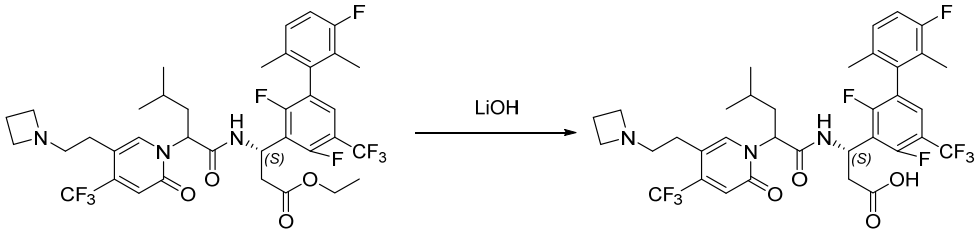
3-59. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos HO-P1 y HO-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)- 3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (86 mg, 0,24 mmol), NMI (59 mg, 0,72 mmol) y TCFH (101 mg, 0,36 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 12:1) para dar (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (116 mg). Rendimiento 63,8 % (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



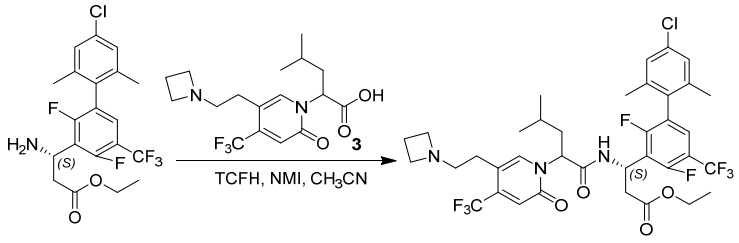
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (116 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (18,9 mg, 0,45 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HO-P1** (34 mg) y **HO-P2** (26 mg) como sólidos blancos.

HO-P1 ESI 734,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,49– 2,41 (m, 2H), 1,99– 1,89 (m, 8H), 1,39– 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

HO-P2 ESI 734,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 4H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

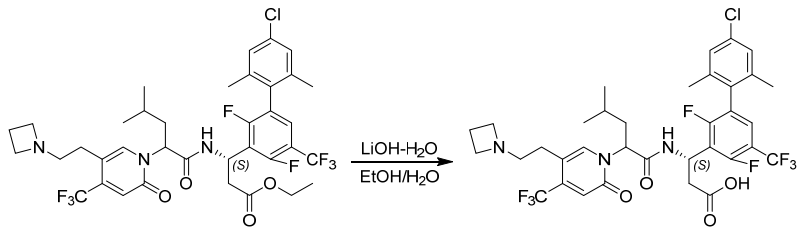
3-60. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HP-P1 y HP-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120,0 mg, 0,28 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,9 mg, 0,28 mmol), TCFH (95,4 mg, 0,34 mmol) y NMI (115,0 mg, 1,40 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (80,0 mg). Rendimiento 37% (ESI 778,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



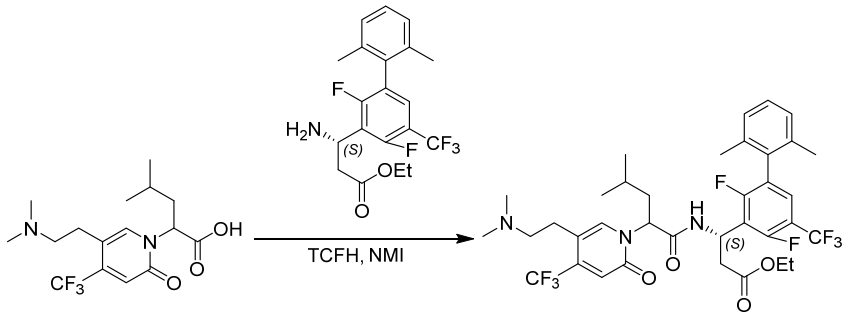
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-cloro-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (80,0 mg, 0,10 mmol) con LiOH-H_2O (12,6 mg, 0,30 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HP-P1** (12,5 mg) y **HP-P2** (24,5 mg) como sólidos blancos.

HP-P1 ESI 750,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,80 – 5,62 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,65 (m, 4H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HP-P2 ESI 750,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,47 – 3,32(m, 2H), 2,99 – 2,72 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 6H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

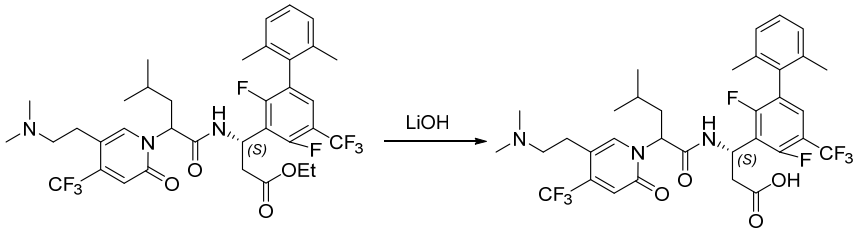
3-61. Preparación de (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)pyr ácido -idin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HQ-P1 y HQ-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (86 mg, 0,23 mmol), (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo clorhidrato de (92,0 mg, 0,23 mmol), TCFH (78,0 mg, 0,28 mmol) y NMI (38,0 mg, 0,46 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etilo) -2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (90,0 mg). Rendimiento 53,4% (ESI 732,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (90,0 mg, 0,12 mmol) con $LiOH-H_2O$ (29,0 mg, 0,68 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se

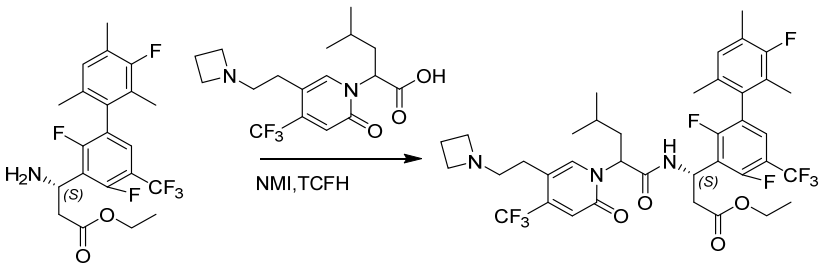
concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HQ-P1** (15,1 mg) y **HQ-P2** (35,4 mg) como sólidos blancos.

HQ-P1 ESI 704,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,78-2,72 (m, 7H), 2,09 – 1,92 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 6H).

HQ-P2 ESI 704,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (t, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 6H).

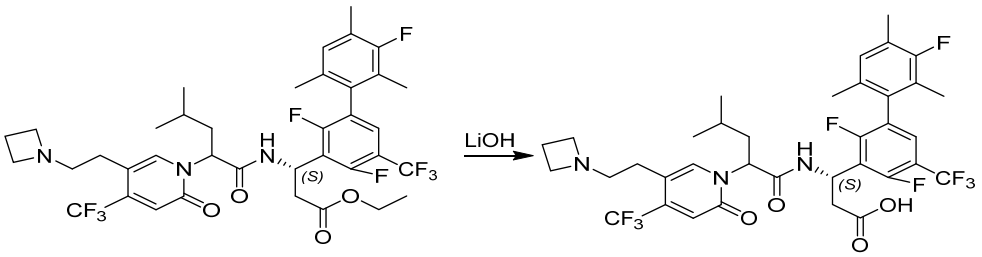
3-62. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HR-P1 y HR-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (90 mg, 0,21 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (81 mg, 0,21mmol), NMI (0,2 mL) y TCFH (88 mg, 0,32 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (80 mg). Rendimiento 50% (ESI 776,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



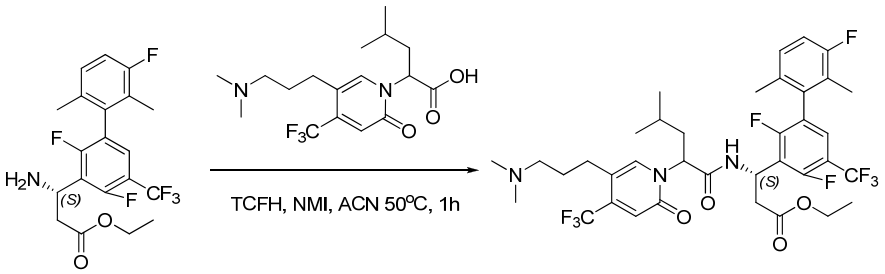
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,1 mmol) con LiOH-H_2O (13 mg, 0,3mmol) en MeOH (2,0 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 50-80%) para dar los productos diastereoméricos **HR-P1** (22,0 mg) y **HR-P2** (25,0 mg) como sólidos blancos.

HR-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,51 – 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,09 – 1,75 (m, 8H), 1,37 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

HR-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H),), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 7H),), 1,78 – 1,65 (m, 1H),), 1,40 – 1,26 (m, 1H),), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

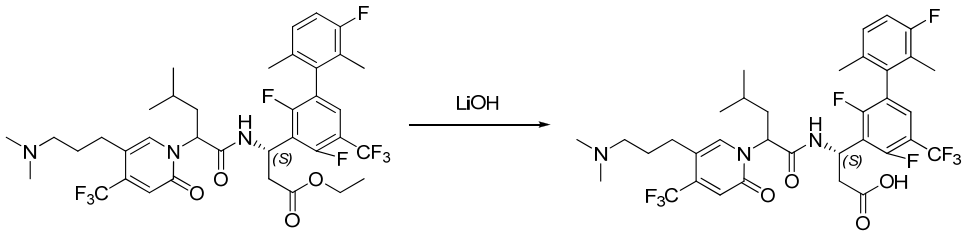
3-63. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos HS-P1 y HS-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)- 3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (86 mg, 0,24 mmol), NMI (59 mg, 0,72 mmol) y TCFH (101 mg, 0,36 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 15:1) para dar (3S)- 3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (110 mg). Rendimiento 60,4 % (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



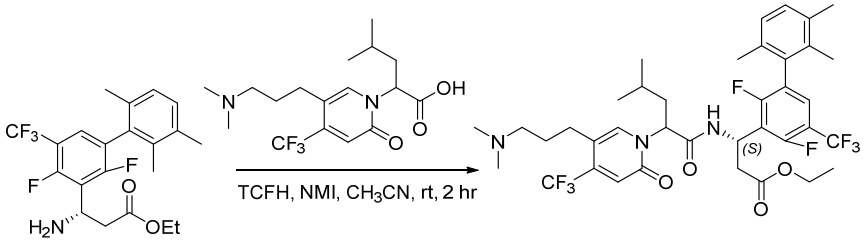
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (110 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (18,1mg, 0,43 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HS-P1** (29 mg) y **HS-P2** (30 mg) como sólidos blancos.

HS-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,64 – 5,53 (m, 1H), 5,45 – 5,41 (m, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 3H), 2,47 – 2,35 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 8H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

HS-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,60 (m, 3H), 2,05 – 1,84 (m, 9H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 6H).

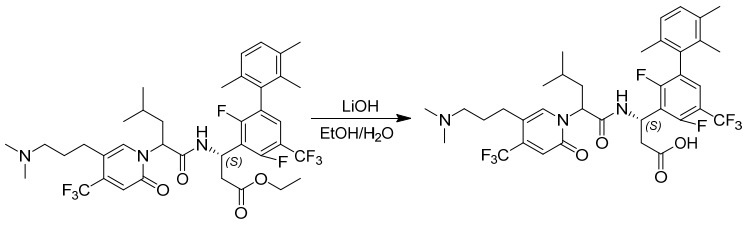
3-64. Preparación de ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (HT-P1 y HT-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,39 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (153 mg, 0,42 mmol), TCFH (218 mg, 0,78 mmol) y NMI (160 mg, 1,95 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) para dar (3S)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (120 mg). Rendimiento 43,9 % (ESI 760,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



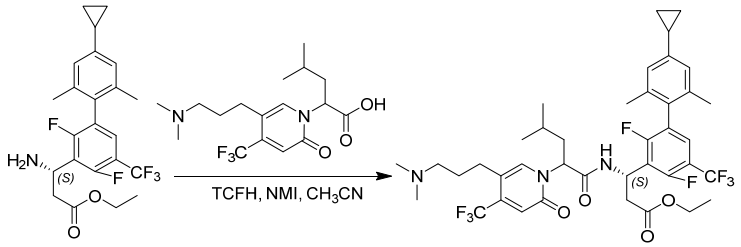
Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (120 mg, 0,17 mmol) con LiOH-H_2O (22 mg, 0,52 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-65%) para dar los productos diastereoméricos **HT-P1** (20 mg) y **HT-P2** (23 mg) como sólidos blancos.

HT-P1 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (m, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,97 (m, *J* = 16,3, 8,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 5H), 2,16 (s, 6H), 1,84 (m, *J* = 18,7, 9,9 Hz, 5H), 1,73 (d, *J* = 29,3 Hz, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,27 (m, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 0,85 (m, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 6H).

HT-P2 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,84 (m, *J* = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,72 – 2,57 (m, 3H), 2,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,09 – 1,85 (m, 9H), 1,66 (m, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 0,95 – 0,71 (m, 6H).

3-65. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HU-P1 y HU-P2)

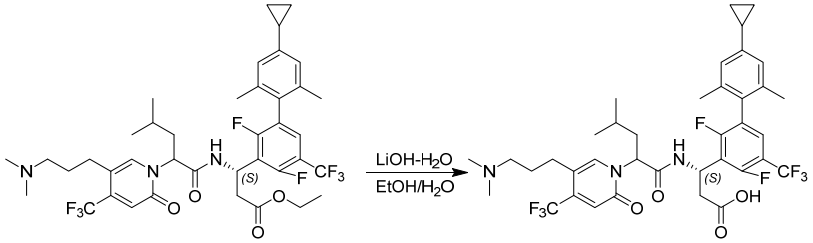
Paso 1: (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140,0 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (116,0 mg, 0,32 mmol), TCFH (106,6

mg, 0,38 mmol) y NMI (131,4 mg, 1,60 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (150,0 mg). Rendimiento 60% (ESI 786,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



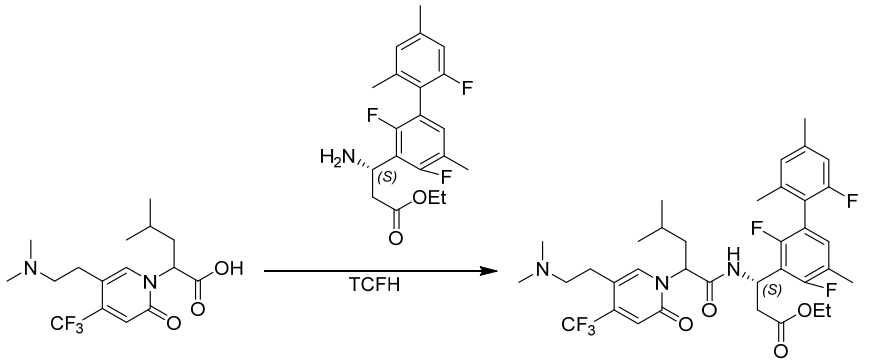
Se trató (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150,0 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (23,9 mg, 0,57 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **HU-P1** (54,5 mg) y **HU-P2** (50,5 mg) como sólidos blancos.

HU-P1 ESI 758,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 3H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,76 – 2,57 (m, 3H), 2,11 – 1,79 (m, 11H), 1,41 – 1,27 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 8H), 0,71 – 0,65 (m, 2H).

HU-P2 ESI 758,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 3H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,57 (m, 3H), 2,09 – 1,81 (m, 10H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 2H), 0,89 – 0,83 (m, 6H), 0,72 – 0,65 (m, 2H).

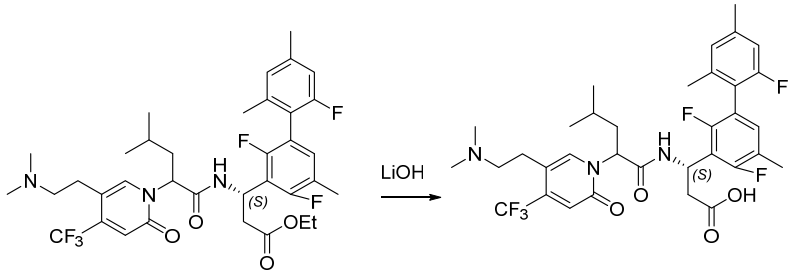
3-66. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HV-P1 y HV-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (142 mg, 0,41 mmol), clorhidrato de (3S)-3-amino-3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150,0 mg, 0,41 mmol), TCFH (137,0 mg, 0,48 mmol) y NMI (67,0 mg, 0,81 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido) -3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (160,0 mg). Rendimiento 56,1% (ESI 696,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



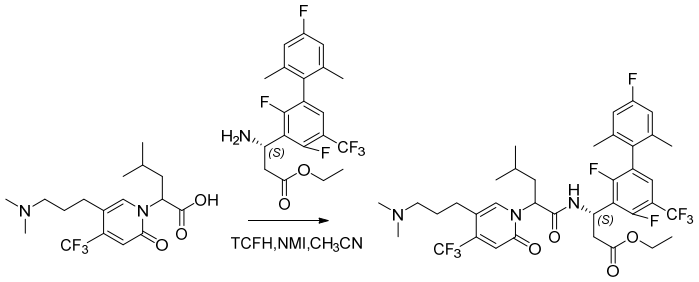
Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160,0 mg, 0,23 mmol) con LiOH-H_2O (50,0 mg, 1,15 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **HV-P1** (41,3 mg) y **HV-P2** (45,5 mg) como sólidos blancos.

HV-P1 ESI 668,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,77 – 5,64 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 3H), 2,74-2,66 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,95-0,92 (m, 6H).

HV-P2 ESI 668,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 7H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 6H).

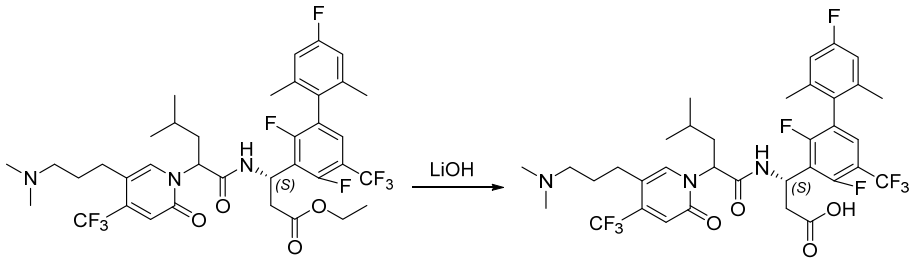
3-67. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos HW-P1 y HW-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,28 mmol), (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (117,3 mg, 0,28 mmol), TCFH (156,8 mg, 0,56 mmol) y NMI (91,8 mg, 1,12 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido marrón (150,0 mg). Rendimiento 71% (ESI 764,7 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



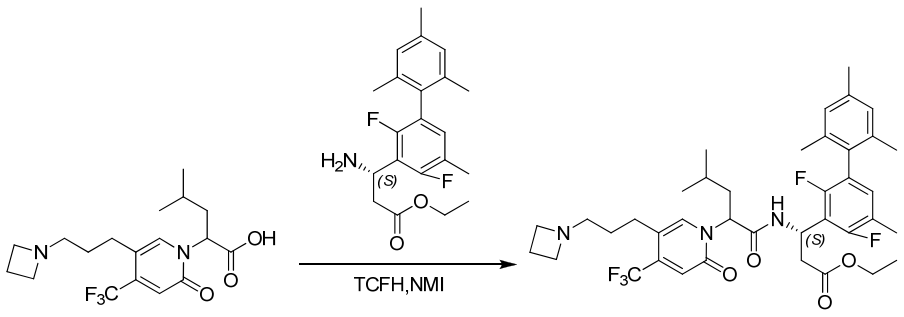
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,20 mmol)) con LiOH-H_2O (33,6 mg, 0,80 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **HW-P1** (60,1 mg) y **HW-P2** (50,0 mg) como sólidos blancos.

HW-P1 ESI 736,6 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,55 (m, 3H), 2,12 – 1,84 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

HW-P2 ESI 736,6 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 3H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,50 (m, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 8H), 1,67 – 1,52 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 6H).

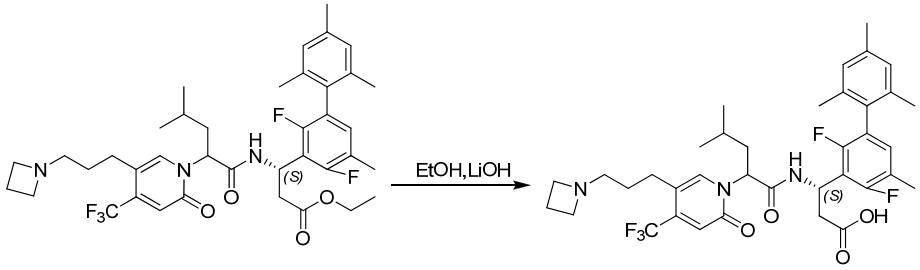
3-68. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos HX-P1 y HX-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,27 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (97 mg, 0,27 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (378 mg, 1,35 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (140 mg). Rendimiento 73% (ESI 718,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,20 mmol) con $LiOH-H_2O$ (76 mg, 1,80 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **HX-P1** (41,0 mg) y **HX-P2** (40,0 mg) como sólidos blancos.

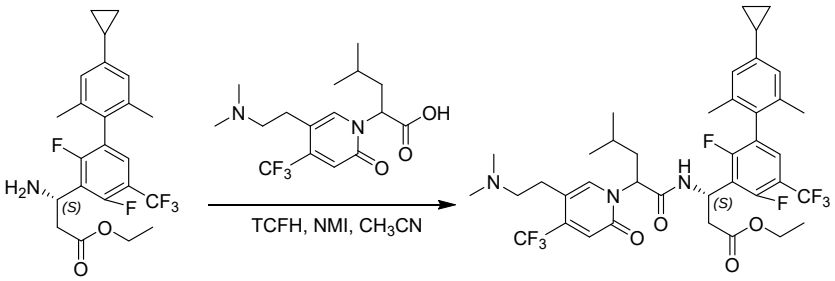
HX-P1 ESI 690,3$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91 (d, *J* = 21,2 Hz, 6H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

HX-P2 ESI 690,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 4H), 5,91 – 5,81 (m, 1H), 5,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 4H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,69 (m, 9H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,41 - 1,22 (m, 1H), 0,94 - 0,78 (m, 6H).

3-69. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-

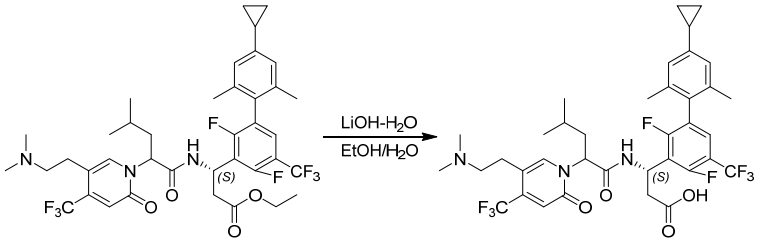
(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HY-P1 y HY-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140,0 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (101,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (97,6 mg, 0,35 mmol) y NMI (71,4 mg, 0,87 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (130,0 mg). Rendimiento 57% (ESI 772,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (130,0 mg, 0,17 mmol) con LiOH-H_2O (21,4 mg, 0,51 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl

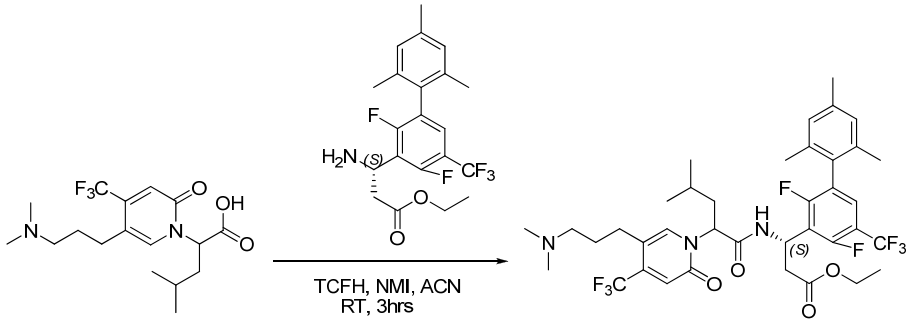
2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **HY-P1** (40 mg) y **HY-P2** (50,3 mg) como sólidos blancos.

HY-P1 ESI 744,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 2H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 7H), 2,05 – 1,91 (m, 5H), 1,91 – 1,79 (m, 4H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 8H), 0,72 – 0,64 (m, 2H).

HY-P2 ESI 744,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,89 – 2,75 (m, 7H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 6H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,91 – 0,84 (m, 6H), 0,75 – 0,63 (m, 2H).

3-70. Preparación de ácido (*3S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos HZ-P1 y HZ-P2)

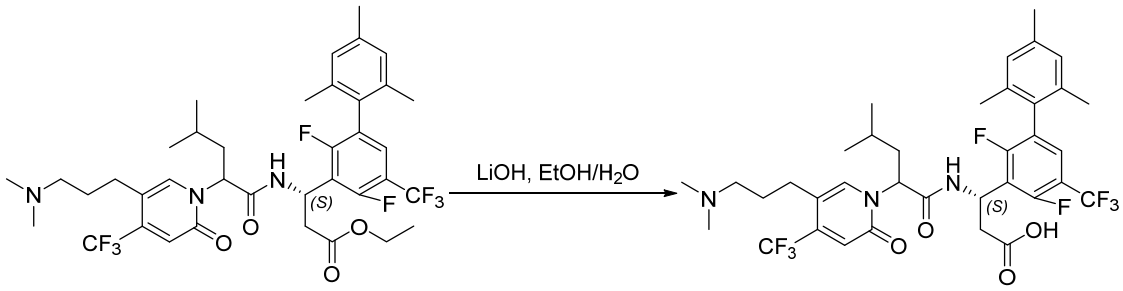
Paso 1: (*3S*)- 3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (208 mg, 0,50 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (180 mg, 0,50 mmol), TCFH (280 mg, 1,0 mmol) y NMI (123 mg, 1,5 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 97: 3) para dar (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-

(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (200 mg). Rendimiento 53% (ESI 760,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (*3S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



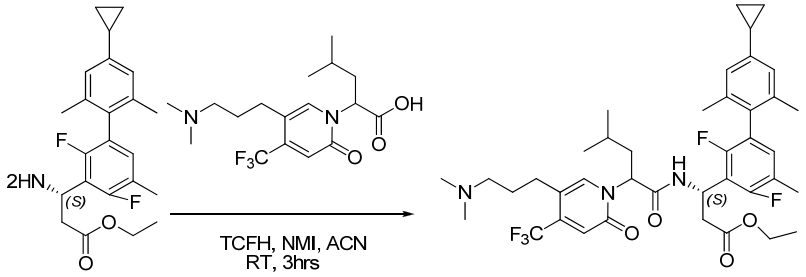
Se trató (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (200 mg, 0,26 mmol) con LiOH-H_2O (55 mg, 1,3 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **HZ-P1** (7,0 mg) y **HZ-P2** (62,0 mg) como sólidos blancos.

HZ-P1 ESI 732,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 7H), 1,87 (s, 3H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

HZ-P2 ESI 732,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,82-5,80 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,63 -2,60(m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 6H).

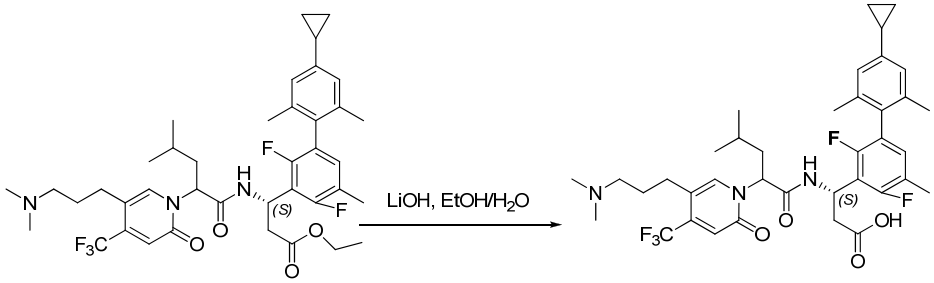
3-71. Preparación de ácido (*3S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IA-P1 y IA-P2)

Paso 1: (*3S*)- 3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (107 mg, 0,28 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,28 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) y NMI (69 mg, 0,84 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 97: 3) para dar (*3S*)- 3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (100 mg). Rendimiento 49% (ESI 732,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (*3S*)-3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (*3S*)- 3-(4'-ciclopropil-2,4-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (27 mg, 0,65 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IA-P1** (37,3 mg) y **IA-P2** (38,5 mg) como sólidos blancos.

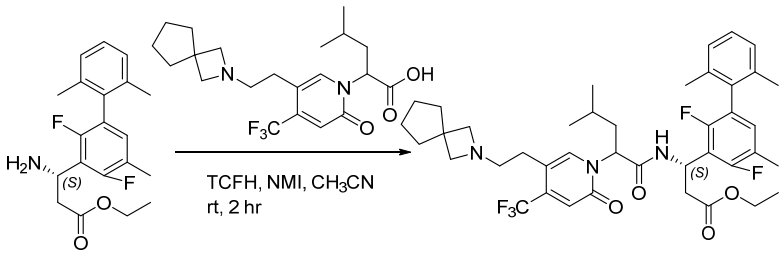
IA-P1 ESI 704,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,93 -2,90(m, 1H), 2,77

(s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,24 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 8H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 8H), 0,72 – 0,56 (m, 2H).

IA-P2 ESI 704,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 16,3 Hz, 3H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,01-3,00 (m, 2H), 2,85 - 2,83(m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 10H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 6H), 0,71 – 0,64 (m, 2H).

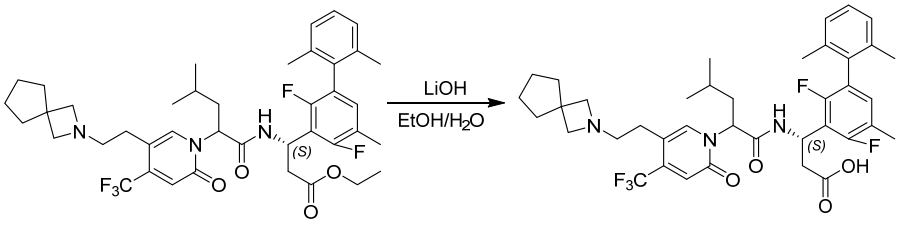
3-72. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (IB-P1 y IB-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,40 mmol), ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (182 mg, 0,54 mmol), TCFH (224 mg, 0,80 mmol) y NMI (164 mg, 2,0 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (130 mg). Rendimiento 43,3 % (ESI 744,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



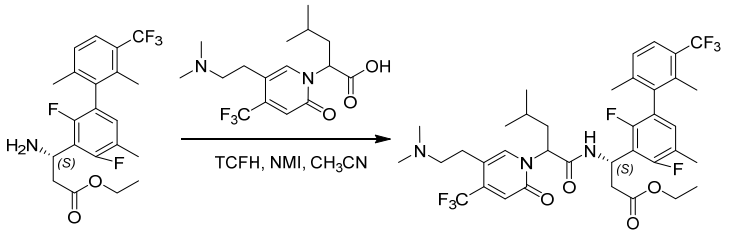
Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,17 mmol) con LiOH-H_2O (22 mg, 0,52 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-65%) para dar los productos diasteroméricos **IB-P1** (48 mg) y **IB-P2** (65 mg) como sólidos blancos.

IB-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,18 (m, *J* = 24,2, 7,1 Hz, 3H), 6,94 (m, *J* = 14,9, 6,5 Hz, 2H), 5,87 (m, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,75 (m, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,03 (m, *J* = 15,2, 9,9 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,70 (m, *J* = 15,3, 4,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 1,98 (m, 8H), 1,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 0,99 (m, *J* = 6,6, 1,2 Hz, 6H).

IB-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 3H), 6,99 – 6,73 (m, 2H), 5,92 (m, *J* = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 3H), 2,47 (m, *J* = 16,1, 3,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H), 1,91 (m, *J* = 26,9, 12,0, 7,3 Hz, 5H), 1,74 – 1,56 (m, 5H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,89 (m, *J* = 9,1, 6,6 Hz, 6H).

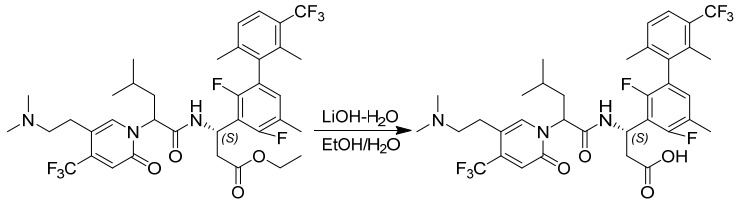
3-73. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IC-P1 y IC-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (170,0 mg, 0,41 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (142,8 mg, 0,49 mmol), TCFH (137,5 mg, 0,76 mmol) y NMI (68,8 mg, 1,64 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (210,0 mg). Rendimiento 69% (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



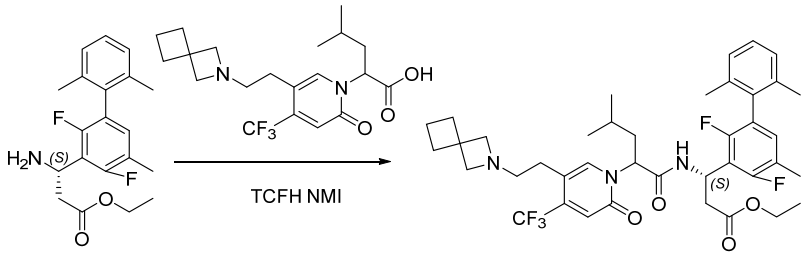
Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (210,0 mg, 0,28 mmol) con LiOH-H_2O (35,2 mg, 0,84 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **IC-P1** (53,3 mg) y **IC-P2** (78,3 mg) como sólidos blancos.

IC-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 8H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

IC-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,01 – 2,94 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 7H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 6H).

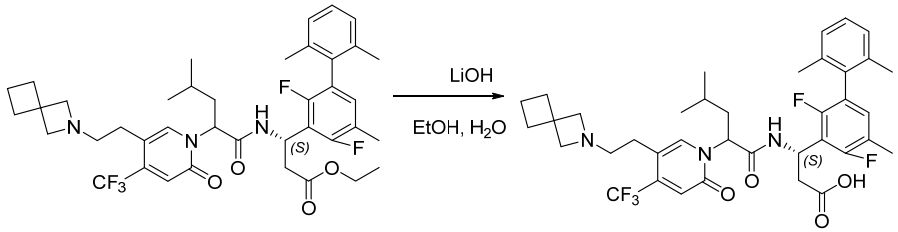
3-74. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos ID-P1 y ID-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (220 mg, 0,63 mmol), ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (240 mg, 0,6 mmol), TCFH (336 mg, 1,2 mmol) y NMI (246 mg, 3,0 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (310 mg). Rendimiento 70,8 % (ESI 730,4 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (310 mg, 0,42 mmol) con LiOH-H_2O (54 mg, 1,28 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se

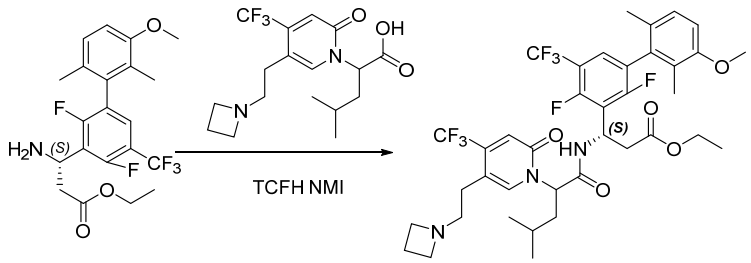
concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 40-60%) para dar los productos diastereoméricos **ID-P1** (72 mg) y **ID-P2** (96 mg) como sólidos blancos.

ID-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,83 – 5,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,64 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 7H), 2,04 – 1,89 (m, 8H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 6H).

ID-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,95 – 5,86 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 7H), 2,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,83 (m, 6H).

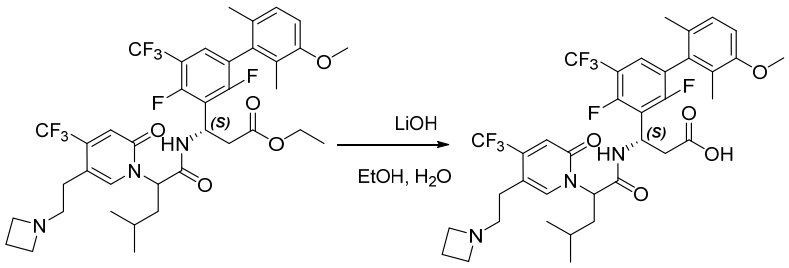
3-75. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IE-P1 y IE-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,35 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,41 mmol), TCFH (213 mg, 0,76 mmol) y NMI (156 mg, 1,9 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (180 mg). Rendimiento 66,4 % (ESI 774,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



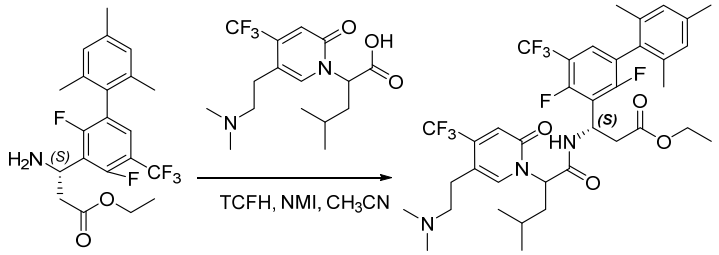
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,23 mmol) con LiOH-H_2O (30 mg, 0,7 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-60%) para dar los productos diastereoméricos **IE-P1** (46 mg) y **IE-P2** (53 mg) como sólidos blancos.

IE-P1 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (t, *J* = 30,1 Hz, 6H), 1,41 – 1,32 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

IE-P2 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,96 – 5,84 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 7H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

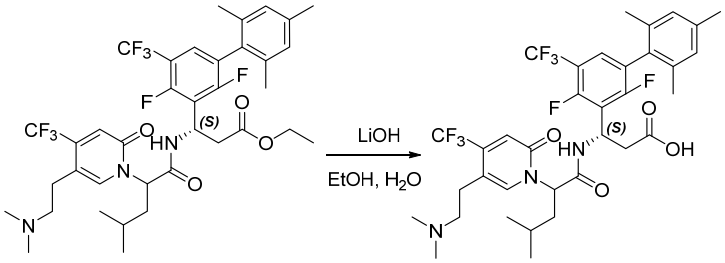
3-76. Preparación de ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IF-P1 y IF-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (210 mg, 0,5 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (200 mg, 0,57 mmol), TCFH (364 mg, 1,3 mmol) y NMI (246 mg, 3,0 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (330 mg). Rendimiento 88,5 % (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (330 mg, 0,44 mmol) con LiOH-H_2O (56 mg, 1,34 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-58%) para dar los productos diastereoméricos **IF-P1** (96 mg) y **IF-P2** (94 mg) como sólidos blancos.

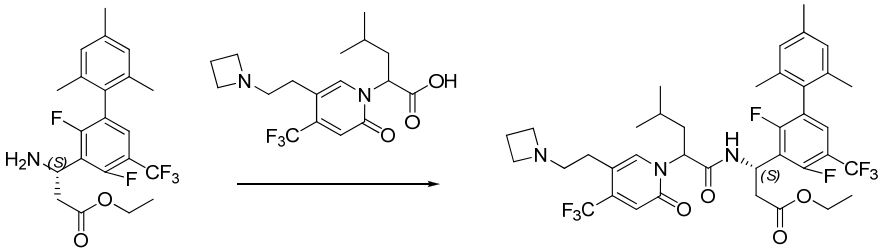
IF-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m,

3H), 2,80 – 2,70 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

IF-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,85 – 5,76 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

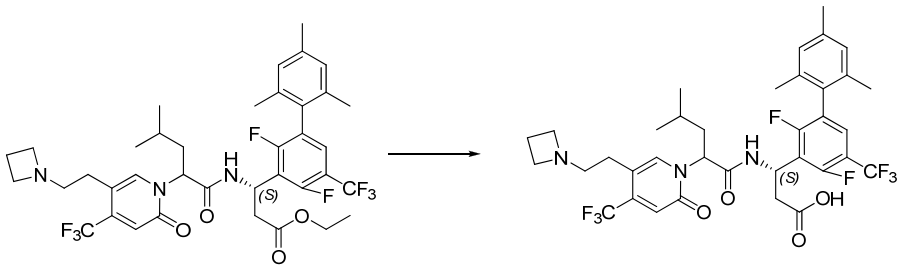
3-77. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos IG-P1 y IG-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,41 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (173 mg, 0,41 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (364 mg, 1,30 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (150 mg). Rendimiento 54% (ESI 758,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



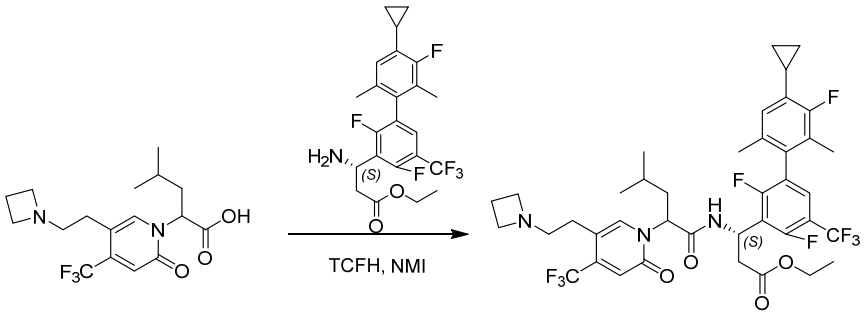
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1,00 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (0,4 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **IG-P1** (33,0 mg) y **IG-P2** (51,0 mg) como sólidos blancos.

IG-P1 ESI 730,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,69 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 8H), 1,52 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

IG-P2 ESI 730,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,00 – 5,83 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 7H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 1H), 1,03 – 0,80 (m, 6H).

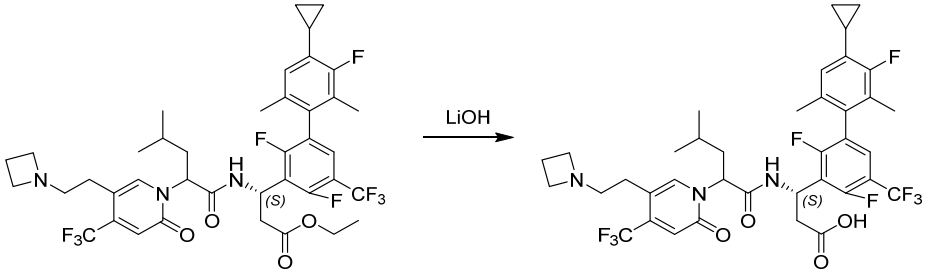
3-78. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IH-P1 y IH-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,17 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,33 mmol), TCFH(74 mg, 0,26 mmol), y 1-metilimidazol (57 mg, 0,70 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100 mg) como un sólido marrón. Rendimiento 71,4 % (ESI 802,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



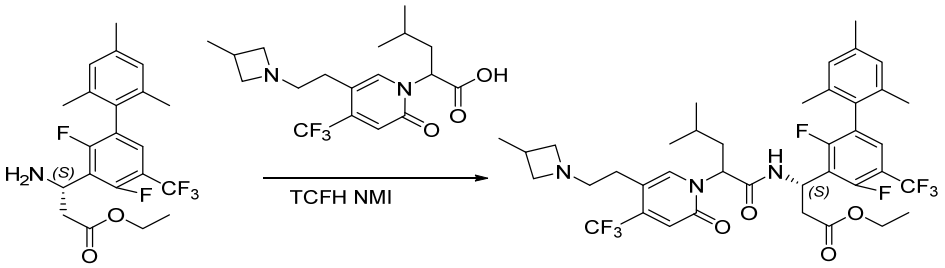
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (27 mg, 0,65 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6~7 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IH-P1** (13,8 mg) y **IH-P2** (16,7 mg) como sólidos blancos.

IH-P1 ESI 774,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,68 (m, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 2H), 4,02 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 2,93 – 2,70 (m, 4H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,93 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,82 (m, 3H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 1,01– 0,92 (m, 8H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).

IH-P2 ESI 774,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,87– 5,91 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,77 (m, 3H), 2,63– 2,58 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,13– 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 7H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,91 – 0,86(m, 6H), 0,77 – 0,74 (m, 2H) .

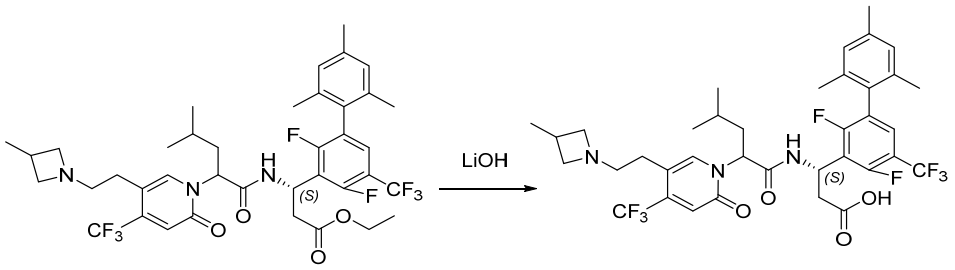
3-79. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico (compuestos II-P1 y II-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (108 mg, 0,29 mmol), *TCFH* (120 mg, 0,43 mmol) y NMI (119 mg, 1,45 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (150 mg). Rendimiento 67% (ESI 772,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico



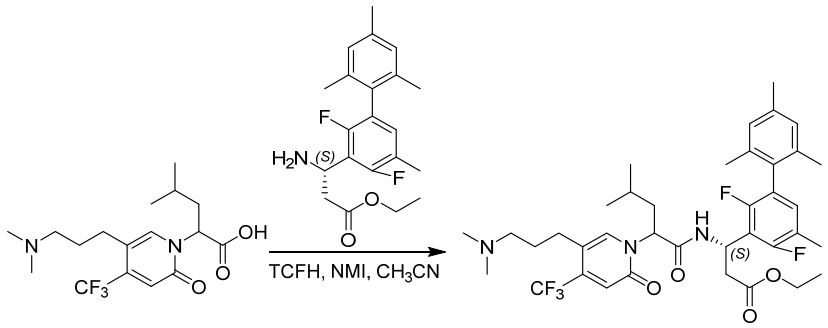
Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (24 mg, 0,57 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 20-85%) para dar los productos diastereoméricos **II-P1** (33 mg) y **II-P2** (49 mg) como sólidos blancos.

II-P1 ESI 744,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,61 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,78 (m, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

II-P2 ESI 744,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,89 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,02 – 2,85 (m, 4H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,18 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

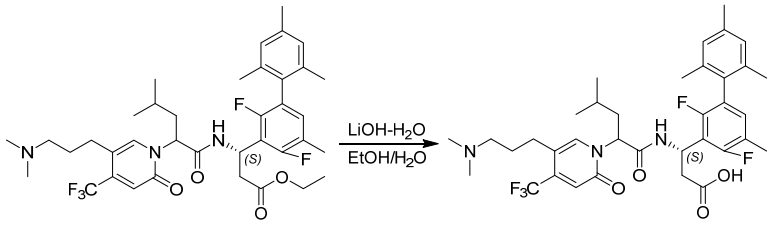
3-80. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IJ-P1 y IJ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120,0 mg, 0,33 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (119,6 mg, 0,33 mmol), *TCFH* (138,9 mg, 0,50 mmol) y NMI (81,3 mg, 0,99 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a 50°C durante 0,5 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (160,0 mg). Rendimiento 68% (ESI 706,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (160,0 mg, 0,23 mmol) con $LiOH-H_2O$ (29,0 mg, 0,69 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **IJ-P1** (52,0 mg) y **IJ-P2** (44,0 mg) como sólidos blancos.

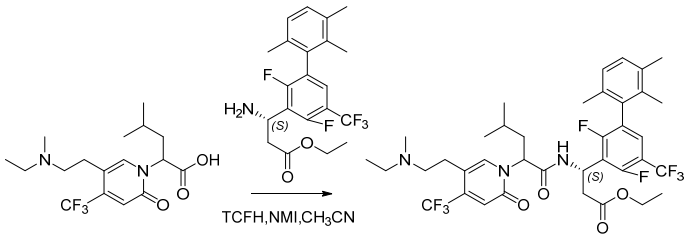
IJ-P1 ESI 678,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 4H), 5,78 – 5,72 (m, 2H), 3,09 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,28 (s,

3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 7H), 1,41 – 1,26 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

IJ-P2 ESI 678,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 4H), 5,88 – 5,82 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,72 – 2,45 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 9H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 6H).

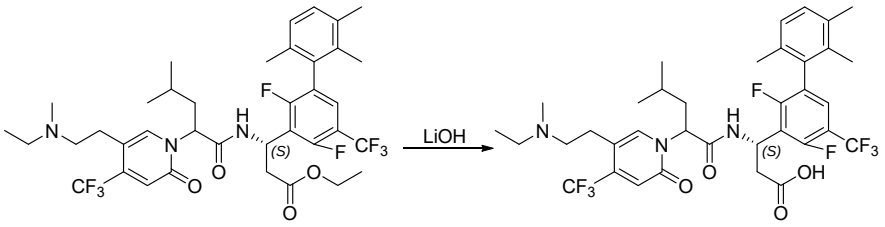
3-81. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IK-P1 y IK-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,28 mmol), (3S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (116,2 mg, 0,28 mmol), TCFH (156,8 mg, 0,56 mmol) y NMI (91,8 mg, 1,12 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido marrón (110,0 mg). Rendimiento 52% (ESI 760,7 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



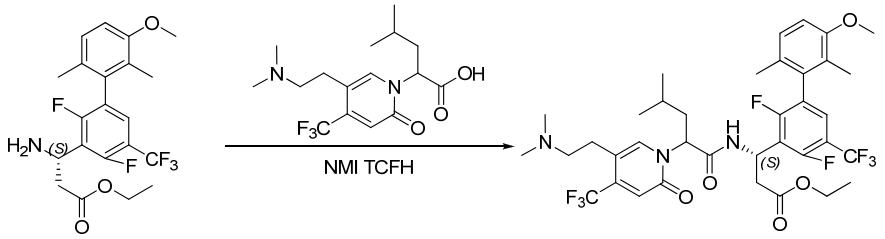
Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (110 mg, 0,14 mmol) con LiOH-H_2O (23,5 mg, 0,56 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **IK-P1** (34,1 mg) y **IK-P2** (29,4 mg) como sólidos blancos.

IK-P1 ESI 732,7$(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,66 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 4H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 5H), 1,81 (d, *J* = 15,0 Hz, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

IK-P2 ESI 732,7 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 7H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 4H), 0,92 – 0,78 (m, 6H).

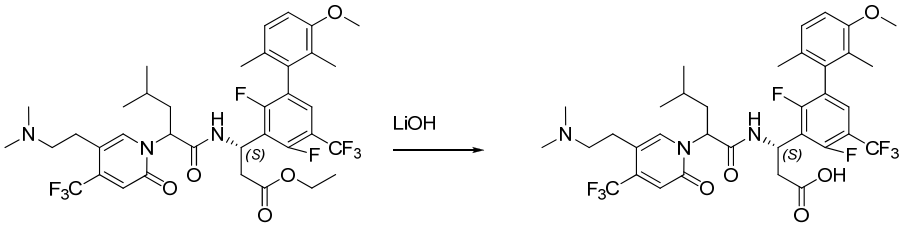
3-82. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IL-P1 y IL-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (122 mg, 0,35 mmol), (3*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (150 mg, 0,35 mmol), NMI (86 mg, 1,05 mmol) y TCFH (147 mg, 0,53 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (180 mg). Rendimiento 68 % (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



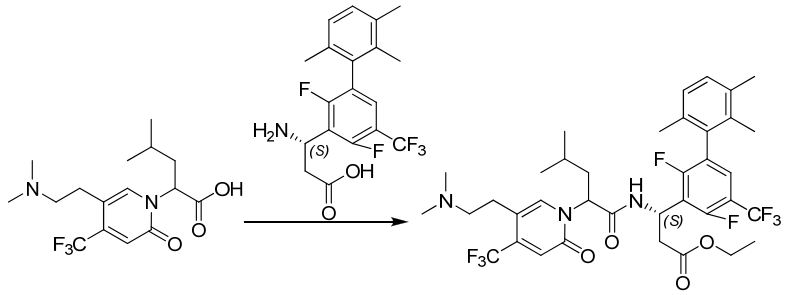
(3*S*)- 3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (180 mg, 0,24 mmol) se trató con LiOH-H_2O (40 mg, 0,96 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IL-P1** (47 mg) y **IL-P2** (57 mg) como sólidos blancos.

IL-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 5,78 – 5,63 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 7H), 2,09 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 6H), 1,45 – 1,33 (m,1H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

IL-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 2H), 5,86 – 5,77 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 3,01 – 2,71 (m, 9H), 2,78 – 2,50 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 7H), 1,80 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,22 (m, 1H), 0,97 – 0,77 (m, 6H).

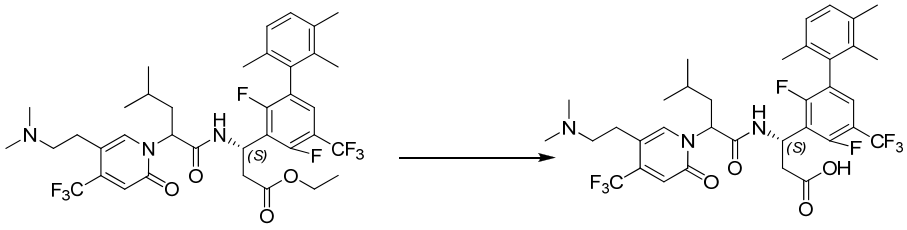
3-83. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos IM-P1 y IM-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,29 mmol), (3*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (378 mg, 1,35 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido blanco (130 mg). Rendimiento 60% (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (130 mg, 0,17 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1,00 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN

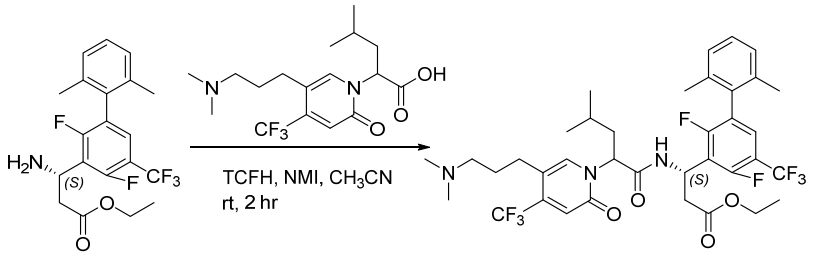
30-70%) para dar los productos diasteroméricos **IM-P1** (35,0 mg) y **IM-P2** (30,0 mg) como sólidos blancos.

IM-P1 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,75 (d, *J* = 14,0 Hz, 7H), 2,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 5H), 1,82 (d, *J* = 15,0 Hz, 3H), 1,43 – 1,23 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 6H).

IM-P2 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00 –1,84 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

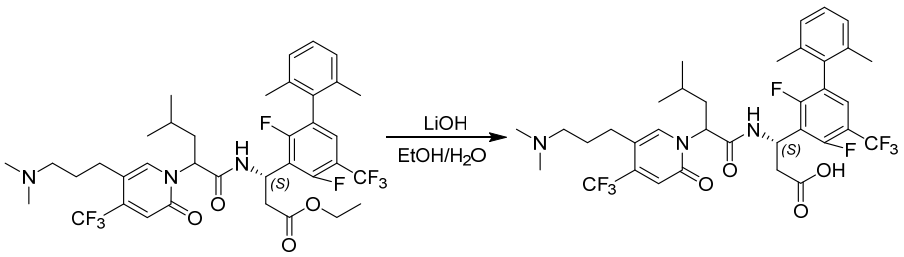
3-84. Preparación de ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (EN-P1 y EN-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (136 mg, 0,34 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (120 mg, 0,30 mmol), TCFH (168 mg, 0,60 mmol) y NMI (123 mg, 1,5 mmol) en CH_3CN (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3OH, 0~85%) para dar (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (120 mg). Rendimiento 43,3 % (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



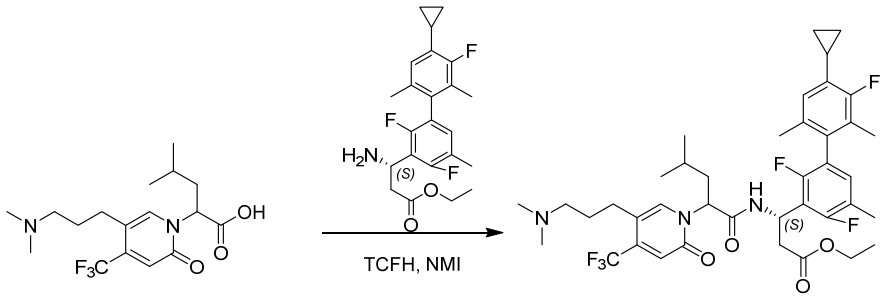
Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (120 mg, 0,16 mmol) con LiOH-H_2O (17 mg, 0,40 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-65%) para dar los productos diastereoméricos **EN-P1** (33 mg) y **EN-P2** (36 mg) como sólidos blancos.

EN-P1 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,38 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (m, *J* = 7,7, 6,3 Hz, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (m, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 (m, *J* = 15,7, 9,3 Hz, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,77 – 2,59 (m, 3H), 2,08 – 1,89 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

EN-P2 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,82 (m, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 3H), 2,80 (s, 4H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,20 – 1,81 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,86 (m, *J* = 9,8, 6,7 Hz, 6H).

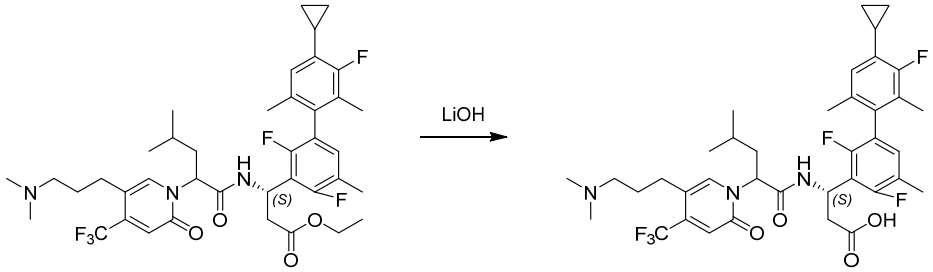
3-85. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico

Paso 1: (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (197 mg, 0,48 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (160 mg, 0,44 mmol), *TCFH*(185 mg, 0,66 mmol), y 1-metilimidazol (144 mg, 1,76 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (230 mg) como un sólido amarillo. Rendimiento 70,0% (ESI 750,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(4'-ciclopropil-2,3',4-trifluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (230 mg, 0,31 mmol) con LiOH-H_2O (51,6 mg, 1,23 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6~7 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IO-P1** (79,7 mg) y **IO-P2** (60,6 mg) como sólidos blancos.

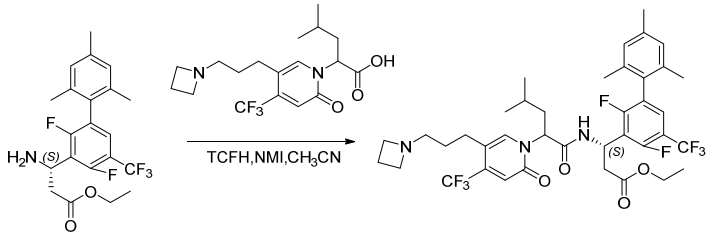
IO-P1 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,65 – 6,63 (m, 1H), 5,77 – 5,71(m, 2H), 3,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96 –

2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 – 1,82 (m, 11H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 8H), 0,77 – 0,70(m, 2H).

IO-P2 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,85 – 5,85 (m, 1H), 5,57 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,14 – 3,11 (m, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 7H), 2,68 – 2,52 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 – 1,89 (m, 10H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,03 – 0,92 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 0,76 – 0,70 (m, 2H),.

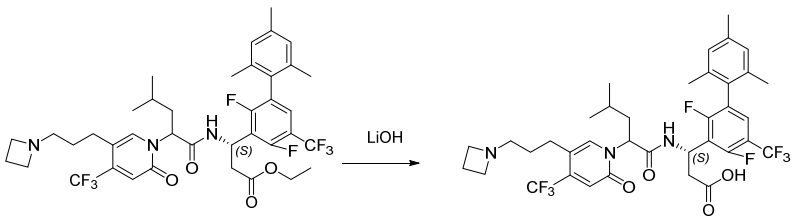
3-86. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IP-P1 y IP-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (112,0 mg, 0,27 mmol), ácido 2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,27 mmol), TCFH (151,2 mg, 0,54 mmol) y NMI (88,6 mg, 1,08 mmol) en CH_3CN (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido marrón (130,0 mg). Rendimiento 63% (ESI 772,6 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



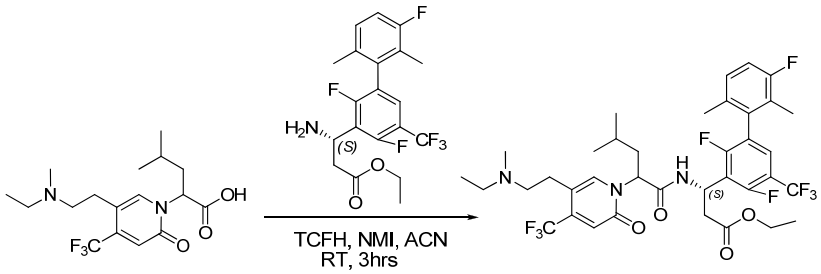
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(azetidin-1-il)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,17 mmol)) con LiOH-H_2O (28,6 mg, 0,68 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IP-P1** (38,0 mg) y **IP-P2** (42,0 mg) como sólidos blancos.

IP-P1 ESI 744,7 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,74 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (d, *J* = 43,4 Hz, 5H), 1,34 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

IP-P2 ESI 744,7 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 55,2 Hz, 3H), 5,87 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,19 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,71 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,39 – 1,20 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 6H).

3-87. Preparación de ácido (*3S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos IQ-P1 y IQ-P2)

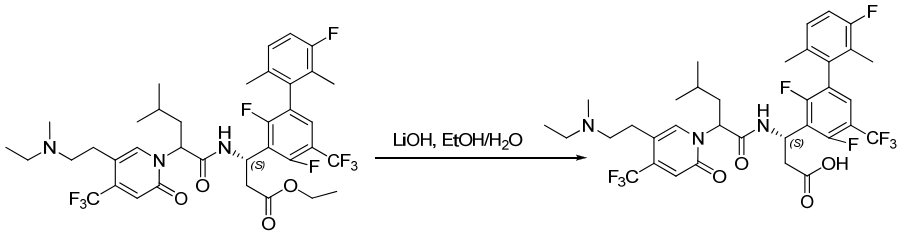
Paso 1: (*3S*)- 3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*3S*)- 3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (118 mg, 0,28 mmol), ácido 2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,28 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) y NMI (69 mg, 0,84 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice

(DCM: MeOH 97: 3) para dar (*3S*)- 3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (120 mg). Rendimiento 55% (ESI 764,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (*3S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



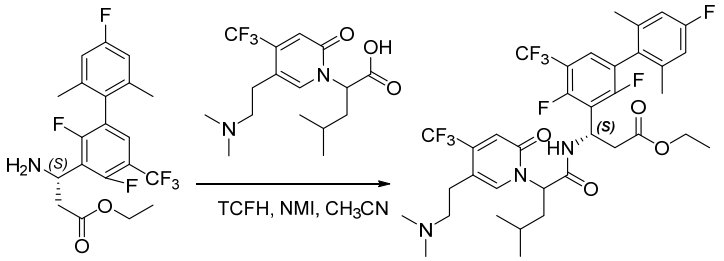
Se trató (*3S*)- 3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (27 mg, 0,65 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **IQ-P1** (30,3 mg) y **IQ-P2** (23,1 mg) como sólidos blancos.

IQ-P1 ESI 736,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,8 Hz 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,72-5,68 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,97-2,92 (m, 3H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,02-1,87 (m, 8H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93-0,90 (m, 6H).

IQ-P2 ESI 736,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,28 – 3,08 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 4H), 0,87 -0,85(m, 6H).

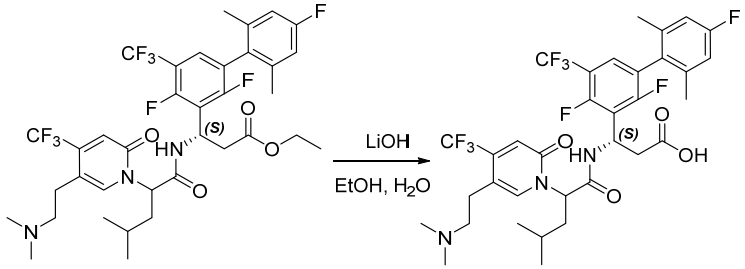
3-88. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IR-P1 y IR-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (150 mg, 0,52 mmol) y NMI (106 mg, 1,3 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (110 mg). Rendimiento 61,1 % (ESI 750,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3S)-3-(2,4-difluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (110 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (13 mg, 0,3 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN

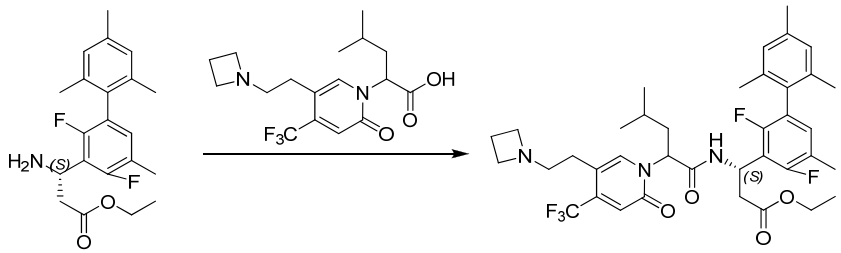
35-60%) para dar los productos diastereoméricos **IR-P1** (32 mg) y **IR-P2** (39 mg) como sólidos blancos.

IR-P1 ESI 722,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,79 – 5,62 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 7H), 2,11 – 1,84 (m, 8H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,02 – 0,88 (m, 6H).

IR-P2 ESI 722,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,9 Hz, 3H), 5,80 (dd, *J* = 9,9, 5,6 Hz, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,67 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 0,95 - 0,79 (m, 6H).

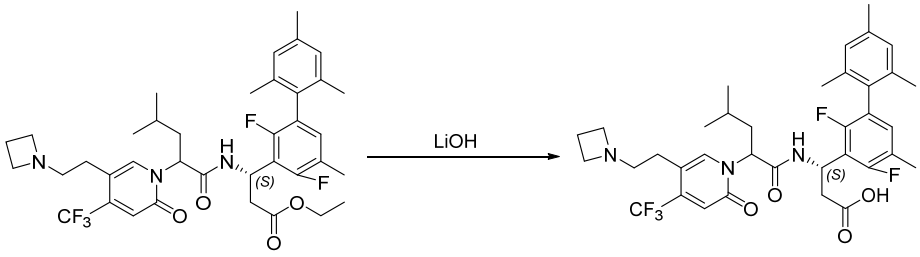
3-89. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos ES-P1 y ES-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (240 mg, 0,66 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (240 mg, 0,66 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (378 mg, 1,35 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (290 mg). Rendimiento 62% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



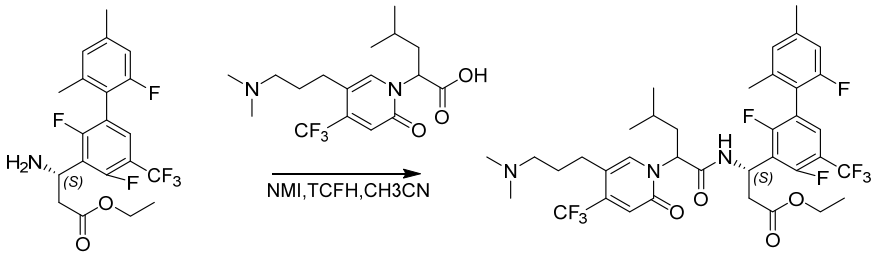
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (290 mg, 0,41 mmol) con LiOH-H_2O (86 mg, 2,05 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diastereoméricos **ES-P1** (66,0 mg) y **ES-P2** (93,0 mg) como sólidos blancos.

ES-P1 ESI 675,9$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 15,9 Hz, 6H), 2,06 – 1,93 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

ES-P2 ESI 676,0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (s, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 4H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,97 - 2,72 (m, 3H), 2,54 - 2,39 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 2,00 - 1,87 (m, 7H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,46 - 1,26 (m, 1H), 0,94 - 0,80 (m, 6H).

3-90. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IT-P1 y IT-P2)

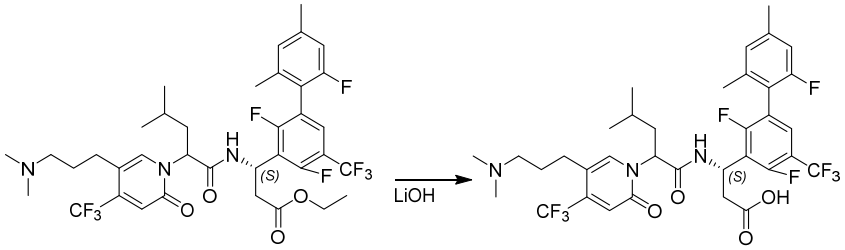
Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120,0 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-

(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (105,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (123,2 mg, 0,44 mmol) y NMI (118,9 mg, 1,45 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (160,0 mg). Rendimiento 73% (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



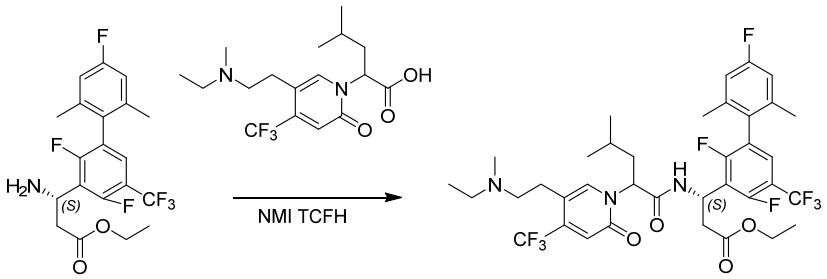
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160,0 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (26,5 mg, 0,63 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **IT-P1** (30,0 mg) y **IT-P2** (49,0 mg) como sólidos blancos.

IT-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,83 – 2,55 (m, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,82 (m, 7H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

IT-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 5,84 - 5,75 (m, 1H), 5,70 - 5,60 (m, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 7H), 2,70 - 2,59 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,15 - 1,84 (m, 6H), 1,75 - 1,55 (m, 1H), 1,37 -1,15 (m, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 6H).

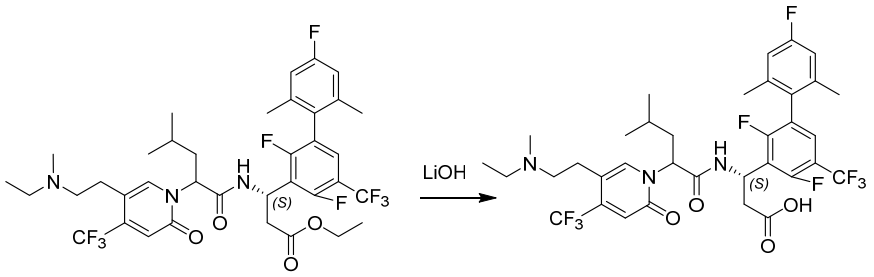
3-91. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IU-P1 y IU-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (162,4 mg, 0,58 mmol) y NMI (119,0 mg, 1,45 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (160,0 mg). Rendimiento 73% (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(etil(metil)amino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160,0 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (26,5 mg, 0,63 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A

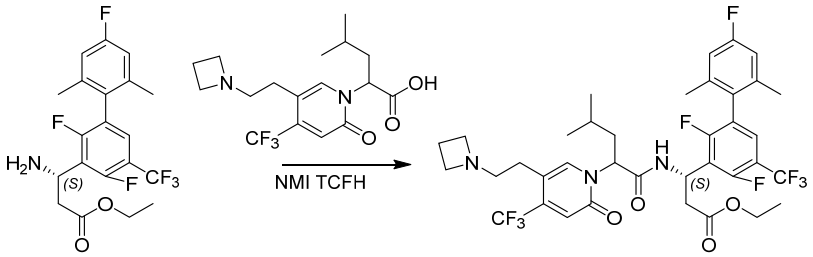
(MeCN 30-90%) para dar los productos diasteroméricos **IU-P1** (34,0 mg) y **IU-P2** (32,0 mg) como sólidos blancos.

IU-P1 ESI 736,2 $(M+H)^{+1}$H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,83 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 1,86 (m, 8H), 1,43 – 1,23 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

IU-P2 ESI 736,2 $(M+H)^{+}$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,92 – 2,63 (m, 5H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 4H), 0,94 - 0,81 (m, 6H)

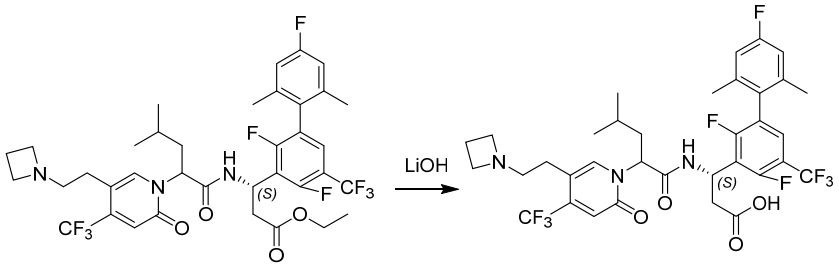
3-92. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IV-P1 y IV-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (120,0 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (103,0 mg, 0,29 mmol), TCFH (162,4 mg, 0,58 mmol) y NMI (118,9 mg, 1,45 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~80%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (180,0 mg). Rendimiento 82,6% (ESI 762,3 $[M+H]^{+}$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



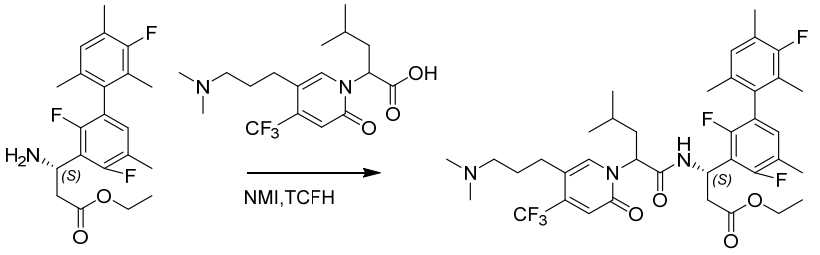
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (180,0 mg, 0,24 mmol) con LiOH-H_2O (30,2 mg, 0,72 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-90%) para dar los productos diastereoméricos **IV-P1** (34,0 mg) y **IV-P2** (27,0 mg) como sólidos blancos.

IV-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 3H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,97 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 8H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

IV-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,95 – 5,85 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,50 - 3,34 (m, 2H), 2,96 - 2,73 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 6H).

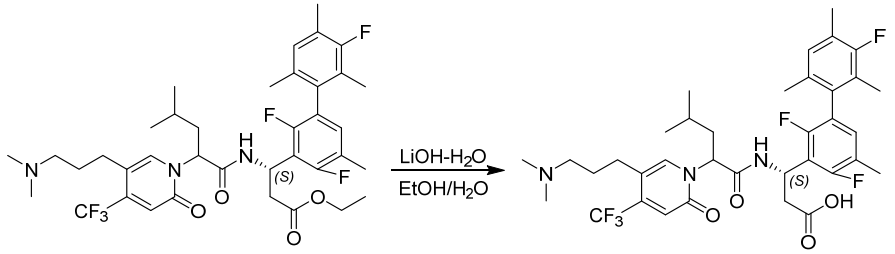
3-93. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IW-P1 y IW-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,45 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (151 mg, 0,54 mmol), *TCFH* (213,2 mg, 0,76 mmol) y NMI (177 mg, 2,16 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (210,0 mg). Rendimiento 65% (ESI 724,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



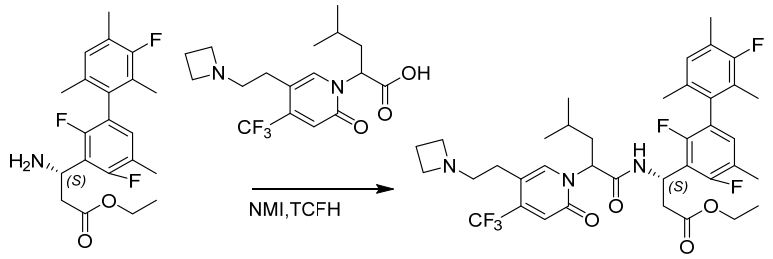
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (210,0 mg, 0,29 mmol) con LiOH-H_2O (36,5 mg, 0,87 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 20-85%) para dar los productos diasteroméricos **IW-P1** (68 mg) y **IW-P2** (52 mg) como sólidos blancos.

IW-P1 ESI 696,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 3H), 5,83 – 5,69 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 6H), 2,73 – 2,58 (m, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 6H), 2,15 – 1,78 (m, 10H), 1,43 – 1,30 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 6H).

IW-P2 ESI 696,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,02 – 6,79 (m, 3H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 7H), 2,70 - 2,47 (m, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 6H), 2,07 - 1,83 (m, 9H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,90 - 0,80 (m, 6H).

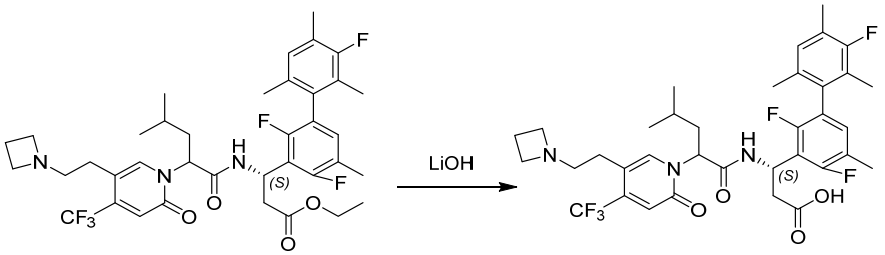
3-94. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos IX-P1 y IX-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,45 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (162 mg, 0,45mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (241 mg, 0,86 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH3CN 50-80%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (200 mg). Rendimiento 62% (ESI 722,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,28 mmol) con LiOH-H_2O (35 mg, 0,84mmol) en MeOH (3,0 mL) y H_2O (1,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN

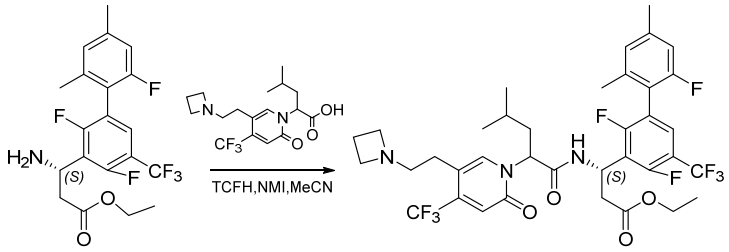
50-80%) para dar los productos diasteroméricos **IX-P1** (42,0 mg) y **IX-P2** (53,0 mg) como sólidos blancos.

IX-P1 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 3H), 5,84 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H), 2,04 – 1,80 (m, 8H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

IX-P2 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 3H), 5,97 – 5,85 (m,1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,73 (m, 3H), 2,57 - 2,37 (m, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 6H), 1,99 - 1,84 (m, 7H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 0,93 - 0,82 (m, 6H).

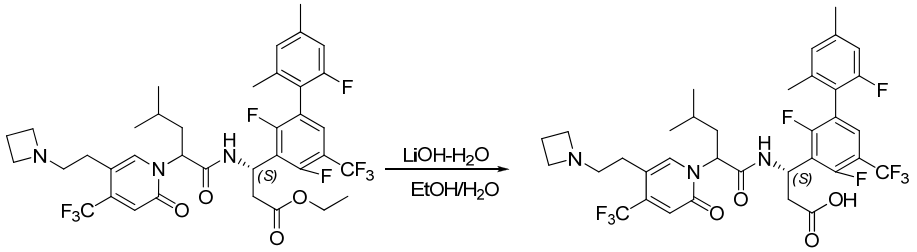
3-95. Preparación de ácido ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos IY-P1 y IY-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (115 mg, 0,32 mmol), (3*S*)- 3-amino-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) y TCFH (98 mg, 0,35 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (140 mg). Rendimiento 64 % (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



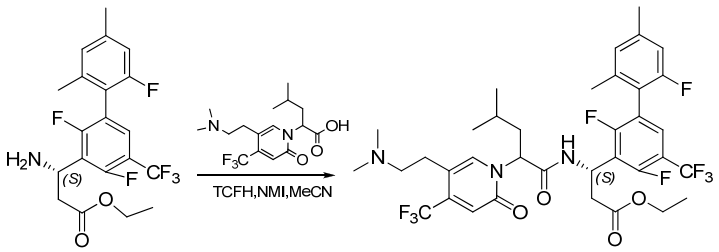
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,76 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **IY-P1** (36 mg) y **IY-P2** (51 mg) como sólidos blancos.

IY-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^{1}HRMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,67 (m, 2H),4,12 – 3,97 (m, 4H), 3,35 – 3,12 (m, 2H), 3,00 – 2,66 (m, 4H), 2,52 – 2,27 (m, 5H), 2,16 – 1,88 (m, 5H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 6H).

IY-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 5,97 – 5,82 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 2,97 - 2,76 (m, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 0,95 - 0,81 (m, 6H).

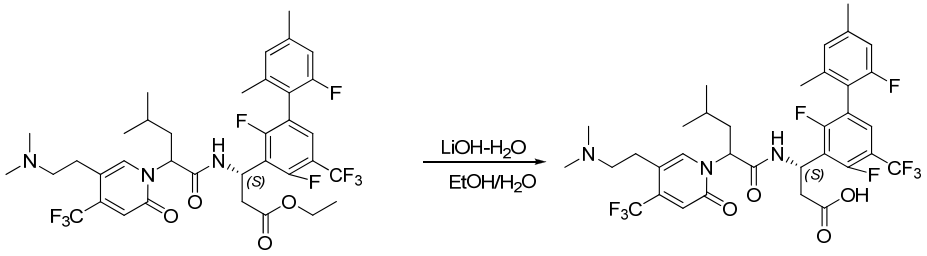
3-96. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos IZ-P1 y IZ-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (110 mg, 0,32 mmol), (3*S*)- 3-amino-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), NMI (71 mg, 0,87 mmol) y TCFH (98 mg, 0,35 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (140 mg). Rendimiento 65 % (ESI 750,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



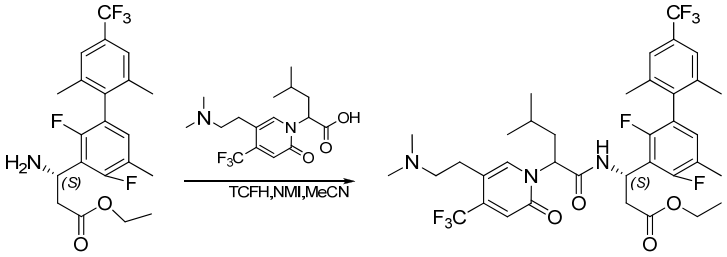
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,2',4-trifluoro-4',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (32 mg, 0,76 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **IZ-P1** (38 mg) y **IZ-P2** (52 mg) como sólidos blancos.

IZ-P1 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,36 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 5H), 1,48 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 6H).

IZ-P2 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,87 - 5,77 (m, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 3,27 - 3,06 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 7H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,97 - 1,63 (m, 2H), 1,43 - 1,20 (m, 1H), 0,98 - 0,82 (m, 6H).

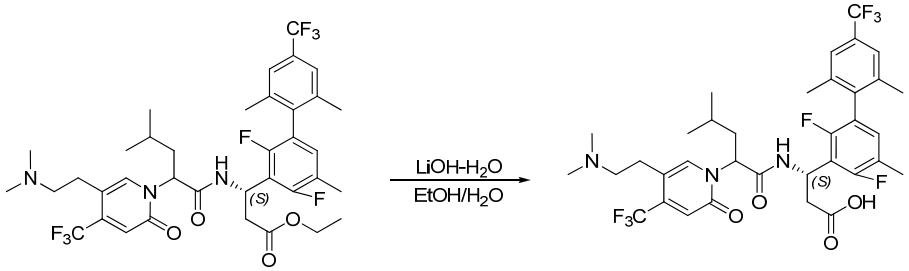
3-97. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos JA-P1 y JA-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,41 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (140 mg, 0,41 mmol), NMI (100 mg, 1,23 mmol) y TCFH (140 mg, 0,49 mmol) en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (200 mg). Rendimiento 66 % (ESI 746,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (200 mg, 0,27 mmol) con $LiOH-H_2O$ (45 mg, 1,08 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La

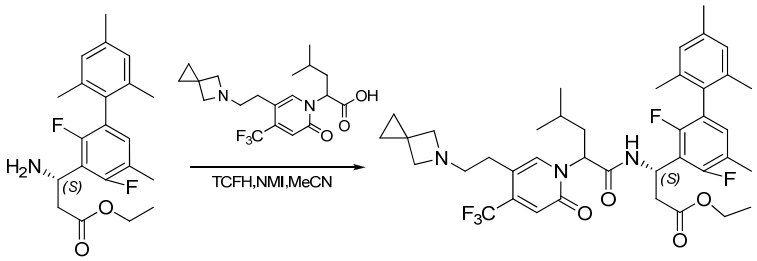
reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JA-P1** (56 mg) y **JA-P2** (65 mg) como sólidos blancos.

JA-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,65 (m, 2H), 3,17 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,65 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 – 1,91 (m, 5H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

JA-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,88 - 5,84 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 7H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H), 1,95 - 1,68 (m, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 1H), 0,92 - 0,82 (m, 6H).

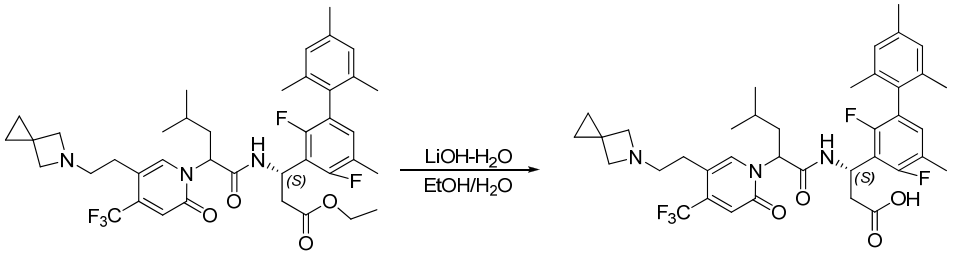
3-98. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos JB-P1 y JB-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,43 mmol), 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico ácido (150 mg, 0,39 mmol), NMI (100 mg, 1,17 mmol) y TCFH (130 mg, 0,47 mmol) en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (210 mg). Rendimiento 75 % (ESI 730,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



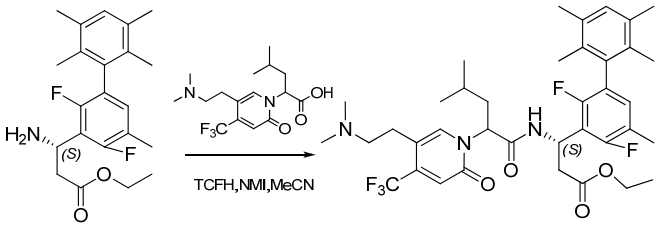
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (210 mg, 0,29 mmol) con LiOH-H_2O (37 mg, 0,87 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JB-P1** (50 mg) y **JB-P2** (55 mg) como sólidos blancos.

JB-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,80 – 5,61 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,12 – 2,81 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,58 – 1,26 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 6H), 0,72 (s, 4H).

JB-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,07 – 6,86 (m, 4H), 5,96 - 5,89(m, 1H), 5,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,02 (m, 4H), 3,66 - 3,37 (m, 2H), 3,11 - 2,71 (m, 3H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 6H), 2,10 - 1,87 (m, 7H), 1,77 - 1,60 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 1H), 1,00 - 0,64 (m, 10H).

3-99. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos JC-P1 y JC-P2)

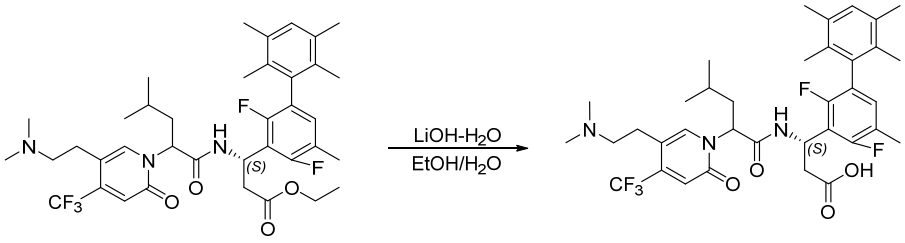
Paso 1: (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,43 mmol), NMI (110 mg, 1,29 mmol) y TCFH (150 mg, 0,52 mmol)

en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (200 mg). Rendimiento 69 % (ESI 706,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



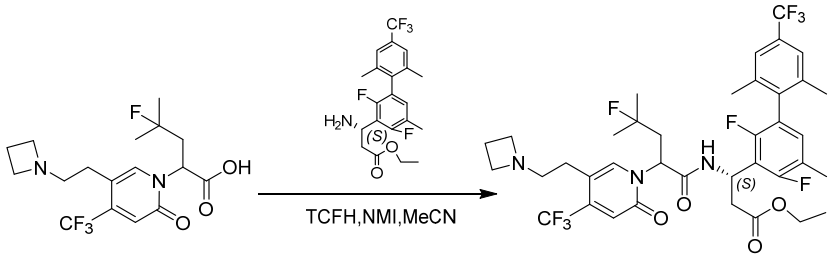
Se trató (3*S*)- 3-(2,4-difluoro-2',3',5,5',6'-pentametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (200 mg, 0,28 mmol) con LiOH-H_2O (47 mg, 1,12 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JC-P1** (56 mg) y **JC-P2** (64 mg) como sólidos blancos.

JC-P1 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 5,84 – 5,63 (m, 2H), 3,18 – 2,89 (m, 5H), 2,79 – 2,65 (m, 7H), 2,32 – 2,17 (m, 9H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,47 – 1,34 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H).

JC-P2 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 7H), 2,70 - 2,52 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,99 - 1,82 (m, 7H), 1,83 - 1,61 (m, 1H), 1,49 - 1,25 (m, 1H), 0,94- 0,84 (m, 6H).

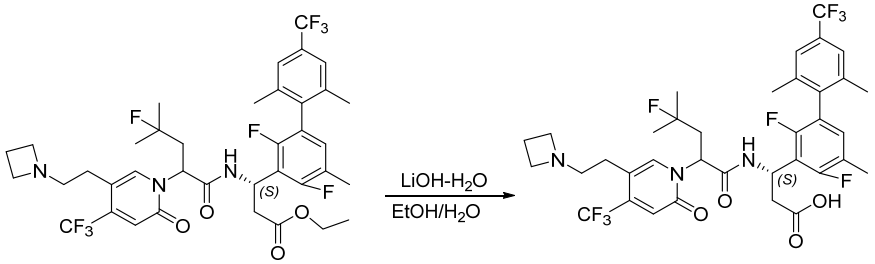
3-100. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JD-P1 y JD-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico (100 mg, 0,26 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), NMI (64 mg, 0,78 mmol) y TCFH (90 mg, 0,32 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (80 mg). Rendimiento 39 % (ESI 776,1 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,10 mmol) con LiOH-H_2O (17 mg, 0,40 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JD-P1** (17 mg) y **JD-P2** (15 mg) como sólidos blancos.

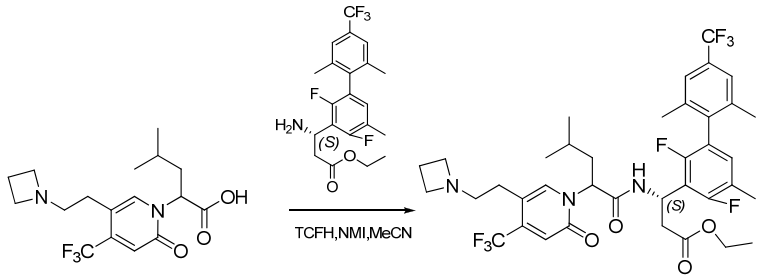
JD-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,93 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,08 – 5,62 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,30 – 3,18 (m, 3H), 2,98 –

2,75 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,58 – 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45 – 1,28 (m, 6H).

JD-P2 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 - 5,88 (m, 1H), 5,78 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,00 - 2,69 (m, 3H), 2,64 - 2,38 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,36 - 1,24 (m, 6H).

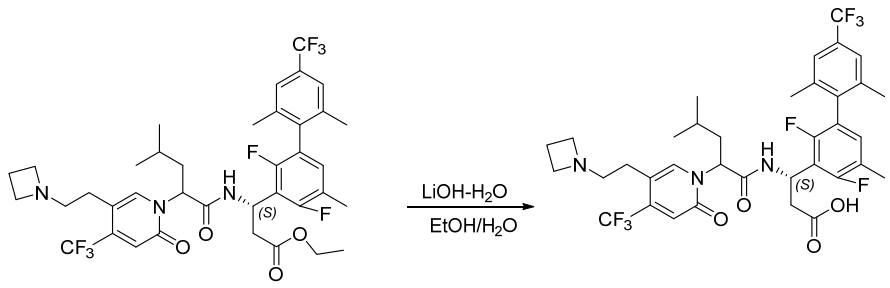
3-101. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JE-P1 y JE-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (160 mg, 0,44 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,44 mmol), NMI (110 mg, 1,32 mmol) y TCFH (150 mg, 0,53 mmol) en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (180 mg). Rendimiento 54 % (ESI758,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



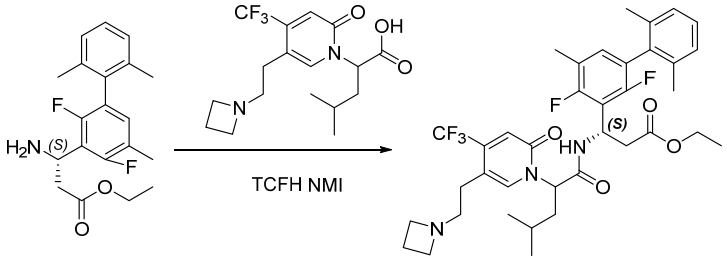
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,24 mmol) con LiOH-H_2O (30 mg, 0,72 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **JE-P1** (48 mg) y **JE-P2** (55 mg) como sólidos blancos.

JE-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 5H), 1,50 - 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

JE-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,96 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 3H), 2,60 – 2,38 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,51 - 1,22 (m, 1H), 0,92 - 0,83 (m, 6H).

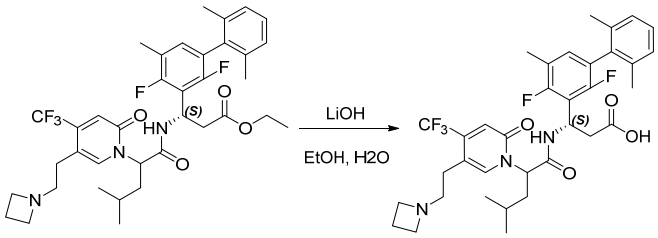
3-102. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JF-P1 y JF-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (240 mg, 0,6 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (253 mg, 0,66 mmol), TCFH (336 mg, 1,2 mmol) y NMI (246 mg, 3,0 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 60 °C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (280 mg). Rendimiento 67,7 % (ESI 690,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



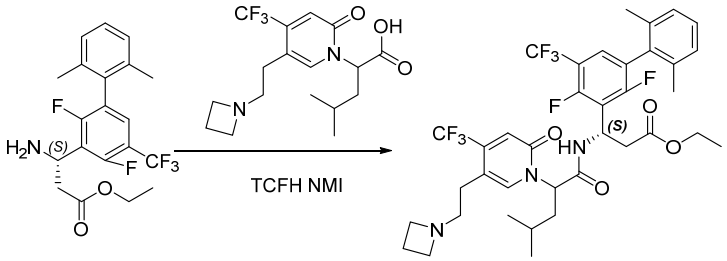
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (280 mg, 0,41 mmol) con LiOH-H_2O (50 mg, 1,2 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-58%) para dar los productos diasteroméricos **JF-P1** (74 mg) y **JF-P2** (81 mg) como sólidos blancos.

JF-P1 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 8H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

JF-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 5,97 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,74 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 0,92 - 0,83 (m, 6H).

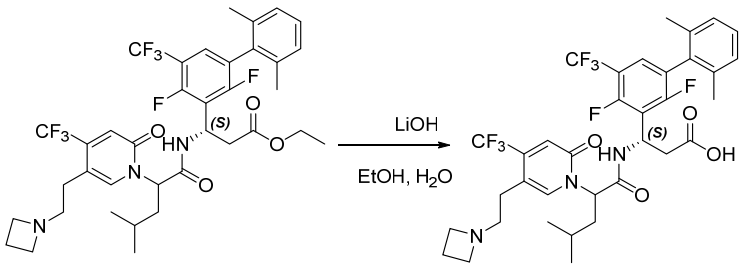
3-103. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JG-P1 y JG-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (240 mg, 0,6 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (230 mg, 0,58 mmol), TCFH (325 mg, 1,16 mmol) y NMI (238 mg, 2,9 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 50°C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (250 mg). Rendimiento 58,0 % (ESI 744,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,34 mmol) con LiOH-H_2O (58 mg, 1,37 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN

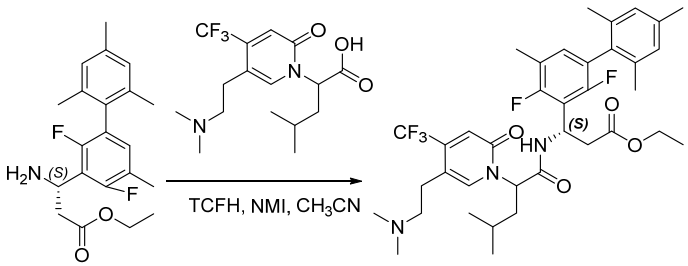
40-61%) para dar los productos diastereoméricos **JG-P1** (72 mg) y **JG-P2** (78 mg) como sólidos blancos.

JG-P1 ESI 716,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,92 (M, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

JG-P2 ESI 716,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (M, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,95 - 2,77 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,92 - 0,84 (m, 6H).

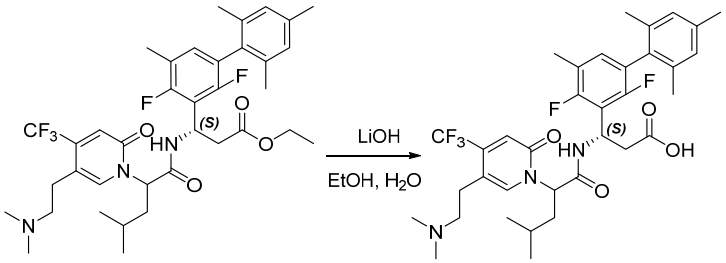
3-104. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos JH-P1 y JH-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (220 mg, 0,61 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (250 mg, 0,65 mmol), TCFH (364 mg, 1,3 mmol) y NMI (266 mg, 3,25 mmol) en CH_3CN (4,5 mL) se agitó a 60°C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (300 mg). Rendimiento 71,1 % (ESI 692,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



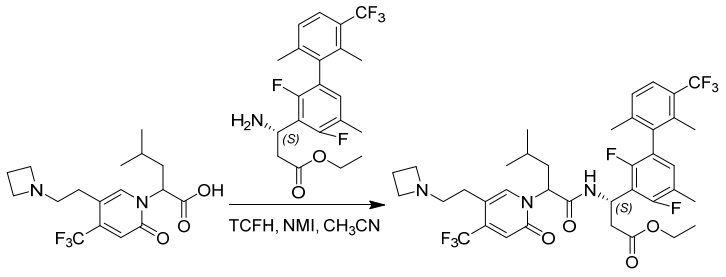
Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (300 mg, 0,43 mmol) con LiOH-H_2O (56 mg, 1,34 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-62%) para dar los productos diastereoméricos **JH-P1** (113 mg) y **JH-P2** (87 mg) como sólidos blancos.

JH-P1 ESI 664,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,81 – 5,63 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 21,9 Hz, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 7H), 2,25 (d, *J* = 19,9 Hz, 6H), 2,01 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

JH-P2 ESI 664,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 4H), 5,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 7H), 2,55 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 10,3 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 6H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 6H).

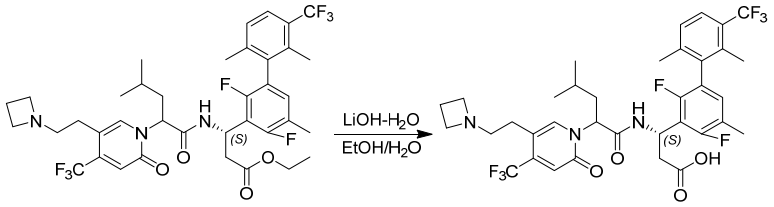
3-105. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JI-P1 y JI-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (174,5 mg, 0,42 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150,0 mg, 0,42 mmol), TCFH (140,3 mg, 0,50 mmol) y NMI (137,9 mg, 1,68 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (160,0 mg). Rendimiento 51% (ESI 758,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (160,0 mg, 0,21 mmol) con LiOH-H_2O (26,4 mg, 0,63 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a PH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **JI-P1** (39,5 mg) y **JI-P2** (53,3 mg) como sólidos blancos.

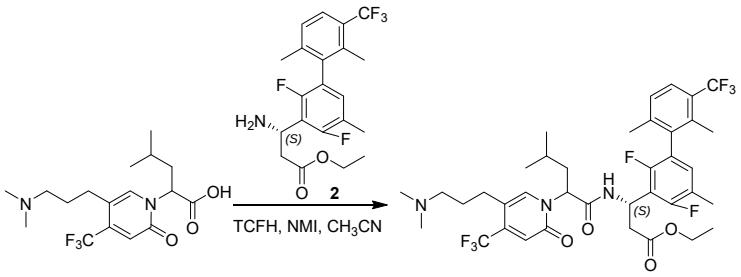
JI-P1 ESI 730,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 - 5,61 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 3H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14 - 1,92 (m, 8H), 1,46 - 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

JI-P2 ESI 730,1 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,94 – 5,88 (m, 1H), 5,64 – 5,58 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,58 – 2,37 (m, 3H), 2,30

(s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 0,92 - 0,85 (m, 6H).

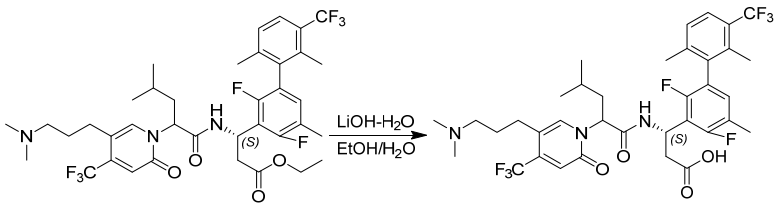
3-106. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos JJ-P1 y JJ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-amino-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (114,6 mg, 0,28 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (100,0 mg, 0,28 mmol), TCFH (95,4 mg, 0,34 mmol) y NMI (92,0 mg, 1,12 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (100,0 mg). Rendimiento 48% (ESI 760,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2,4-difluoro-2',5,6'-trimetil-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de

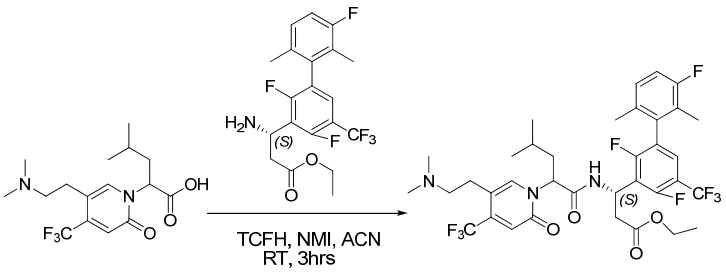
etilo (100,0 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (16,4 mg, 0,39 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **JJ-P1** (6,0 mg) y **JJ-P2** (36,5 mg) como sólidos blancos.

JJ-P1 ESI 732,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 – 1,81 (m, 10H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

JJ-P2 ESI 732,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,61 - 5,55 (m, 1H), 3,11 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,70 - 2,51 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 6H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 6H).

3-107. Preparación de ácido (*3S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JK-P1 y JK-P2)

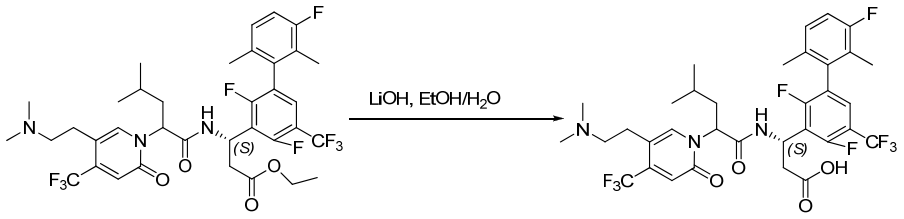
Paso 1: (*3S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*3S*)- 3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (100 mg, 0,29 mmol), TCFH (157 mg, 0,56 mmol) y NMI (69 mg, 0,84 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 97: 3) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-

1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (120 mg). Rendimiento 55% (ESI 750,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



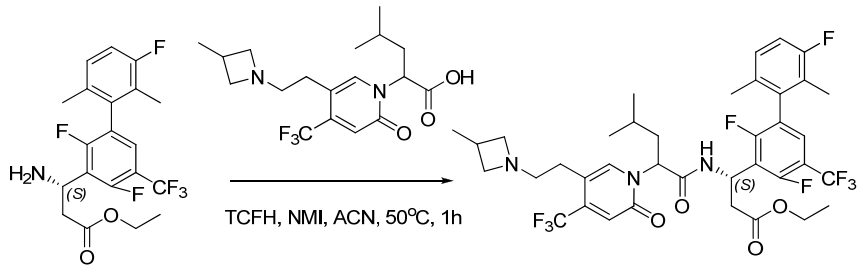
Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (27 mg, 0,65 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JK-P1** (30,3 mg) y **JK-P2** (23,1 mg) como sólidos blancos.

JK-P1 ESI 722,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 5,46 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,96 - 1,73 (m, 8H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 6H).

JK-P2 ESI 722,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 7H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,97 - 1,92 (m, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 1H), 0,88 -0,85(m, 6H).

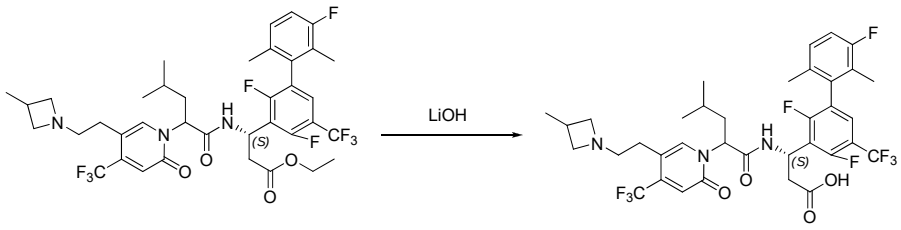
3-108. Preparación de ácido (3S)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JL-P1 y JL-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)- 3-amino-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (120 mg, 0,28 mmol), ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (105 mg, 0,28 mmol), NMI (69 mg, 0,84 mmol) y TCFH (117 mg, 0,42 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar (3S)- 3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (151 mg). Rendimiento 68,0 % (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



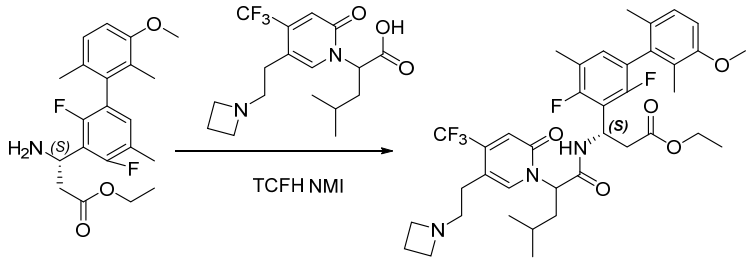
Se trató (3S)- 3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(2,3',4-trifluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (151 mg, 0,19 mmol) con LiOH-H_2O (24,5 mg, 0,58 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 20-70%) para dar los productos diasteroméricos **JL-P1** (49 mg) y **JL-P2** (51 mg) como sólidos blancos.

JL-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 5H), 2,04 – 1,83 (m, 8H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

JL-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 4H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,36 - 1,29 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 6H).

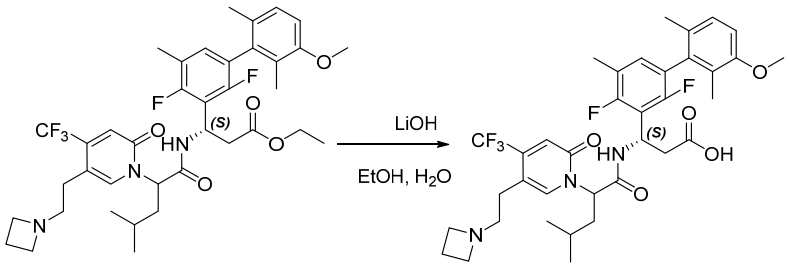
3-109. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JM-P1 y JM-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)-3-amino-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (190 mg, 0,5 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (198 mg, 0,55 mmol), TCFH (302 mg, 1,08 mmol) y NMI (220 mg, 2,7 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (250 mg). Rendimiento 69,4 % (ESI 720,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



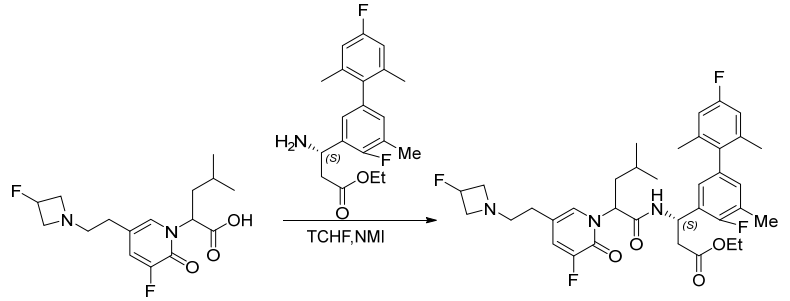
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4-difluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,35 mmol) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-65%) para dar los productos diasteroméricos **JM-P1** (68 mg) y **JM-P2** (86 mg) como sólidos blancos.

JM-P1 ESI 692,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 3H), 5,77 - 5,63 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 6H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

JM-P2 ESI 692,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 3H), 5,95 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,98 – 2,73 (m, 3H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 0,88 (dd, *J* = 10,5, 6,6 Hz, 6H).

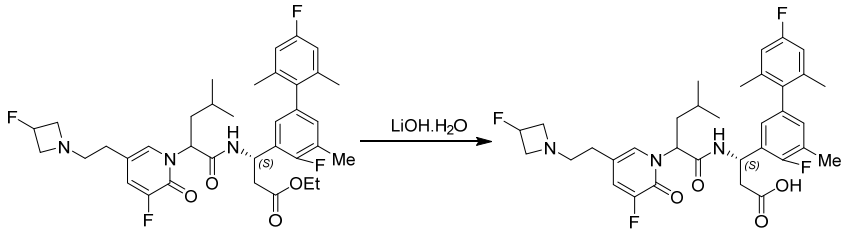
3-110. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (JN-P1 y JN-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (200,0 mg, 0,61 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (260,0 mg, 0,61 mmol), TCHF (205,0 mg, 0,73 mmol) y NMI (150,0 mg, 1,83 mmol) en CH_3CN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (210,0 mg). Rendimiento 52,5% (ESI 658,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



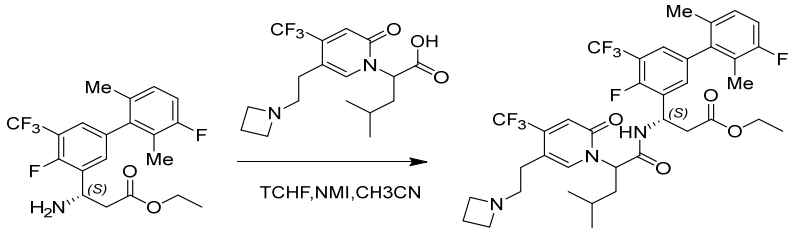
Se trató (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (210,0 mg, 0,32 mmol) con LiOH-H_2O (150,0 mg, 3,2 mmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **JN-P1** (81 mg) y **JN-P2** (83 mg) como sólidos blancos.

JN-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

JN-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,64 - 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 7H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,83 - 0,78 (m, 6H).

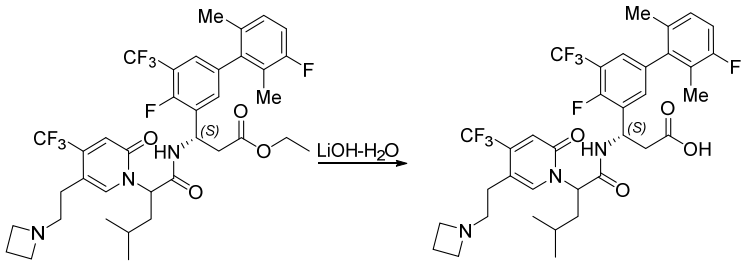
3-111. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (230mg, 0,57 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (205 mg, 0,57 mmol), NMI (0,6 mL) y TCFH (241 mg, 0,86 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH3CN 50-80%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (320 mg). Rendimiento 76% (ESI 744,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (320 mg, 0,43 mmol) con LiOH-H_2O (35 mg, 0,84mmol) en MeOH (3,0 mL) y H_2O (1,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 50-

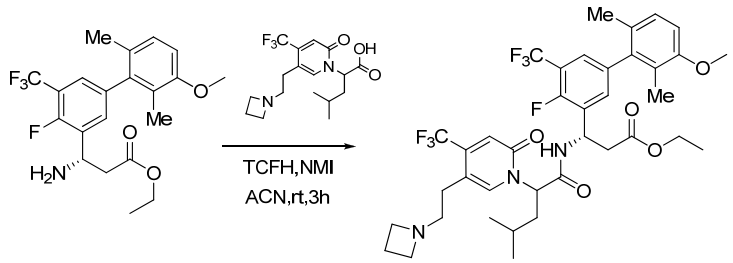
80%) para dar los productos diasteroméricos **JO - P1** (100 mg) y **JO - P2** (102 mg) como sólidos blancos.

JO-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,03 (m, 1H), 6,98 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,70 – 5,50 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,87 – 2,65 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,86 (m, 5H), 1,83 – 1,68 (m, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 6H).

JO-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 2,97 - 2,73 (m, 2H), 2,70 - 2,40 (m, 4H), 2,05 - 1,85 (m, 7H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,44 - 1,26 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

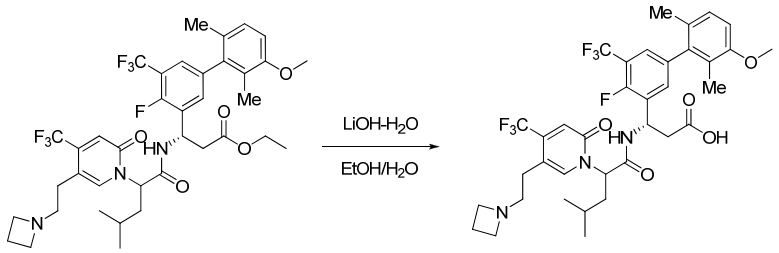
3-112. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JP-P1 y JP-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,48 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (173 mg, 0,48 mmol), NMI (120 mg, 1,44 mmol) y TCFH (160 mg, 0,58 mmol) en CH_3CN (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (270 mg). Rendimiento 72 % (ESI 756,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



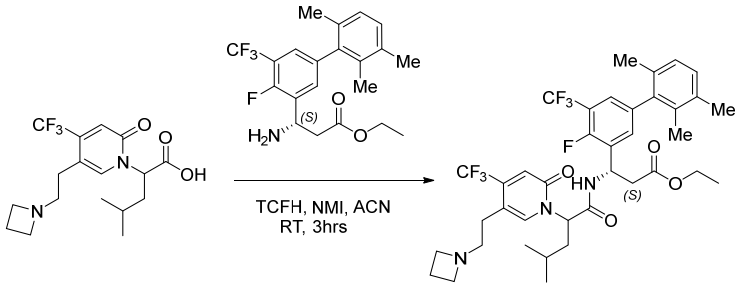
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (270 mg, 0,36 mmol) con LiOH-H_2O (60 mg, 1,44mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **JP-P1** (75 mg) y **JP-P2** (85 mg) como sólidos blancos.

JP-P1 ESI 727,8 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 5,64 - 5,59 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 6H), 1,43 - 1,37 (m, 1H), 0,94 - 0,90 (m, 6H).

JP-P2 ESI 727,8 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 2H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,94 – 2,42 (m, 6H), 2,00 – 1,84 (m, 7H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,87 - 0,85 (m, 6H).

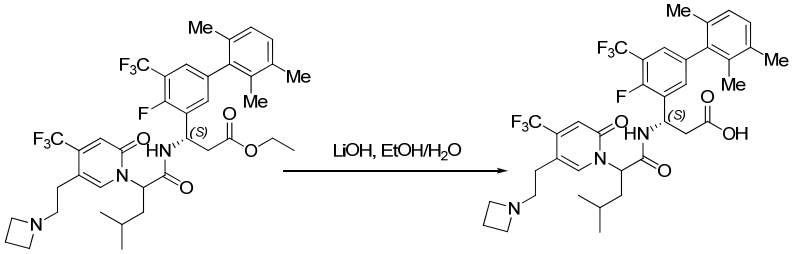
3-113. Preparación de ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JQ-P1 y JQ-P2)

Paso 1: (S)- 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (155 mg, 0,43 mmol), TCFH (241 mg, 0,86 mmol) y NMI (106 mg, 1,3 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM : MeOH 10 : 1) para dar (S)- 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (200 mg). Rendimiento 63% (ESI 740,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (S)-3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



Se trató (S)- 3-((S)-2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,27 mmol) con LiOH-H_2O (53 mg, 1,27 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JQ-P1** (62 mg) y **JQ-P2** (87 mg) como sólidos blancos.

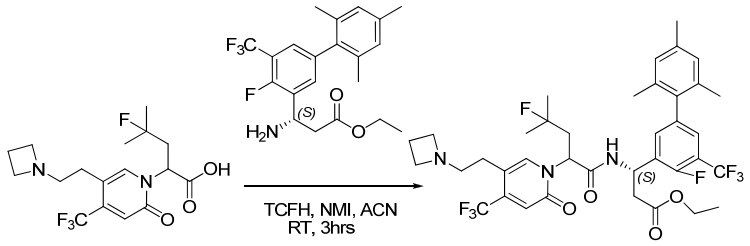
JQ-P1 ESI 712,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,62-5,60 (m, 2H), 4,05 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,83 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H),

2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

JQ-P2 ESI 712,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,91 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,58 - 2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 7H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 0,87 (s, 6H).

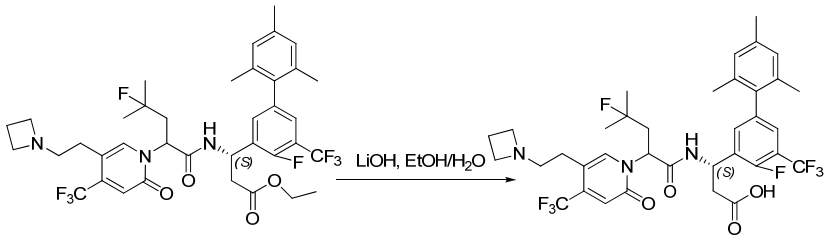
3-114. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos JR-P1 y JR-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,43 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico (163 mg, 0,43 mmol), TCFH (241 mg, 0,86 mmol) y NMI (106 mg, 1,3 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 97: 3) para dar (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido incoloro (100 mg). Rendimiento 31% (ESI 758,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico



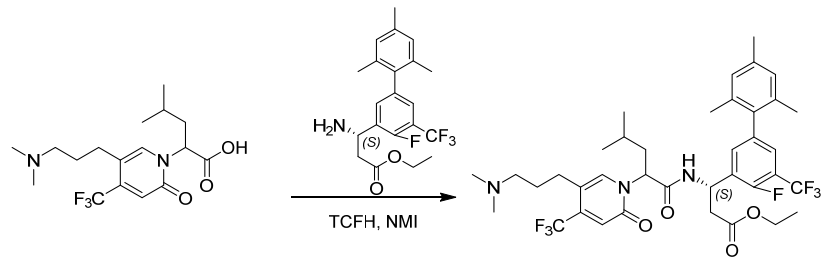
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (100 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (27 mg, 0,65 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **JR-P1** (36 mg) y **JR-P2** (22 mg) como sólidos blancos.

JR-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 4,09 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,33 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,90 – 2,40 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 3H), 1,84 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 1,46 – 1,25 (m, 6H).

JR-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 2,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,42 (m, 5H), 2,30 (s, 3H),2,16-2,13 (m, 1H), 1,95 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 1,34-1,31 (m, 6H).

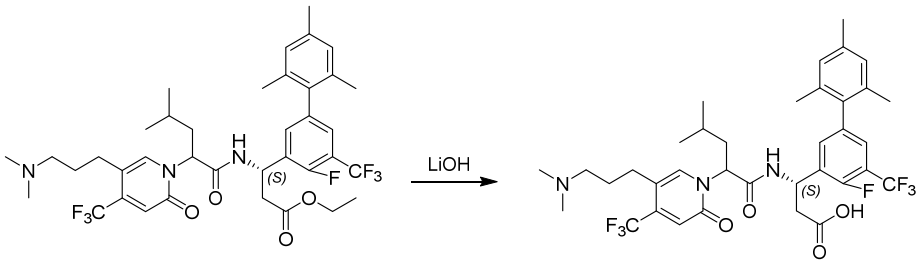
3-115. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JS-P1 y JS-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (290 mg, 0,73 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (240 mg, 0,662 mmol), *N,N,N',N'*-hexafluorofosfato de tetrametilcloroformamidinio (278 mg, 0,993 mmol) y 1-metilimidazol (217 mg, 2,65 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (370 mg) como sólidos blancos. Rendimiento 75% (ESI 742,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (370 mg, 0,50 mmol) con LiOH-H_2O (84 mg, 2,0 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JS-P1** (123 mg) y **JS-P2** (91 mg) como sólidos blancos.

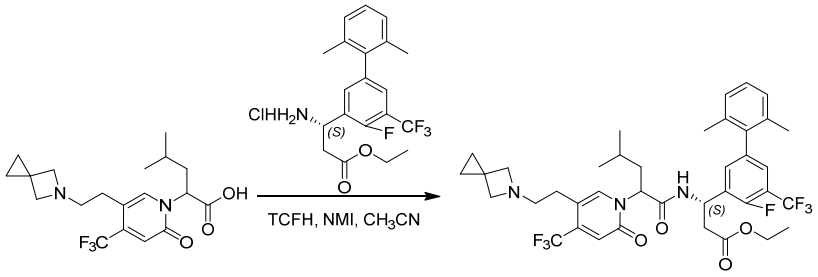
JS-P1 ESI 713,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,59 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09 – 3,04 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,74-2,63(m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,78 (s, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,94 – 0,91(m, 6H).

JS-P2 ESI 713,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,37 – 7,30(m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,76 - 5,72 (m, 1H), 5,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,79 (s,

6H), 2,74 - 2,49 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 9H), 1,67 - 1,60(m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 0,86 - 0,83 (m, 6H).

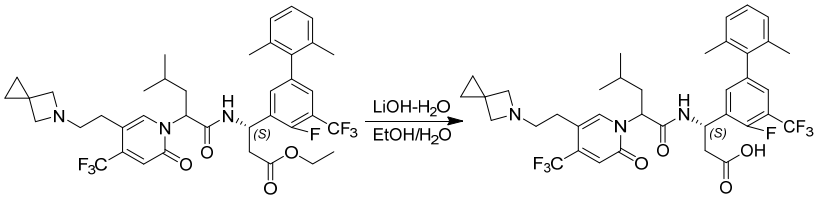
3-116. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JT-P1 y JT-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo clorhidrato de (150 mg, 0,36 mmol), ácido 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (139,0 mg, 0,36 mmol), TCHF (120,6 mg, 0,43 mmol) y NMI (88,7 mg, 1,08 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (100 mg). Rendimiento 37% (ESI 752,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



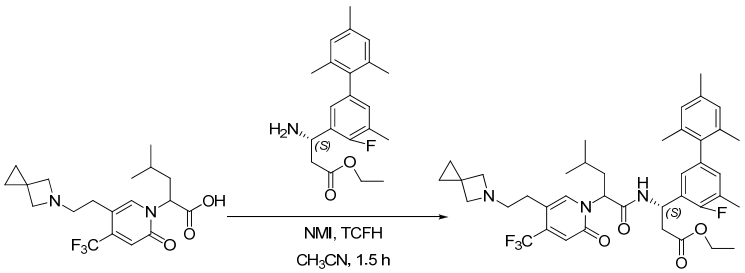
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100,0 mg, 0,13 mmol) con LiOH-H_2O (16,4 mg, 0,39 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **JT-P1** (29 mg) y **JT-P2** (38 mg) como sólidos blancos.

JT-P1 ESI 724,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,67 - 5,60 (m, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 6H), 0,75 (s, 4H).

JT-P2 ESI 724,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,03 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,50 (m, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 7H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 0,90 - 0,86 (m, 6H), 0,83 - 0,72 (m, 4H).

3-117. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos JU-P1 y JU-P2)

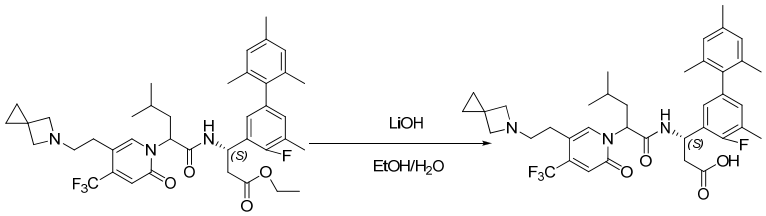
Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,39 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (133 mg, 0,39 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) y TCHF (218 mg, 0,78 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (3S)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-

(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (180 mg). Rendimiento 65 % (ESI 712,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico



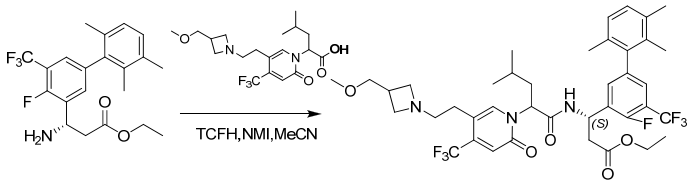
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (180 mg, 0,25 mmol) con LiOH-H_2O (53 mg, 1,27 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JU-P1** (51 mg) y **JU-P2** (60 mg) como sólidos blancos.

JU-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 5H), 5,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,27 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,98 – 2,53 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,09 – 0,69 (m, 10H).

JU-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,00 – 6,80 (m, 5H), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,29 (d, J = 11,2 Hz, 6H), 2,03-1,97 (m, 7H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 1H), 0,88 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J = 10,3 Hz, 4H).

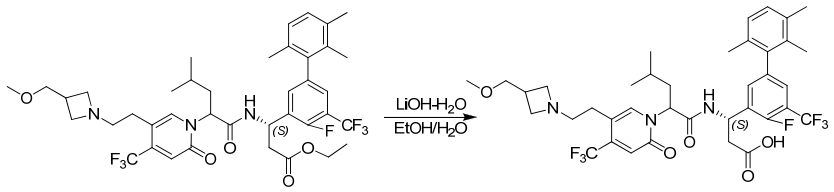
3-118. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos JV-P1 y JV-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoato de etilo (240 mg, 0,60 mmol), ácido 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (242 mg, 0,60 mmol), NMI (197 mg, 1,8 mmol) y TCFH (252 mg, 0,9 mmol) en CH_3CN (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) para dar (3S)- 3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (270 mg). Rendimiento 57 % (ESI 784,0 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3S)- 3-(4-fluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (270 mg, 0,34 mmol) con LiOH-H_2O (57 mg, 1,36 mmol) en EtOH (3mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **JV-P1** (67 mg) y **JV-P2** (90 mg) como sólidos blancos.

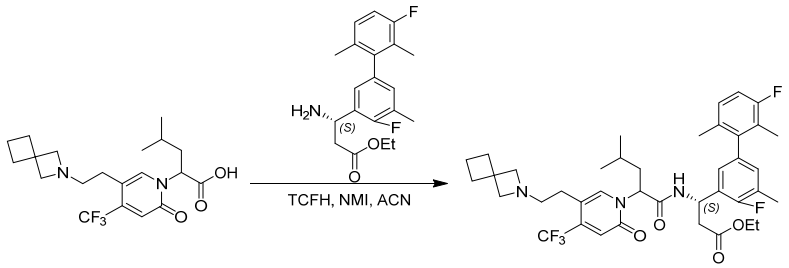
JV-P1 ESI 755,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,08 – 6,95 (m, 2H), 6,74 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 5,64 - 5,60 (m, 2H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 5H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (s, 1H), 2,89 - 2,66 (m, 4H), 2,26 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 5H), 1,76 - 1,75 (m, 3H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 0,94 - 0,91 (m, 6H).

JV-P2 ESI 755,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 5H), 3,11 – 3,02 (m,1H), 2,94 – 2,74 (m,

2H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 7H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 1H), 0,88 - 0,86 (m, 6H).

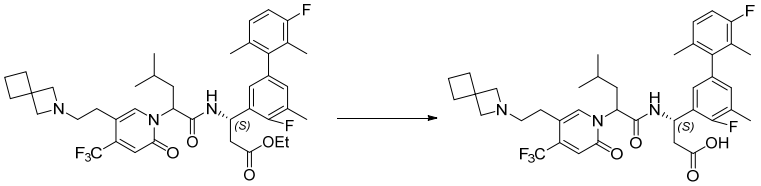
3-119. Preparación de ácido (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JW-P1 y JW-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (250,0 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de (218,0 mg, 0,63 mmol), TCHF (210,0 mg, 0,75 mmol) y NMI (155,0 mg, 1,89 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de etilo C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: CH3CN, 0~100%) para dar etilo (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piri -din-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de como un sólido amarillo (300,0 mg). Rendimiento 66,1% (ESI 730,0 $[M+H]^+$).

Paso 2: (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometilo) ácido piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometilo) piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifen il]-3-il)propanoato de etilo (300,0 mg, 0,41 mmol) con LiOH-H_2O (86,0 mg, 2,05 mmol) en EtOH (4 mL) y agua (2 mL) a 30

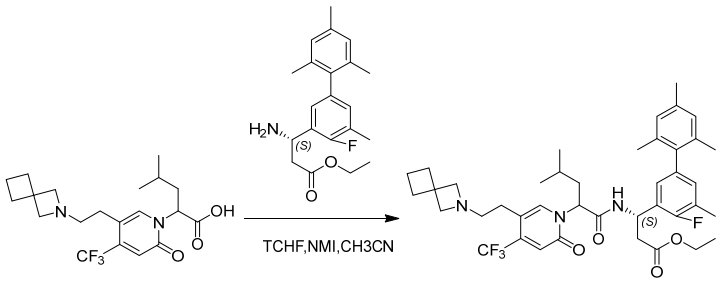
°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **JW-P1** (64 mg) y **JW-P2** (85 mg) como sólidos blancos.

JW-P1 ESI 702,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,59 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 4H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 7H), 2,00 – 1,73 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 6H).

JW-P2 ESI 702,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 4H), 5,73 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 4H), 3,32-3,3 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 7H), 2,03 - 1,78 (m, 9H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,90-0,88 (m, 6H).

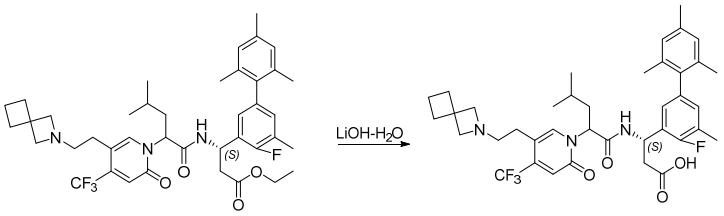
3-120. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JX-P1 y JX-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (250mg, 0,63 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (216 mg, 0,63 mmol), NMI (0,6 mL) y TCFH (213 mg, 0,76 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH3CN 50-70%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (280 mg). Rendimiento 62% (ESI 726,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



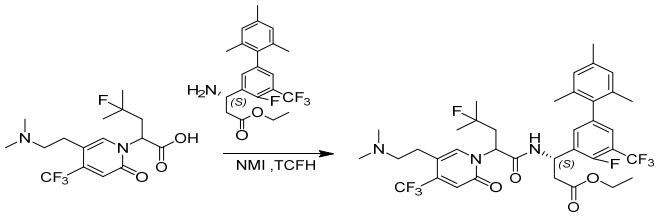
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (280 mg, 0,39mmol) con LiOH-H_2O (33 mg, 0,78 mmol) en MeOH (3,0 mL) y H_2O (1,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 50-80%) para dar los productos diasteroméricos **JX-P1** (57 mg) y **JX-P2** (127 mg) como sólidos blancos.

JX-P1 ESI 698,3$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 4H), 3,27– 3,15 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 10H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,87 – 1,73 (m, 5H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

JX-P2 ESI 698,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 5H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,62 – 5,58 (m, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 10H), 2,03 - 1,79 (m, 9H), 1,63 - 1,57 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

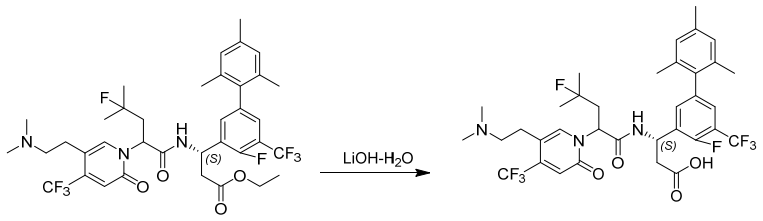
3-121. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JY-P1 y JY-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanoico (270 mg, 0,74 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,74 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (294 mg, 1,11 mmol) en CH_3CN (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 50-80%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (300 mg). Rendimiento 55% (ESI 746,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



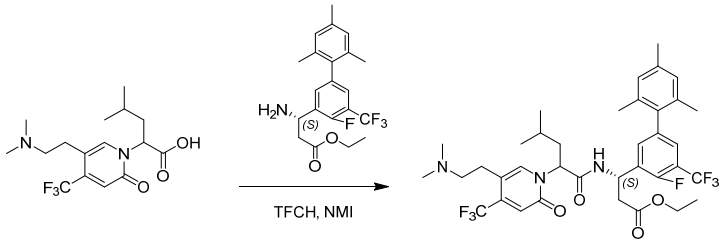
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (300 mg, 0,40mmol) con LiOH-H_2O (34 mg, 0,80 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (1,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 50-80%) para dar los productos diastereoméricos **JY-P1** (111 mg) y **JY-P2** (102 mg) como sólidos blancos.

JY-P1 ESI 717,9$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,57 (m, 8H), 2,55 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,43 – 1,25 (m, 6H).

JY-P2 ESI 717,9 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,80 - 5,68 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65 - 2,48 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,37 - 1,25 (m, 6H).

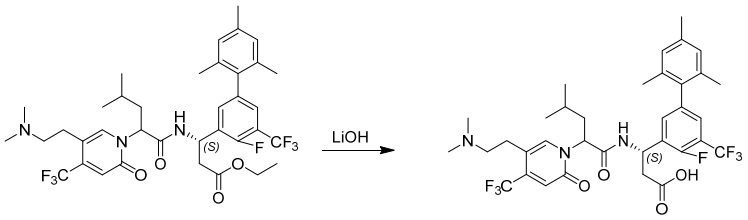
3-122. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos JZ-P1 y JZ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (301 mg, 0,76 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (240 mg, 0,69 mmol), TCHF (290 mg, 1,04 mmol) y NMI (226 mg, 2,76 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18 / 40g (A: agua con 10 mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (380 mg) como sólidos blancos. Rendimiento 75,6 % (ESI 728,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (380 mg, 0,52 mmol) con LiOH-H_2O (88 mg, 2,1 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-

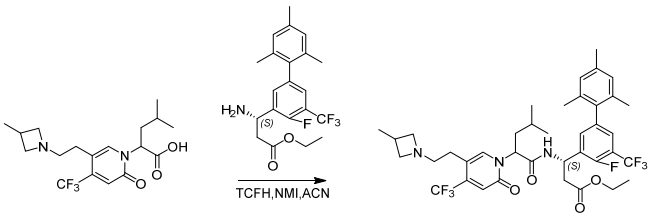
60%) para dar los productos diastereoméricos **JZ-P1** (116 mg) y **JZ-P2** (88 mg) como sólidos blancos.

JZ-P1 ESI 699,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,66 - 5,54 (m, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,73 - 2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,99 - 1,94 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 0,95 - 0,91 (m, 6H).

JZ-P2 ESI 699,9 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,28 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 7H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 0,88 - 0,86 (m, 6H).

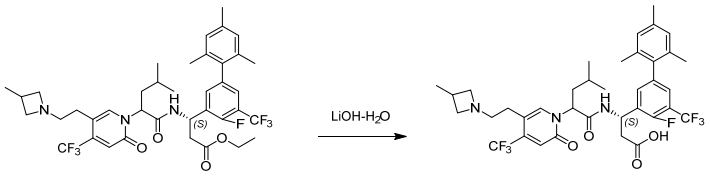
3-123. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico (compuestos KA-P1 y KA-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanoico (190,7 mg, 0,51 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (202,5 mg, 0,51 mmol), TCFH (285,6 mg, 1,02 mmol) y NMI (167,3 mg, 2,04 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 4: 1) para dar (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un sólido marrón (250 mg). Rendimiento 65% (ESI 754,3 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico



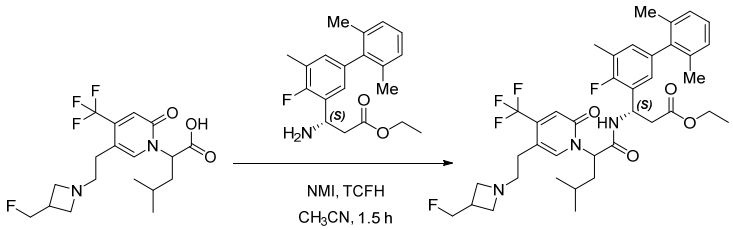
Se trató (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoato de etilo (250,0 mg, 0,33 mmol)) con LiOH-H_2O (54,6 mg, 1,3 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KA-P1** (96 mg) y **KA-P2** (87 mg) como sólidos blancos.

KA-P1 ESI 726,3$(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,69 – 5,53 (m, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 5H), 1,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

KA-P2 ESI 726,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 27,6 Hz, 3H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,87 (m, 7H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,44 - 1,19 (m, 4H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

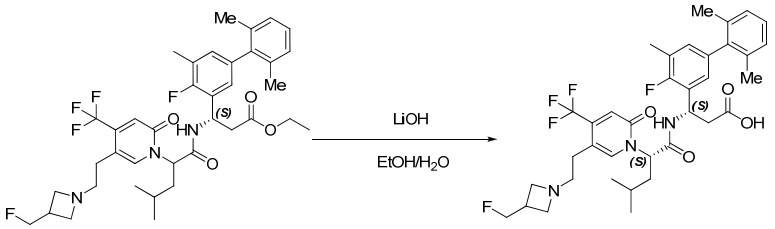
3-124. Preparación de ácido (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos KB-P1 y KB-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (180 mg, 0,46 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (151 mg, 0,46 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) y TCFH (252 mg, 0,9 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (3S)- 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido incoloro (230 mg). Rendimiento 71 % (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



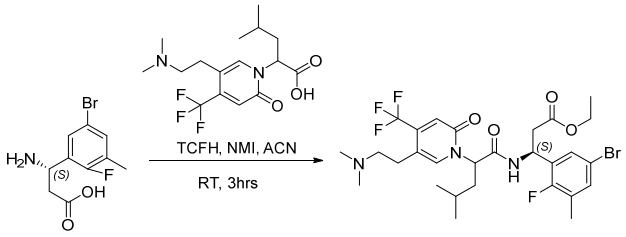
Se trató 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (230 mg, 0,33 mmol) con $LiOH-H_2O$ (69 mg, 1,64 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **KB-P1** (50 mg) y **KB-P2** (101 mg) como sólidos blancos.

KB-P1 ESI 676,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,07 -7,03 (m, 3H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,70 – 5,55 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 3H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 6H).

KB-P2 ESI 676,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,82 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 4,04 – 3,84 (m, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,92 -2,90 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,50 -2,48 (m, 1H), 2,31 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,04 - 1,84 (m, 7H), 1,64 -1,60 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

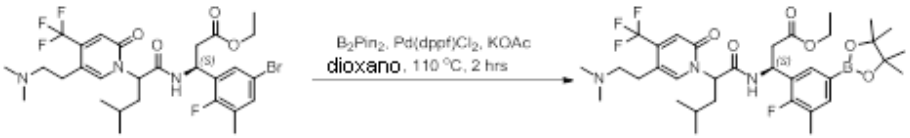
3-125. Preparación de ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos KC-P1 y KC-P2)

Paso 1: (S)- 3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-((S)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)- 3-amino-3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)propanoato de etilo (8,6 g, 28,0 mmol), ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (9,8 g, 28,0 mmol), TCFH (9,4 g, 34,0mmol) y NMI (6,9 g, 84,0 mmol) en MeCN (5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH 97: 3) para dar (S)- 3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido blanco (12,2 g). Rendimiento 68% (ESI 634,3 $(M+H)^+$).

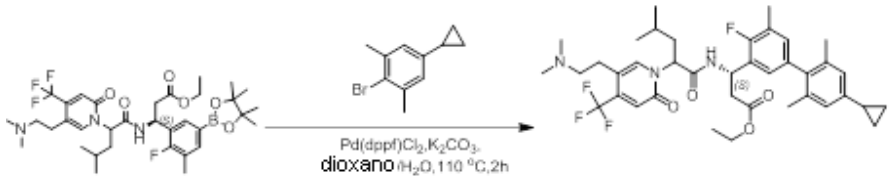
Paso 2: (S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo



A una mezcla de (S)- 3-(5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (633 mg, 1,0 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó B_2Pin_2 (508 mg, 2,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,1 mmol) y KOAc (294 mg, 3,0 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-

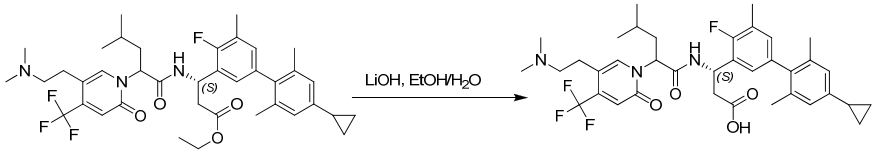
1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (600 mg) como un sólido oscuro. Rendimiento 88 % (ESI 682,1 [M+H]+).

Paso 3: (3S)- 3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



A una mezcla de 2-bromo-5-ciclopropil-1,3-dimetilbenceno (100 mg, 0,45 mmol), (3S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,45 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0,05 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x*3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 2:1) para dar (3S)- 3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (150 mg). Rendimiento 48 % (ESI 700,1 [M+H]+).

Paso 4: ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



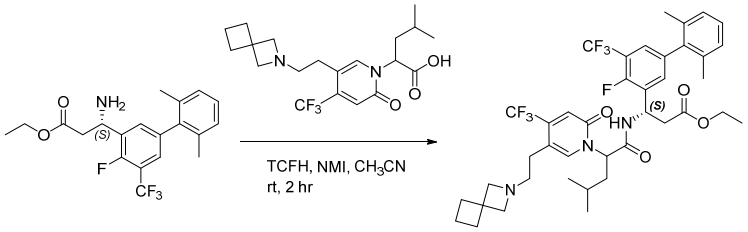
Una mezcla de (3S)- 3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) se trató con $LiOH-H_2O$ (42 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **KC-P1** (39 mg) y **KC-P2** (35 mg) como sólidos blancos.

KC-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,61 – 5,48 (m, 1H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 9,8 Hz, 8H), 2,27 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 5H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 8H), 0,70 – 0,63 (m, 2H).

KC-P2 ESI 672,1 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 6,69 (s, 2H), 5,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,87-1,85 (m, 7H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,81 - 0,69 (m, 6H), 0,63 - 0,52 (m, 2H).

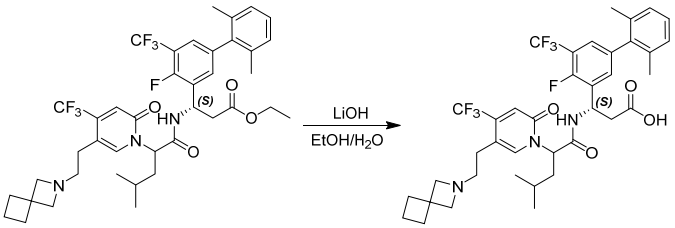
3-126. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (KD-P1 y KD-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (220 mg, 0,57 mmol), ácido 2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (228 mg, 0,57 mmol), TCFH (319 mg, 1,14 mmol) y NMI (234 mg, 2,85 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~80%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (290 mg). Rendimiento 66,4 % (ESI 766,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometilo) ácido piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



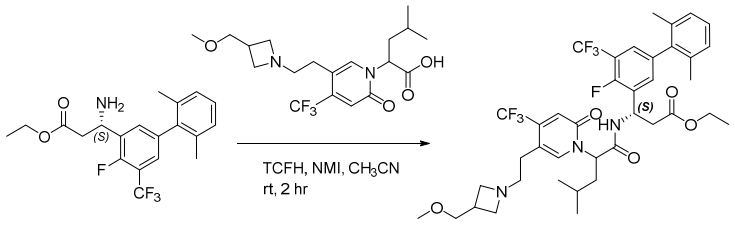
Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (290 mg, 0,38 mmol) con LiOH-H_2O (48 mg, 1,14 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 35-63%) para dar los productos diasteroméricos **KD-P1** (97 mg) y **KD-P2** (114 mg) como sólidos blancos.

KD-P1 ESI 738,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,68 – 5,59 (m, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,88 – 1,78 (m, 5H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

KD-P2 ESI 738,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,82 – 5,73 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,41 - 3,315 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 4H), 2,06 - 1,92 (m, 7H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,46 - 1,34(m, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 6H)

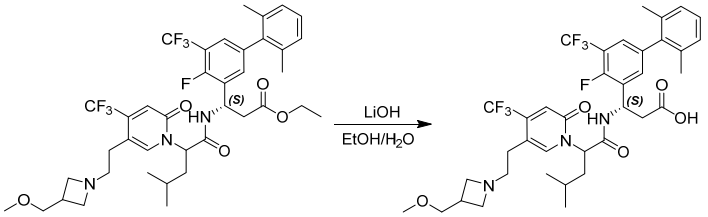
3-127. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (KE-P1 y KE-P2)

Paso 1: (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,52 mmol), ácido 2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (210 mg, 0,52 mmol), TCFH (291 mg, 1,04 mmol) y NMI (213 mg, 2,6 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) para dar (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (250 mg). Rendimiento 62,4 % (ESI 770,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



Se trató (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (250 mg, 0,32 mmol) con LiOH-H_2O (40 mg, 0,96 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-65%) para dar los productos diastereoméricos **KE-P1** (91 mg) y **KE-P2** (104 mg) como sólidos blancos.

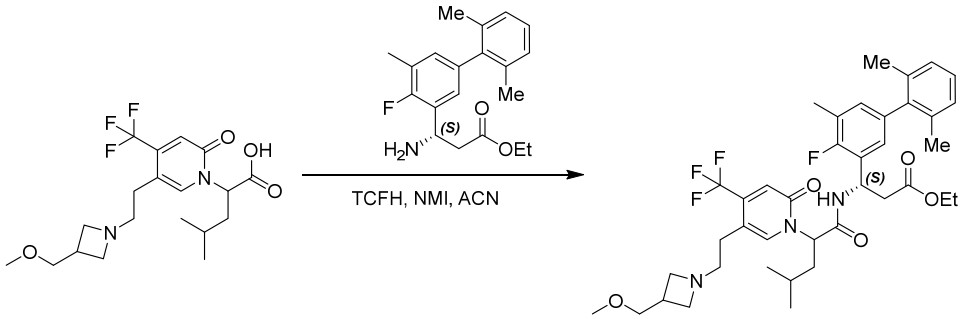
KE-P1 ESI 742,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,46 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 – 3,24

(m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 6H).

KE-P2 ESI 742,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 2H), 7,3 – 7,01 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,90 - 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 4,07 - 3,80 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 7H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

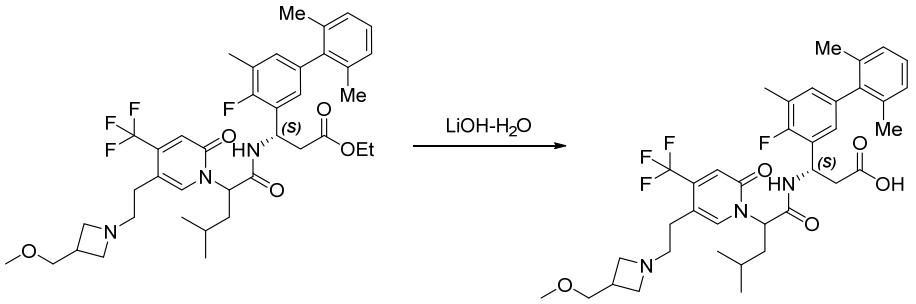
3-128. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos KF-P1 y KF-P2)

Paso 1: (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido (S)-2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (277,0 mg, 0,68 mmol), (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (230,0 mg, 0,70 mmol), TCHF (211,0 mg, 0,84 mmol) y NMI (115,0 mg, 1,4 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (300 mg). Rendimiento 61,2% (ESI 715,9 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



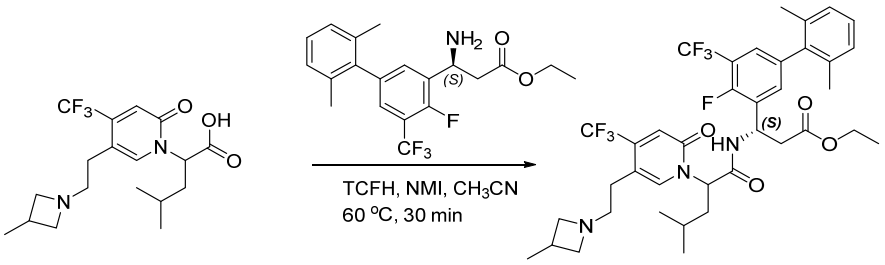
Se trató (S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (300,0 mg, 0,42 mmol) con LiOH-H_2O (88,0 mg, 2,1 mmol) en EtOH (4 mL) y agua (2 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **KF-P1** (66 mg) y **KF-P2** (113 mg) como sólidos blancos.

KF-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 13,1, 6,8 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 5H), 3,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 6H).

KF-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,83 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 17,0, 7,5 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 23,0, 13,3 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,47-3,35 (m, 5H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60(dd, *J* = 15,5, 3,5 Hz, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,5, 11,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 7H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 6H).

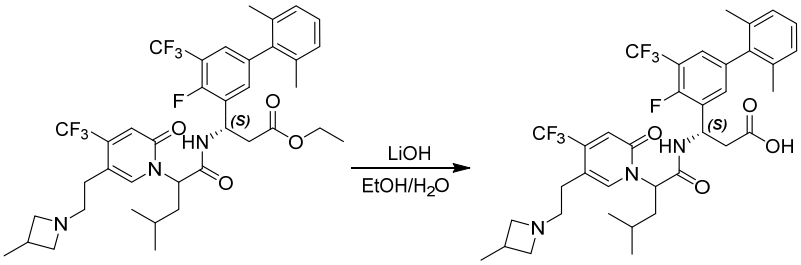
3-129. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico (compuestos KG-P1 y KG-P2)

Paso 1: (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de (S)-3-amino-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,65 mmol), ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (243 mg, 0,65 mmol), TCFH (364 mg, 1,3 mmol) y NMI (267 mg, 3,25 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) para dar (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (300 mg). Rendimiento 62,4 % (ESI 739,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico



Se trató (3S)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo (300 mg, 0,41 mmol) con LiOH-H_2O (52 mg, 1,23 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diasteroméricos **KG-P1** (88 mg) y **KG-P2** (106 mg) como sólidos blancos.

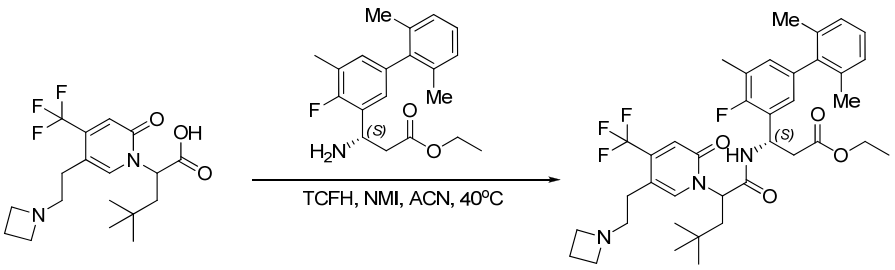
KG-P1 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 9,1

Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,295 – 3,25 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,85(s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,9 – 0,88 (m, 6H).

KG-P2 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,82-5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,69-2,47 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 7H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

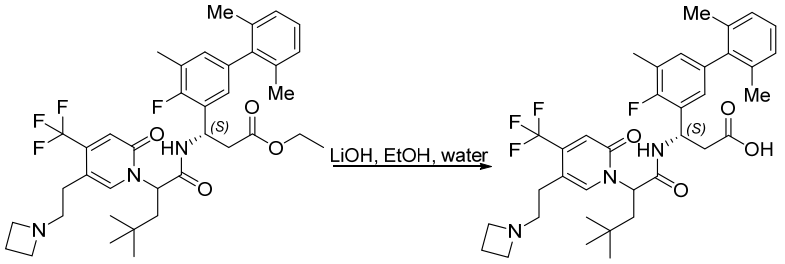
3-130. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos KH-P1 y KH-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanoico (300 mg, 0,80 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (264 mg, 0,80 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (336 mg, 1,20 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (250 mg). Rendimiento 45% (ESI 686,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



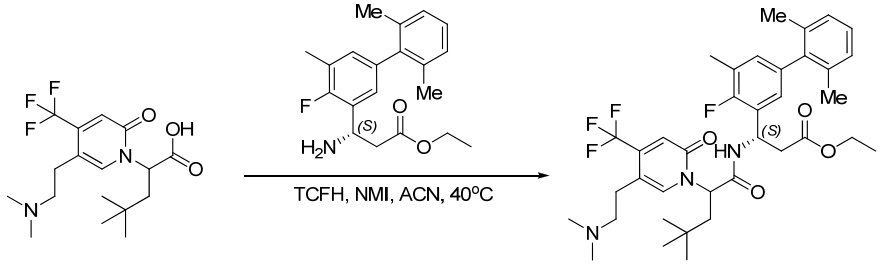
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (250 mg, 0,36 mmol) con LiOH-H_2O (76 mg, 1,80 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KH-P1** (72 mg) y **KH-P2** (75 mg) como sólidos blancos.

KH-P1 ESI 658,3$(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,54 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

KH-P2 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 7,02 – 6,85 (m, 3H), 5,87 - 5,72 (m, 1H), 5,69 - 5,55 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,01 - 2,75 (m, 2H), 2,71 - 2,41 (m, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 4H), 2,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,49 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 0,88 (s, 9H).

3-131. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos KI-P1 y KI-P2)

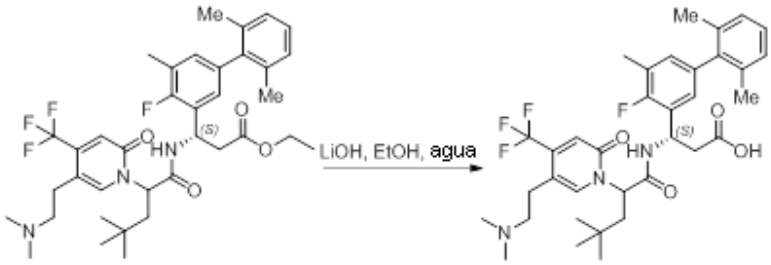
Paso 1: (3S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanoico (250 mg, 0,69 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-

il)propanoato de etilo (227 mg, 0,69 mmol), NMI (0,5 mL) y TCFH (291 mg, 1,04 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-90%) para dar (3S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (200 mg). Rendimiento 43% (ESI 674,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



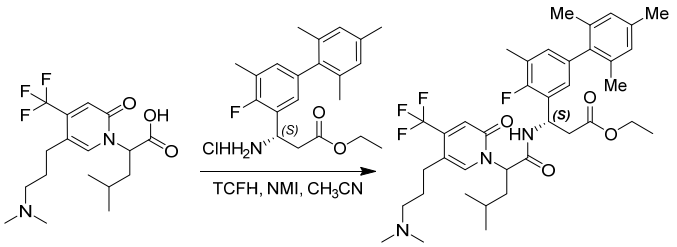
Se trató (3S)- 3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4,4-dimetilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,30 mmol) con $LiOH-H_2O$ (63 mg, 1,50 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KI-P1** (67 mg) y **KI-P2** (62 mg) como sólidos blancos.

KI-P1 ESI 646,3$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (s, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 – 5,44 (m, 1H), 3,12 – 2,84 (m, 4H), 2,77 – 2,64 (m, 8H), 2,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

KI-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 5,73 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 1H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,66 – 2,44 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 9H).

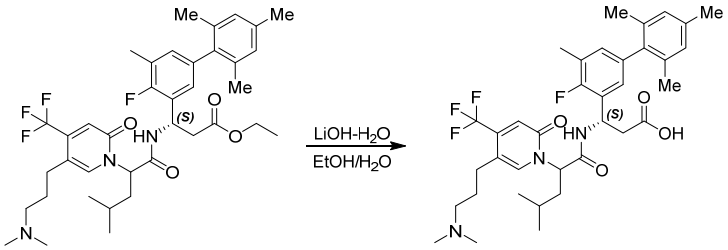
3-132. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KJ-P1 y KJ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo clorhidrato de (239,3 mg, 0,63 mmol), ácido 2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (230,0 mg, 0,63 mmol), TCHF (213,2 mg, 0,76 mmol) y NMI (206,9 mg, 2,52 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (270,0 mg). Rendimiento 62% (ESI 688,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(3-(dimetilamino)propil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (270,0 mg, 0,39 mmol) con LiOH-H_2O (49,1 mg, 1,17 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a PH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **KJ-P1** (84 mg) y **KJ-P2** (74 mg) como sólidos blancos.

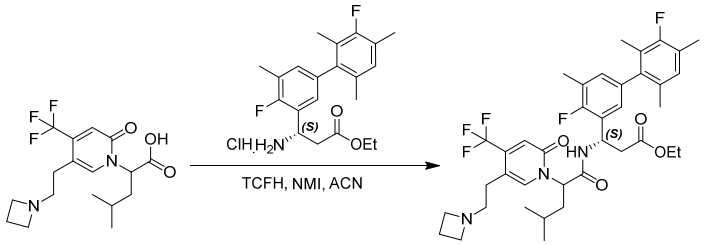
KJ-P1 ESI 660,0 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 1H), 5,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,62

(m, 4H), 2,33 – 2,23 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

KJ-P2 ESI 660,0 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,60 – 5,53 (m, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,45 (m, 4H), 2,36 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,85 (m, 9H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 6H).

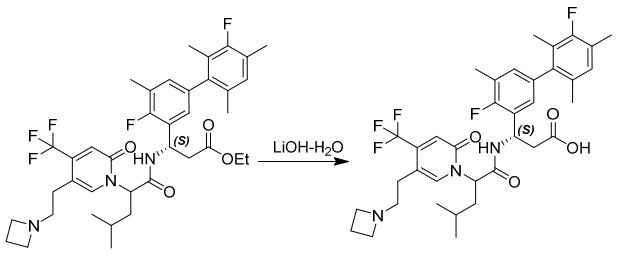
3-133. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KK-P1 y KK-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (230,0 mg, 0,64 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (230,0 mg, 0,64 mmol), TCHF (214,0 mg, 0,76 mmol) y NMI (105,0 mg, 1,28 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (220 mg). Rendimiento 50,1% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



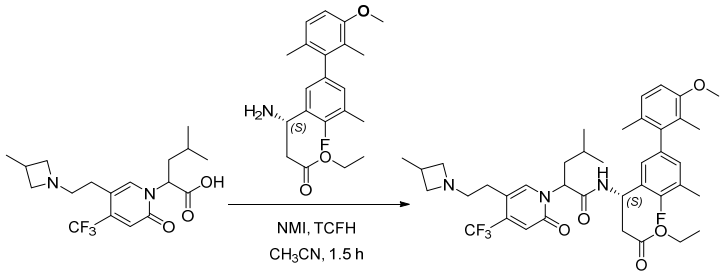
Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (220,0 mg, 0,31 mmol) con LiOH-H_2O (66,0 mg, 1,55 mmol) en EtOH (4 mL) y agua (2 mL) a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **KK-P1** (85 mg) y **KK-P2** (84 mg) como sólidos blancos.

KK-P1 ESI 676,1 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,94-6,76 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 2H), 4,07-4,02 (s, 4H), 3,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71-2,68 (m,, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (d, *J* = 16,8 Hz, 3H), 1,42-4,41 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 6H).

KK-P2 ESI 676,1 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 4H), 5,64 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 3H), 2,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,91-1,78 (m, 7H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 0,80 - 0,73 (m, 6H).

3-134. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico (compuestos KL-P1 y KL-P2)

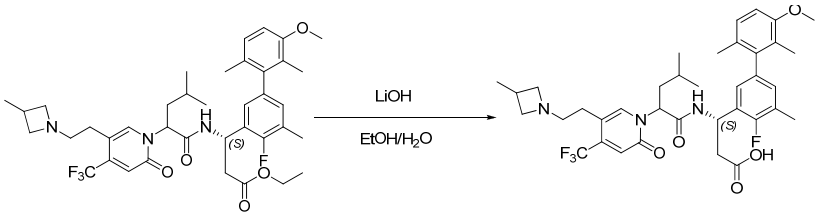
Paso 1: (3S)- 3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (170 mg, 0,45 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (163 mg, 0,45 mmol), NMI (160 mg, 1,96 mmol) y TCFH (252 mg, 0,9 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 9:1) para dar (3S)- 3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-

metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un sólido amarillo (220 mg). Rendimiento 68 % (ESI 716,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico



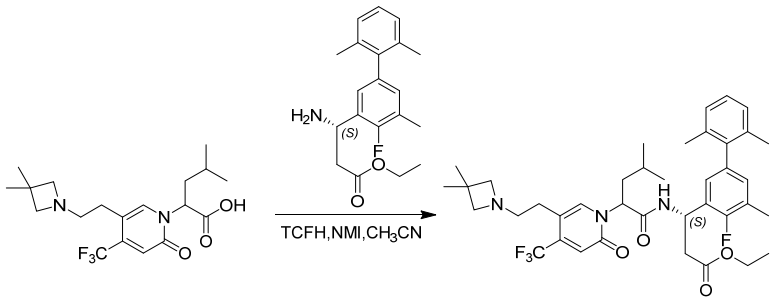
Se trató (3S)- 3-(4-fluoro-3'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo (220 mg, 0,31 mmol) con LiOH-H_2O (64 mg, 1,53 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **KL-P1** (73 mg) y **KL-P2** (100 mg) como sólidos blancos.

KL-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,67 (m, 4H), 5,73 – 5,51 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 25,7 Hz, 3H), 1,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,82-1,80 (m, 6H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H).

KL-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76-5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,04 - 2,86 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

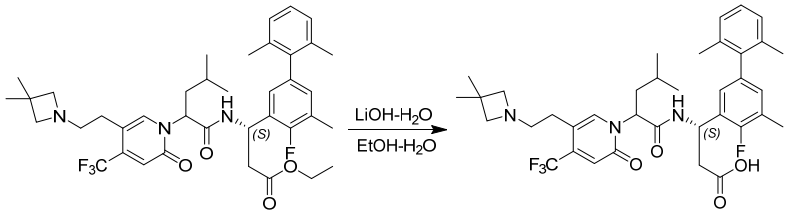
3-135. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KM-P1 y KM-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (216,6 mg, 0,59 mmol), ácido 2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (230,0 mg, 0,59 mmol), TCHF (199,2 mg, 0,71 mmol) y NMI (145,3 mg, 1,77 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 40 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro (270,0 mg). Rendimiento 65% (ESI 700,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



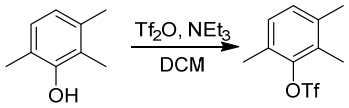
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (270,0 mg, 0,39 mmol) con LiOH-H_2O (49,1 mg, 1,17 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **KM-P1** (83 mg) y **KM-P2** (96 mg) como sólidos blancos.

KM-P1 ESI 672,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,72 – 5,61 (m, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

KM-P2 ESI 672,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,42 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,74 (m, 2H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 7H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 7H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

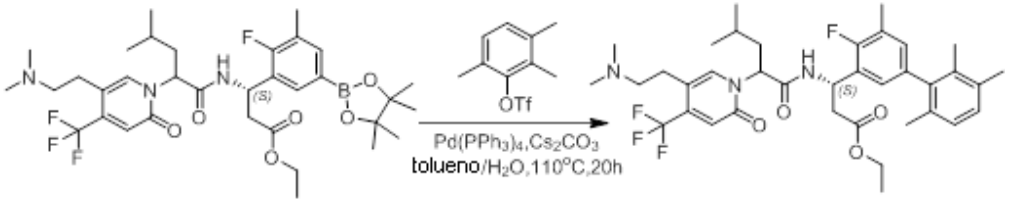
3-136. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KN-P1 y KN-P2)

Paso 1: trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo



Una mezcla de 2,3,6-trimetilfenol (5,0 g, 36,7 mmol) y trietilamina (11,1 g, 110,1 mmol) en DCM (100 mL) se enfrió a 0 ºC. Se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (15,5 g, 55,1 mmol) por goteo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo como un aceite incoloro (8,0 g). Rendimiento 81 % (sin dato de masa) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (dd, *J* = 19,3, 7,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H).

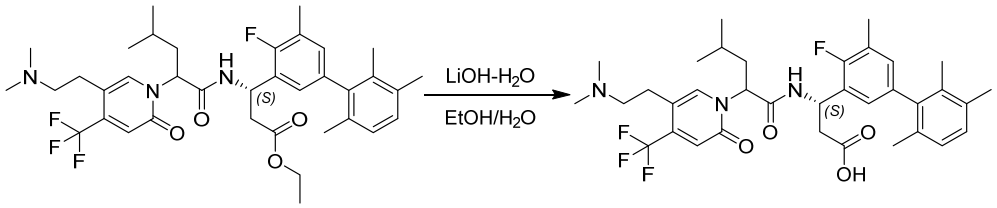
Paso 2: (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (250,0 mg, 0,37 mmol), trifluorometansulfonato de 2,3,6-trimetilfenilo (119,1 mg, 0,44 mmol), Cs_2CO_3 (361,6 mg, 1,11 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (42,7 mg, 0,037 mmol) en tolueno (6 mL) y H_2O (0,6 mL) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de

sílice (EtOAc) para dar (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo claro (110 mg). Rendimiento 45 % (ESI 674,3 $(M+H)^+$)

Paso 3: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



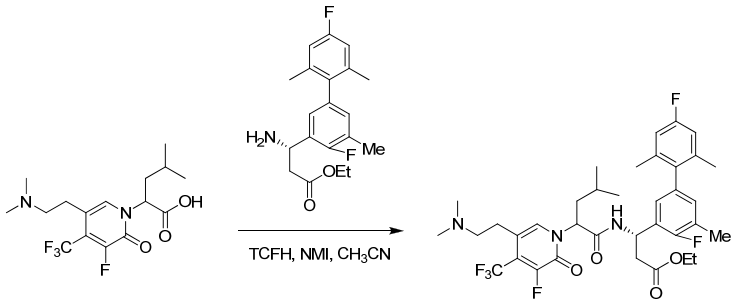
Se trató (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',3',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (110,0 mg, 0,16 mmol) con LiOH-H_2O (35,6 mg, 0,80 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diastereoméricos **KN-P1** (47 mg) y **KN-P2** (39 mg) como sólidos blancos.

KN-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 – 6,72 (m, 4H), 5,71 - 5,66 (m, 1H), 5,58 - 5,54 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 8H), 2,32 - 2,21 (m, 6H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,7 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 0,96 - 0,91(m, 6H).

KN-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 - 1,84 (m, 7H), 1,74 - 1,65 (m 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 0,92 - 0,82 (m, 6H).

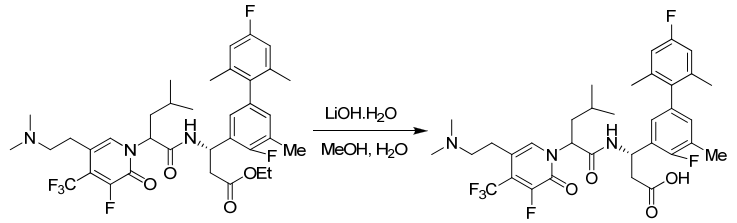
3-137. Preparación de ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos KO-P1 y KO-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (150 mg, 0,41 mmol), (*S*)- 3-amino-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (142 mg, 0,41 mmol), TCFH (230 mg, 0,82 mmol) y NMI (67 mg, 0,82 mmol) en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10: 1) para dar (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (120 mg). Rendimiento 42% (ESI 696,1 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico



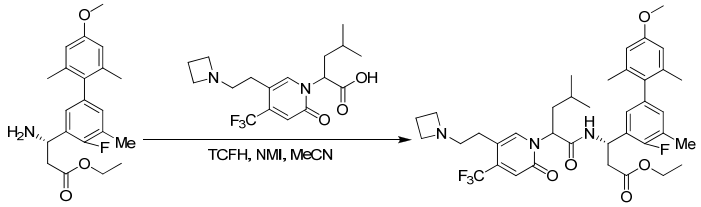
Se trató (3*S*)- 3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoato de etilo (120 mg, 0,17 mmol)) con LiOH-H_2O (36 mg, 0,85 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KO-P1** (42 mg) y **KO-P2** (47 mg) como sólidos blancos.

KO-P1 ESI 668,2$(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 4H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 10,1 Hz, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, , 6H).

KO-P2 ESI 668,2 $(M+H)^+$ ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 7H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,42 - 1,37 (m, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 6H).

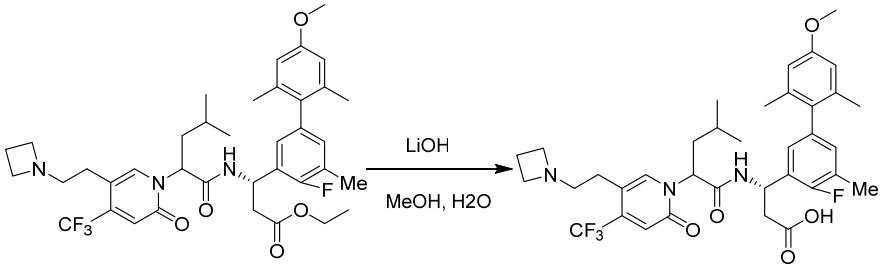
3-138. Preparación de ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos KP-P1 y KP-P2)

Paso 1: (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (*S*)- 3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (170 mg, 0,47 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (169 mg, 0,47 mmol), TCFH (263 mg, 0,94 mmol) y NMI (241 mg, 2,94 mmol) en CH_3CN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10: 1) para dar (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (140 mg). Rendimiento 42% (ESI 702,2 $(M+H)^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico



Se trató (3*S*)- 3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,2 mmol)) con LiOH-H_2O (42 mg, 1 mmol) en MeOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura

ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KP-P1** (48 mg) y **KP-P2** (47 mg) como sólidos blancos.

KP-P1 ESI 674,2(M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,53 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,51 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

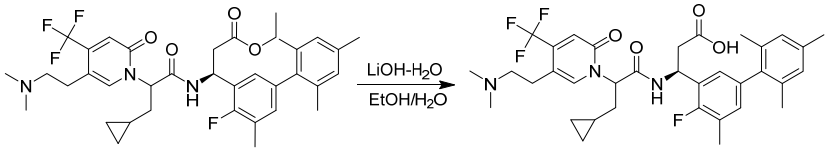
KP-P2 ESI 674,2 (M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,46 - 3,41(m, 1H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,84 - 2,81 (m, 1H), 2,67 - 2,63(m, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 7H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 0,90 - 0,88 (m, 6H).

3-139. Preparación de ácido (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KQ-P1 y KQ-P2)

Paso 1: (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo

Una mezcla de (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (162,4 mg, 0,47 mmol), ácido 3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanoico (150,0 mg, 0,43 mmol), TCHF (144,8 mg, 0,52 mmol) y NMI (105,9 mg, 1,29 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) para dar (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (120,0 mg). Rendimiento 41,2% (ESI 672,3 [M+H]$^+$).

Paso 2: ácido (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



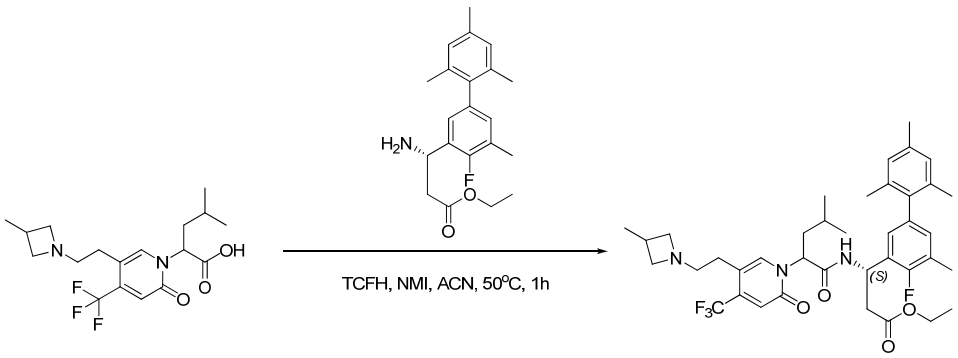
Se trató (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (100,0 mg, 0,15 mmol) con LiOH-H_2O (18,9 mg, 0,45 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6~7 con HCl 2N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (MeCN 30-80%) para dar los productos diasteroméricos **KQ-P1** (22 mg) y **KQ-P2** (20 mg) como sólidos blancos.

KQ-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,78 – 6,61 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,49 – 5,37 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,44 (m, 8H), 2,19 – 2,03 (m, 6H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 0,56 – 0,38 (m, 1H), 0,34 – 0,19 (m, 2H), 0,07 – -0,17 (m, 2H).

KQ-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,98 - 6,79 (m, 5H), 5,70 (dd, *J* = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,69 - 2,42 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 6H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 6H), 1,67 - 1,49 (m, 1H), 0,55 (dd, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 0,57 - 0,53 (m, 2H), 0,08 - -0,16 (m, 2H).

3-140. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico (compuestos KR-P1 y KR-P2)

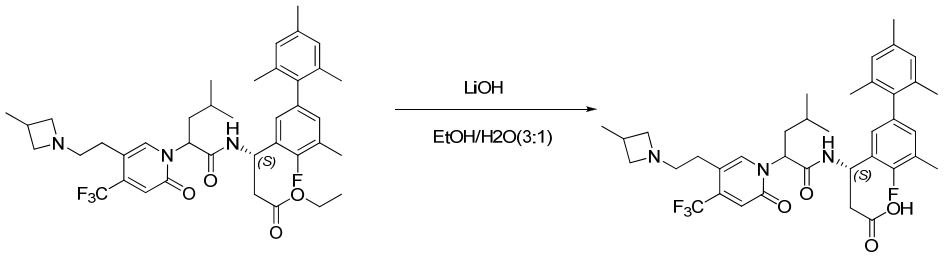
Paso 1: (3S)- 3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (240 mg, 0,58 mmol), (S)- 3-amino-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,58 mmol), NMI (142 mg, 1,74 mmol) y TCFH (243 mg, 0,87 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 15:1) para dar (3S)- 3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-

(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (310 mg). Rendimiento 75,7 % (ESI 700,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico



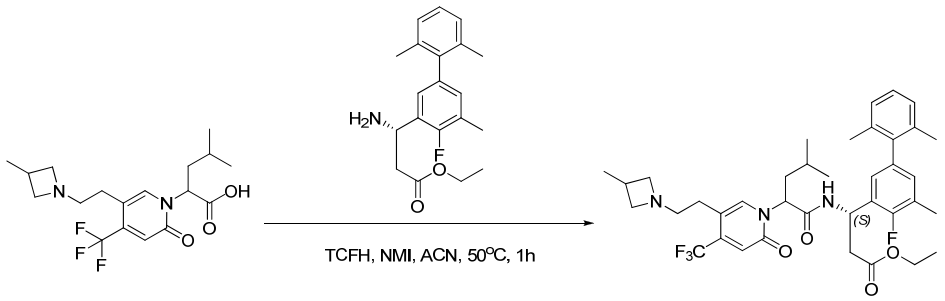
Se trató (3S)- 3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo (310 mg, 0,44 mmol) con LiOH-H_2O (56 mg, 1,33 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-70%) para dar los productos diasteroméricos **KR-P1** (60 mg) y **KR-P2** (118 mg) como sólidos blancos.

KR-P1 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,66 – 5,64 (m, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 3H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,01 - 1,90 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

KR-P2 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 6,98 – 6,83 (m, 5H), 5,78 – 5,76 (m, 1H), 5,61 – 5,59 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,65 – 2 ,61 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 6H), 2,01 – 1,86 (m, 7H), 1,60 - 1,55 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 - 0,80 (m, 6H).

3-141. Preparación de ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico (compuestos KS-P1 y KS-P2)

Paso 1: (3S)- 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo



Una mezcla de ácido 4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanoico (250 mg, 0,61 mmol), (*S*)-3-amino-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (201 mg, 0,61 mmol), NMI (150 mg, 1,83 mmol) y TCFH (256 mg, 0,91 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 50°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM: MeOH 10:1) para dar t (3S)- 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (320 mg). Rendimiento 76,6 % (ESI 686,2 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoico



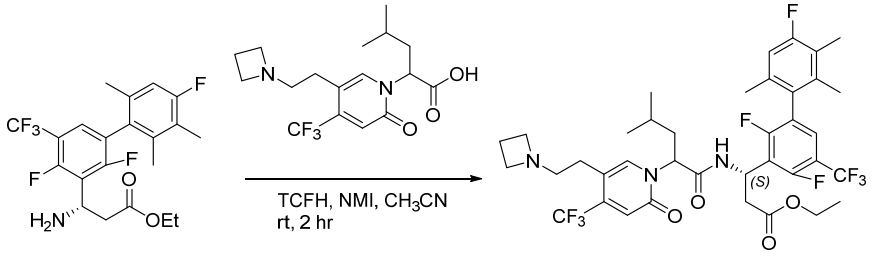
Se trató (3S)- 3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(4-metil-2-(5-(2-(3-metilazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)propanoato de etilo (320 mg, 0,47 mmol) con $LiOH-H_2O$ (59 mg, 1,41 mmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4~5 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-60%) para dar los productos diastereoméricos **KS-P1** (75 mg) y **KS-P2** (132 mg) como sólidos blancos.

KS-P1 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,61 – 5,63 (m, 2H), 4,07 –4,09 (m, 2H), 3,60 – 3,62 (m, 2H), 3,22 – 3,24 (m, 2H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,28 – 2,29 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,41 – 1,42 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

KS-P2 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 3H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 5,77– 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,21 – 4,18 (m, 2H), 3,75 – 3,72 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,63 (m, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 7H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,43 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,89 - 0,82 (m, 6H).

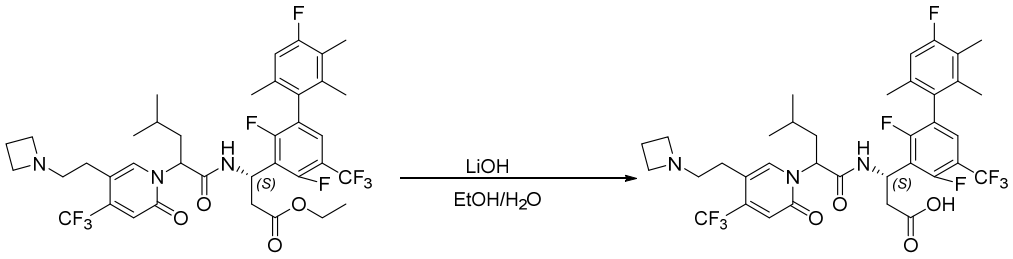
3-142. Preparación de ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos KT-P1 y KT-P2)

Paso 1: (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo



Una mezcla de (3S)-3-amino-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanoico (116 mg, 0,32 mmol), TCFH (179 mg, 0,64 mmol) y NMI (131 mg, 1,6 mmol) en CH_3CN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de C18/40g (A: agua con 10mM de NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) para dar (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (140 mg). Rendimiento 56,4 % (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Paso 2: ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico



Se trató (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2,4,4'-trifluoro-2',3',6'-trimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoato de etilo (140 mg, 0,18 mmol) con LiOH-H_2O (22 mg, 0,54 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5~6 con HCl 1N. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa A (CH_3CN 30-65%) para dar los productos diastereoméricos **KT-P1** (24 mg) y **KT-P2** (30 mg) como sólidos blancos.

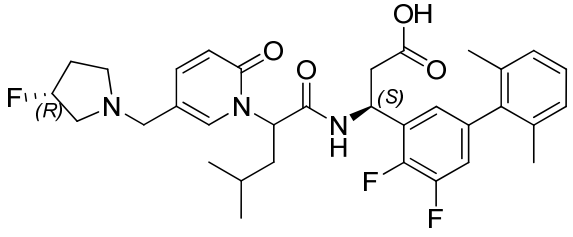
KT-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,39 (m, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 5,71 (m, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 2H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 4H), 2,52 – 2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,94 (m, *J* = 6,9 Hz, 6H).

KT-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,44 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 (m, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,39 (m, *J* = 19,1, 13,7 Hz, 2H), 2,86 (m, *J* = 14,4, 13,3 Hz, 3H), 2,60 (m, *J* = 15,6, 4,2 Hz, 1H), 2,45 (m, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (m, *J* = 21,4, 9,3, 4,8 Hz, 7H), 1,72 (m, *J* = 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,88 (m, *J* = 10,6, 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 4: Caracterización de compuestos de ejemplo de la invención

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares a los usados en el Ejemplo 3.

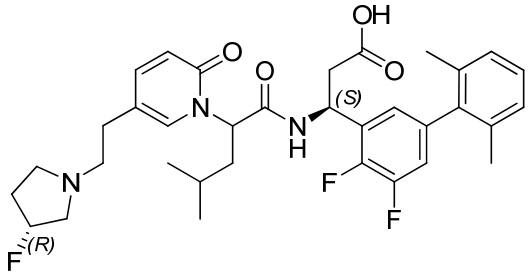
4-1. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BB-P1 y BB-P2)



BB-P1 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 3H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,34 - 5,13 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 3H), 2,83 - 2,63 (m, 3H), 2,33 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 6H).

BB-P2 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 54,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,31 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,42 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 7H), 1,58 - 1,36 (m, 2H), 0,84 (s, 6H).

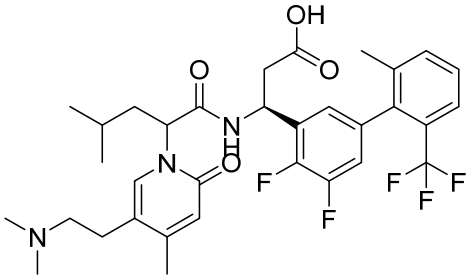
4-2. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BC-P1 y BC-P2)



BC-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 53,5 Hz, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,02 (m, 5H), 2,83 – 2,57 (m, 4H), 2,42 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,81 (m, 8H), 1,51 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,79 (m, 6H).

BC-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,66 - 5,52 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,66 - 3,32 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,63 -- 2,42 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 29,3 Hz, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 8H), 1,45 - 1,30 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

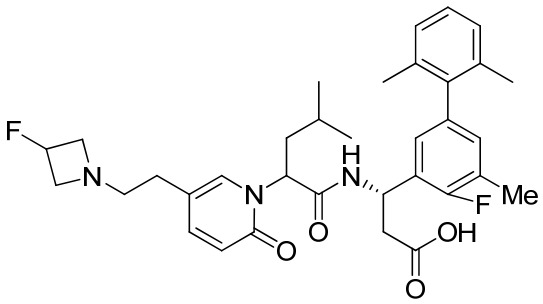
4-3. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2'-metil-6'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BD-P1 y BD-P2)



BD-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 – 7,46 (m, 4H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 21,6 Hz, 1H), 5,55-5,52 (m, 2H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 3H)), 2,75(S,3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

BD-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,67 – 7,44 (m, 4H), 7,08 – 6,91 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 20,9 Hz, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 8H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,28-2,26 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,07-2,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 6H).

4-4. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BE-P1 y BE-P2)

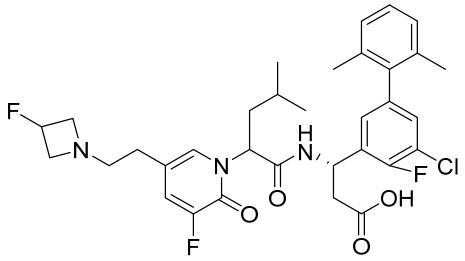


BE-P1 ESI 594,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,19 – 7,02 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,33 – 5,09 (m, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,77 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 8H), 1,58 – 1,34 (m, 1H), 1,03 – 0,84 (m, 6H).

BE-P2 ESI 594,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,67 - 5,57 (m, 2H), 5,46 - 5,17 (m, 1H), 4,50 - 4,24 (m, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,86 - 2,60 (m, 3H), 2,57 - 2,45 (m,

1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 7H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

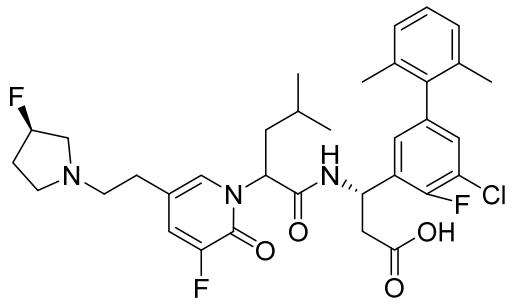
4-5. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BD2-P1 y BD2-P2)



BD2-P1 ESI 632,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 4H), 6,97 (dd, *J* = 6,3, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 5,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (dt, *J* = 57,2, 4,2 Hz, 1H), 4,15 (dt, *J* = 44,5, 9,1 Hz, 2H), 3,96 – 3,70 (m, 2H), 3,23 (dt, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 2H), 2,94 – 2,45 (m, 4H), 2,13 – 1,80 (m, 8H), 1,59 – 1,25 (m, 1H), 1,15 – 0,78 (m, 6H).

BD2-P2 ESI 632,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 – 7,27 (m, 2H), 7,14 (dt, *J* = 12,8, 6,1 Hz, 5H), 5,87 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (dt, *J* = 57,3, 4,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,14 (m, 2H), 4,06 - 3,75 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,87 - 2,40 (m, 4H), 2,17 - 1,85 (m, 7H), 1,88 - 1,67 (m, 1H), 1,50 - 1,22 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

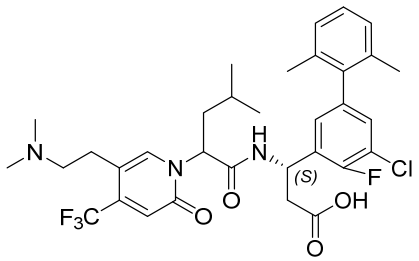
4-6. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BE2-P1 y BE2-P2)



BE2-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 4H), 6,98 – 6,97 (m, 1H), 5,71 – 5,67 (m, 1H), 5,52 – 5,49 (m, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 3,41 – 3,12 (m, 6H), 2,81 – 2,69 (m, 4H), 2,37 – 2,20 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

BE2-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 5H), 5,70 – 5,58 (m, 2H), 5,41 – 5,27 (m, 1H), 3,67 – 3,21 (m, 6H), 2,88 – 2,83 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 7H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

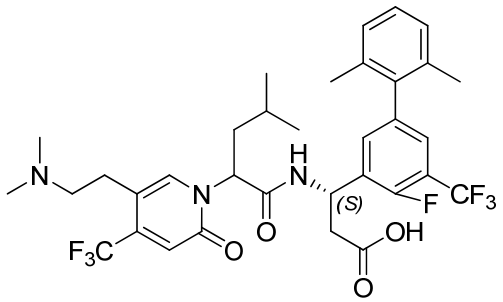
4-7. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BF-P1 y BF-P2)



BF-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,11– 7,03 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 5,62 – 5,46 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,77 – 2,72 (m, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BF-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 – 7,04 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,09 – 2,98(m, 2H), 2,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 7H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 1H), 0,88 - 0,86 (m, 6H).

4-8. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos BG-P1 y BG-P2)

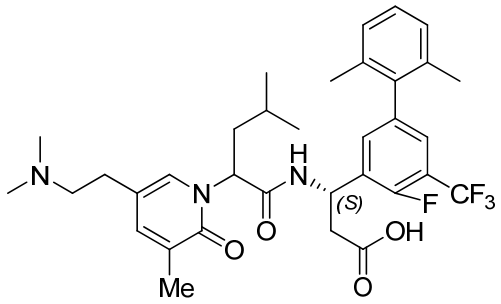


BG-P1 ESI 686,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,73 – 5,64 (m, 1H), 5,62 – 5,59 (m, 1H), 3,17 – 3,12 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 8,4 Hz,

2H), 2,80 (d, *J* = 11,1 Hz, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,11 – 1,89 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BG-P2 ESI 686,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,76 - 5,72(m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

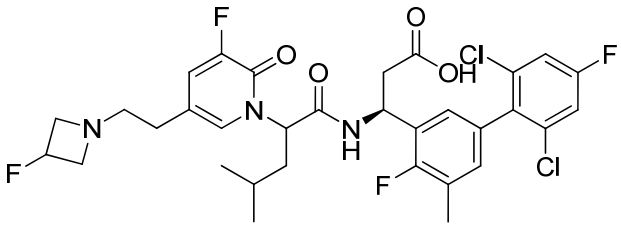
4-9. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos BH-P1 y BH-P2)



BH-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,45 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 0,95 - 0,90 (m, 6H).

BH-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

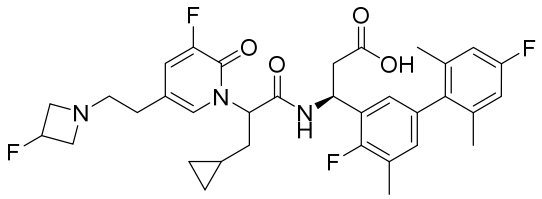
4-10. ácido (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4,4'-difluoro-5-metilbifenil-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BI-P1 y BI-P2)



GI-P1 ESI 670,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,70 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,59 – 5,46 (m, 1H), 5,32 – 5,08 (m, 1H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 3,82 – 3,57 (m, 2H), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,79 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

GI-P2 ESI 670,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,31 (m, 4H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 5,75 – 5,61 (m, 2H), 5,42 – 5,18 (m, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,44 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,86 (m, 6H).

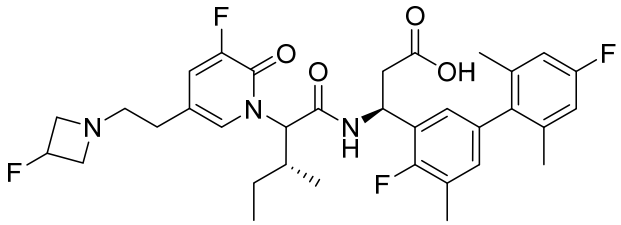
4-11. ácido (3*S*)-3-(3-ciclopropil-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BJ-P1 y BJ-P2)



BJ-P1 ESI 628,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,64 (m, 4H), 5,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 5H), 1,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 0,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 0,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,13 – -0,07 (m, 2H).

BJ-P2 ESI 628,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 – 7,28 (m, 2H), 7,03 – 6,71 (m, 4H), 5,75 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,17 (m, 2H), 4,12 - 3,75 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 2,82 - 2,46 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,18 - 1,91 (m, 7H), 1,77 - 1,60 (m, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,42 - 0,23 (m, 2H), 0,15 - -0,07 (m, 2H).

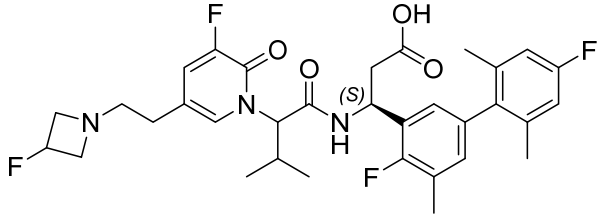
4-12. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-((3*R*)-2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos BK-P1 y BK-P2)



BK-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 4H), 5,66 – 5,55 (m, 1H), 5,35-5,33 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,23,5,09 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,91-2,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,80 – 2,78 (m, 2H), 2,55-2,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,69-1,68 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,03-0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,75-0,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

BK-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,36-7,34 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,00-6,93 (dd, *J* = 20,7, 6,6 Hz, 2H), 6,86-6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,75-5,72 (dd, *J* = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 5,39 - 5,23 (m, 2H), 4,47 - 4,22 (m, 2H), 4,09 - 3,85 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,47 (m, 2H), 2,41 - 2,20 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,08 - 0,88 (m, 4H), 0,85-0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

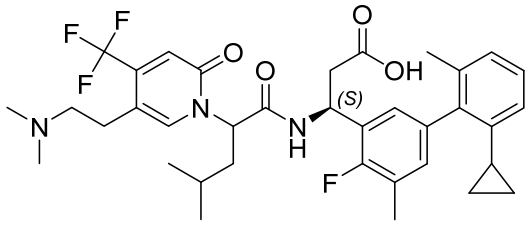
4-13. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos BL-P1 y BL-P2)



BL-P1 ESI 616,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,65 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,78 (s, 5H), 2,48 (d, *J* = 31,1 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

BL-P2 ESI 616,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,02 – 6,72 (m, 4H), 5,88 – 5,62 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,66 - 2,39 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

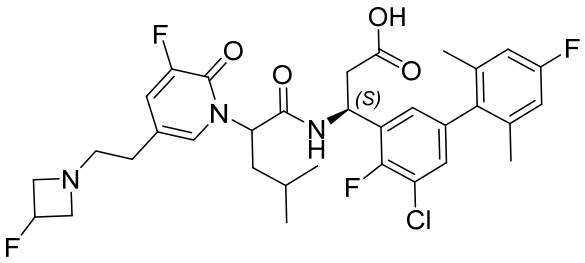
4-14. ácido (3*S*)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BM-P1 y BM-P2)



BM-P1 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 – 6,87 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 5,83 – 5,64 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,80 – 2,48 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 17,2 Hz, 3H), 2,12 – 1,89 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,57 – 1,26 (m, 2H), 1,02 – 0,83 (m, 6H), 0,75 – 0,61 (m, 1H), 0,60 – 0,22 (m, 3H).

BM-P2 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,28 – 6,65 (m, 6H), 5,82 - 5,43 (m, 2H), 3,30 - 3,09 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 2,70 - 2,42 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 4H), 1,80 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,28 (m, 2H), 1,00 - 0,80 (m, 6H), 0,79 - 0,45 (m, 4H).

4-15. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BN-P1 y BN-P2)

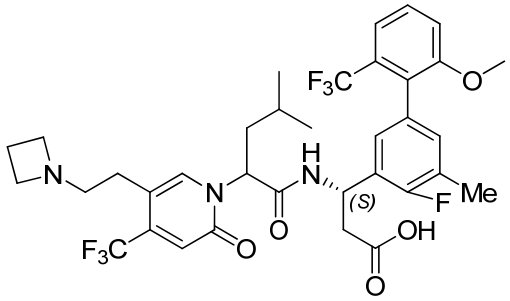


BN-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 57,7 Hz, 1H), 4,14 – 3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,78 – 2,52 (m, 4H), 2,02 – 1,75 (m, 8H), 1,46 – 1,28 (m, 1H), 0,98 – 0,76 (m, 6H).

BN-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H),

4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,76 - 2,35 (m, 4H), 1,96 (d, *J* = 13,7 Hz, 6H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 1H), 0,96 - 0,63 (m, 6H).

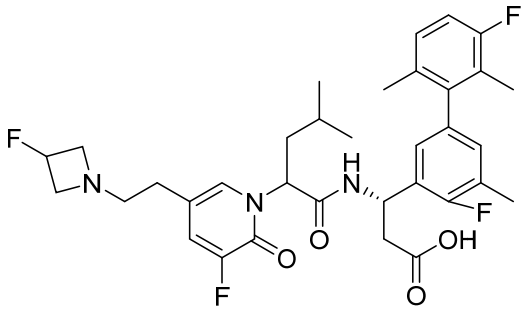
4-16. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5-metil-6'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BO-P1 y BO-P2)



BO-P1 ESI 714,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,74 – 5,60 (m, 2H), 4,09 – 3,89 (m, 4H), 3,72 (d, *J* = 21,5 Hz, 3H), 3,32 – 3,19 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,50 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 6H).

BO-P2 ESI 714,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,71 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,85 - 5,72 (m, 1H), 5,63 - 5,59 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,40 (d, *J* = 25,2 Hz, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 4,9 Hz, 6H).

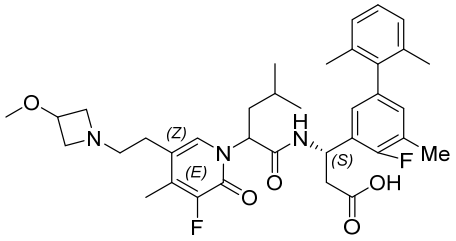
4-17. ácido (3*S*)-3-(3',4-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos BP-P1 y BP-P2)



BP-P1 ESI 630,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 1H), 7,01 – 6,76 (m, 3H), 5,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 43,3 Hz, 2H), 3,76 - 3,45 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,84 - 2,50 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,02 - 1,64 (m, 8H), 1,48 - 1,18 (m, 1H), 1,06 - 0,77 (m, 6H).

BP-P2 ESI 630,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,9 Hz, 3H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,84 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,03 - 1,84 (m, 7H), 1,83 - 1,66 (m, 1H), 1,50 - 1,21 (m, 1H), 0,99 - 0,75 (m, 6H).

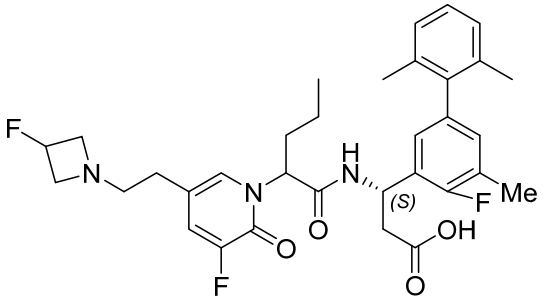
4-18. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos BQ-P1 y BQ-P2)



BQ-P1 ESI 638,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,64-5,53 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 3H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 5H), 2,83 – 2,67 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 8H), 1,40-1,35 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

BQ-P2 ESI 638,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,84-6,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,61 – 5,42 (m, 2H), 4,37 – 4,09 (m, 3H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,38-3,22(m,5H), 2,83-2,32(m,4H), 2,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 7H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 0,79-0,78 (m, 6H).

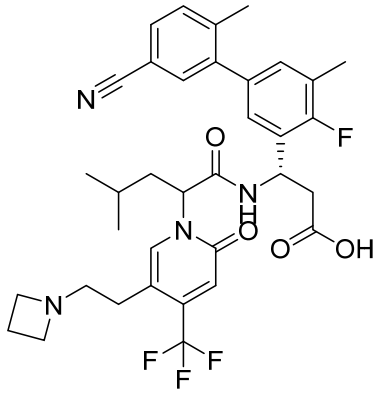
4-19. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos BR-P1 y BR-P2)



BR-P1 ESI 598,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,96 – 6,66 (m, 2H), 5,74 – 5,44 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,77 – 3,41 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,47 (m, 4H), 2,38 – 2,22 (m, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,73 (m7H), 1,44 – 1,20 (m, 2H), 1,06 – 0,78 (m, 3H).

BR-P2 ESI 598,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 5,73 – 5,49 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 2,02 (t, *J* = 8,9 Hz, 6H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,35 - 1,12 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

4-20. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5'-ciano-4-fluoro-2',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos BS-P1 y BS-P2)

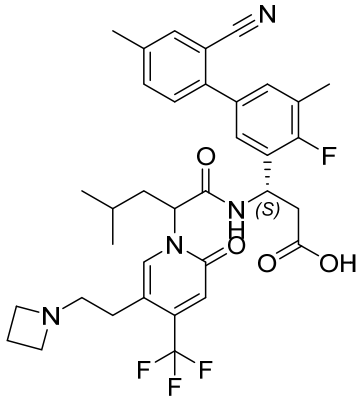


BS-P1 ESI 655,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,43 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,52 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

BS-P2 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,42 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,01 - 2,75 (m,

2H), 2,70 - 2,42 (m, 4H), 2,41 - 2,26 (m, 6H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,55 - 1,29 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

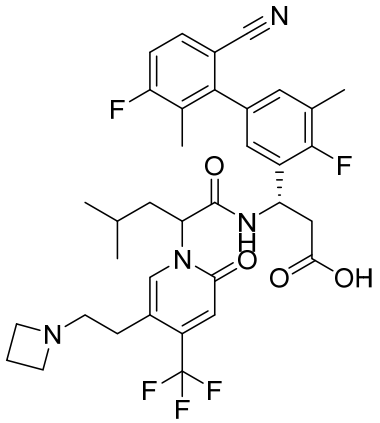
4-21. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciano-4-fluoro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BT-P1 y BT-P2)



BT-P1 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,78 – 5,59 (m, 2H), 3,84 – 3,80 (m, 4H), 3,15 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,72 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,34 – 2,30 (m, 5H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,40 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,96 (m, 6H).

BT-P2 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 4H), 2,95 – 2,55 (m, 5H), 2,46 – 2,37 (m, 9H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H),), 0,94 - 0,92 (m, 6H).

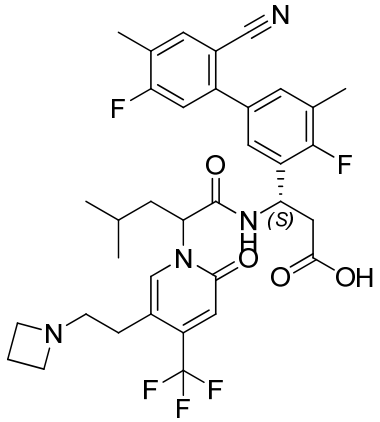
4-22. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(6'-ciano-3',4-difluoro-2',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BU-P1 y BU-P2)



BU-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,31-7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,80-6,75 (d, *J* = 22,1 Hz, 1H), 5,76-5,62 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 4H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,95 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,25 (m, 5H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,45-1,44 (m, 1H), 0,97-0,96 (m, 6H).

BU-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,37 – 7,08 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,85 – 5,56 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,43-3,42 (m, 2H), 3,02 – 2,75 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,30 (m, 6H), 2,18 - 1,95 (m, 4H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 6H).

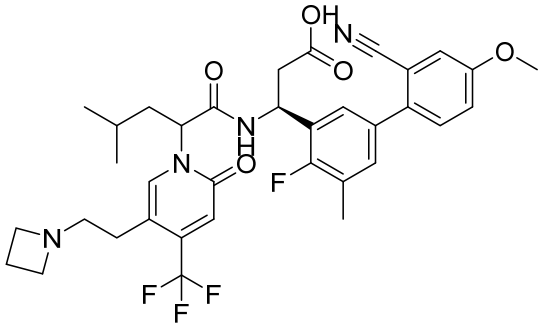
4-23. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciano-4,5'-difluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BV-P1 y BV-P2)



BV-P1 ESI 673,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 – 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,69 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,92 – 2,58 (m, 4H), 2,45 – 2,21 (m, 8H), 2,12 – 1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,04 – 0,88 (m, 6H).

BV-P2 ESI 673,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,11 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,51 - 1,30 (m, 1H), 1,05 - 0,85 (m, 6H).

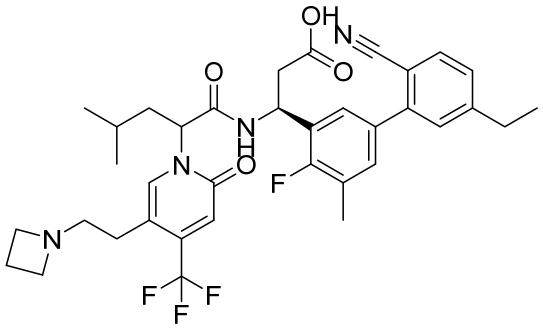
4-24. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciano-4-fluoro-4'-metoxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BW-P1 y BW-P2)



BW-P1 ESI 671,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 52,3 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,98 (m, 6H).

BW-P2 ESI 671,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (ddm, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (m, 6H).

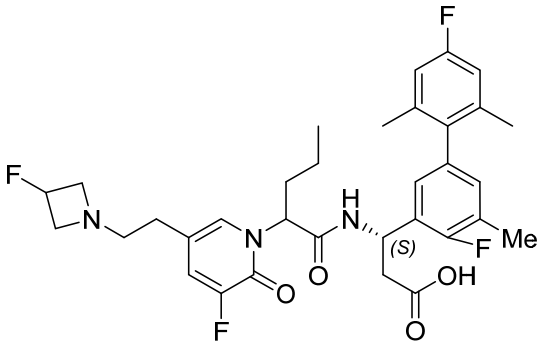
4-25. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciano-5'-etil-4-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos BX-P1 y BX-P2)



BX-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,16 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,82 – 5,48 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 4H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 6H), 2,49 – 2,30 (m, 5H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,52 – 1,21 (m, 4H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

BX-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 – 7,66 (m, 2H), 7,47 – 7,28 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 3,04 – 2,30 (m, 11H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,46 - 1,23 (m, 4H), 1,01 - 0,83 (m, 6H).

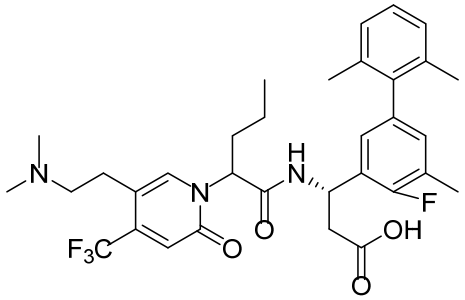
4-26. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)pentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos BY-P1 y BY-P2)



BY-P1 ESI 616,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 6,91 – 6,68 (m, 4H), 5,67 – 5,44 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 35,4 Hz, 2H), 3,83 – 3,54 (m, 2H), 3,20 – 2,99 (m, 2H), 2,82 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,42 – 1,21 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

BY-P2 ESI 616,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,28 (m, 2H), 7,01 – 6,76 (m, 4H), 5,69 – 5,49 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,13 (m, 2H), 4,02 – 3,74 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 2H), 2,81 - 2,43 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,35 - 1,09 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

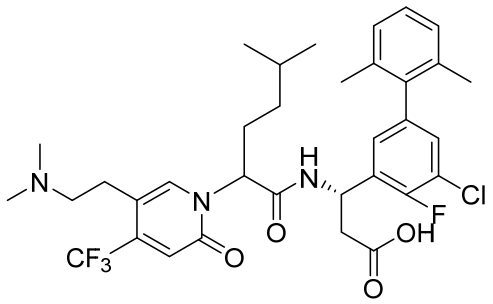
4-27. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)pentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos BZ-P1 y BZ-P2)



BZ-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 22,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,37 – 1,30 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

BZ-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,14 – 7,65 (m, 3H), 6,95 – 6,89 (m, 3H), 5,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 7H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,89 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H).

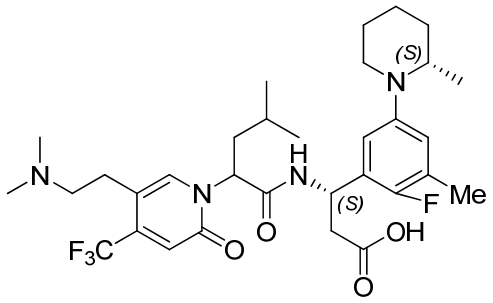
4-28. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CA-P1 y CA-P2)



CA-P1 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,73 – 2,71 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H).

CA-P2 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,71 - 5,68 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,16 - 0,99 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

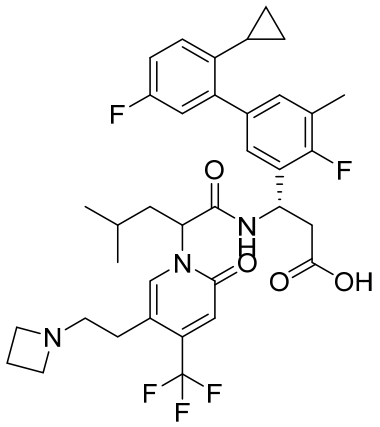
4-29. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2-fluoro-3-metil-5-((*S*)-2-metilpiperidin-1-il)fenil)propanoico (compuestos diastereoméricos CB-P1 y CB-P2)



CB-P1 ESI 625,4 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 5,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,13 – 2,82 (m, 6H), 2,77 – 2,62 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,36 (m, 7H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

CB-P2 ESI 625,4 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,01 – 6,78 (m, 3H), 5,74 – 5,55 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,62 - 2,42 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,04 - 1,35 (m, 9H), 0,99 - 0,86 (m, 9H).

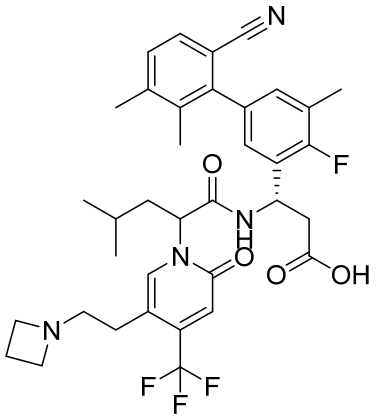
4-30. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciclopropil-4,5'-difluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CC-P1 y CC-P2)



CC-P1 ESI 674,4 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 5,73 – 5,56 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 2H), 2,87 – 2,84 (m, 2H), 2,76 – 2,75 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,16 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H), 0,79 – 0,74 (m, 2H), 0,57 – 0,53 (m, 2H).

CC-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 4H), 5,77 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 4H), 2,35 (t, *J* = 8,8 Hz, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H), 0,84 - 0,79 (m, 2H), 0,63 - 0,59 (m, 2H).

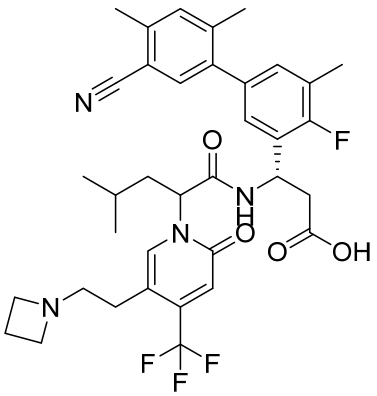
4-31. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(6'-ciano-4-fluoro-2',3',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CD-P1 y CD-P2)



CD-P1 ESI 669,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,27 (m, 2H), 7,16 – 6,95 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 35,8 Hz, 1H), 5,80 – 5,43 (m, 2H), 4,11 – 3,86 (m, 4H), 3,31 – 3,15 (m, 2H), 2,94 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,24 (m, 8H), 2,15 – 1,89 (m, 5H), 1,56 – 1,38 (m, 1H), 1,09 – 0,83 (m, 6H).

CD-P2 ESI 669,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 – 5,53 (m, 2H), 4,32 – 3,89 (m, 4H), 3,54 – 3,33 (m, 2H), 3,11 – 2,29 (m, 12H), 2,07 - 1,92 (m, 4H), 1,83 - 1,64 (m, 1H), 1,52 - 1,30 (m, 1H), 0,97 - 0,81 (m, 6H).

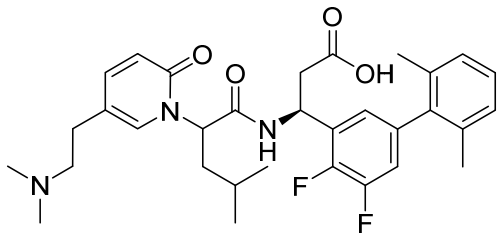
4-32. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5'-ciano-4-fluoro-2',4',5-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos CE-P1 y CE-P2)



CE-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, J = 40,1 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,74 – 5,22 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,66 (dt, *J* = 11,9, 7,1 Hz, 4H), 2,49 – 2,19 (m, 5H), 2,15 (d, *J* = 20,6 Hz, 6H), 1,90 (m, *J* = 13,4, 6,1 Hz, 2H), 1,47 – 1,10 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

CE-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 42,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,45 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,40 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 6H), 2,40 - 2,18 (m, 6H), 2,12 - 1,88 (m, 1H), 1,82 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,20 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

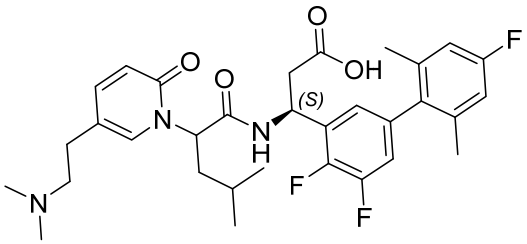
4-33. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos CF-P1 y CF-P2)



CF-P1 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

CF-P2 ESI 568,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,66 - 5,52 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 7H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 7H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,93 - 0,88 (m, 6H).

4-34. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos CG-P1 y CG-P2)

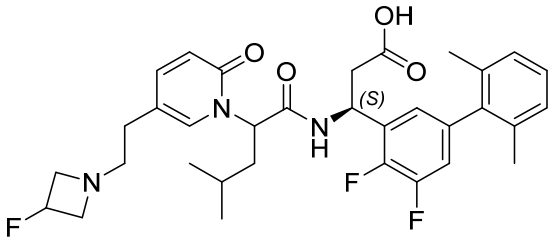


CG-P1 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,56 (s,

1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

CG-P2 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 7H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 7H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 6H).

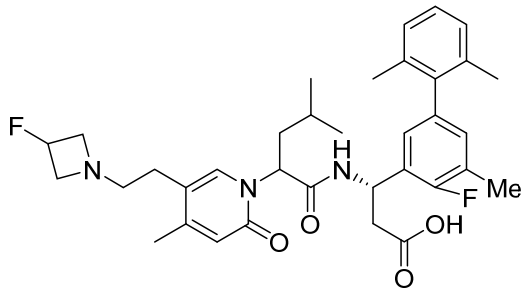
4-35. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CH-P1 y CH-P2)



CH-P1 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,31 - 5,14 (m, 1H), 4,17 - 3,96 (m, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 4H), 2,03 - 1,89 (m, 8H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 6H).

CH-P2 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

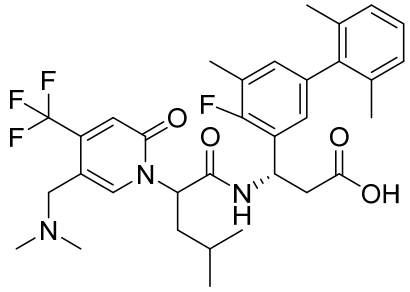
4-36. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CI-P1 y CI-P2)



CI-P1 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

CI-P2 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 3,96 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,63(m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 - 1,85 (m, 7H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

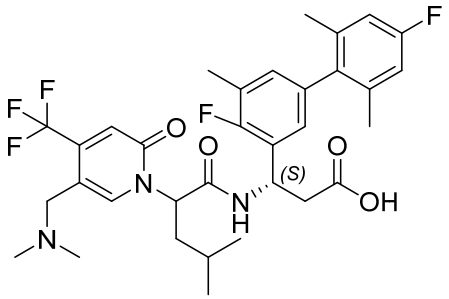
4-37. ácido (3*S*)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos CJ-P1 y CJ-P2)



CJ-P1 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

CJ-P2 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 7H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,93 - 0,82 (m, 6H).

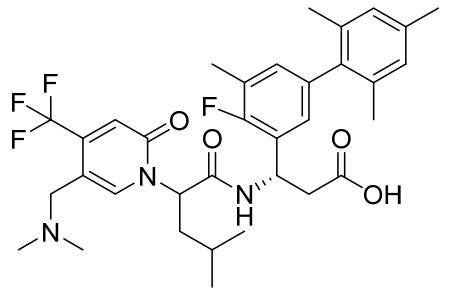
4-38. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CK-P1 y CK-P2)



CK-P1 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

CK-P2 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 0,95 - 0,80 (m, 6H).

4-39. ácido (3*S*)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CL-P1 y CL-P2)

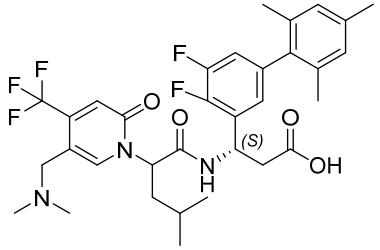


CL-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

CL-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,81 –

2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Hz, 7H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

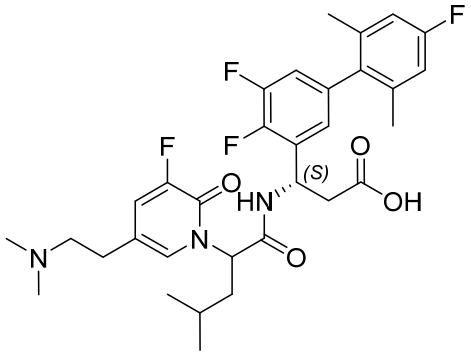
4-40. ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CM-P1 y CM-P2)



CM-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

CM-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 0,91 - 0,86 (m, 6H).

4-41. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CN-P1 y CN-P2)

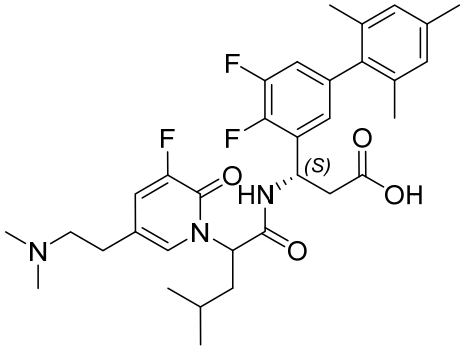


CN-P1 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).

CN-P2 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m,

1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 6H).

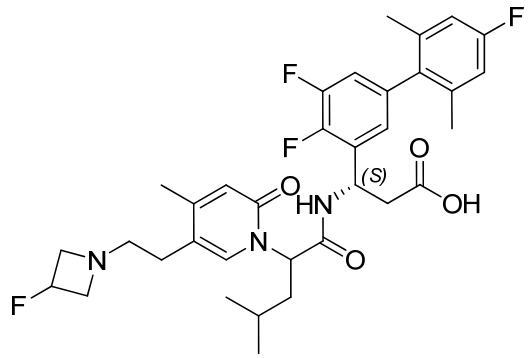
4-42. ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos CO-P1 y CO-P2)



CO-P1 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 6H).

CO-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 7H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 7H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,81-0,79 (m, 6H).

4-43. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos CP-P1 y CP-P2)

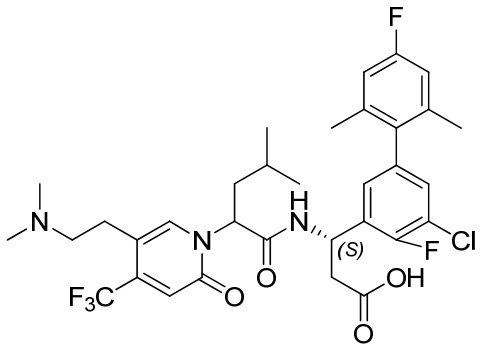


CP-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 –

3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

CP-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 6H).

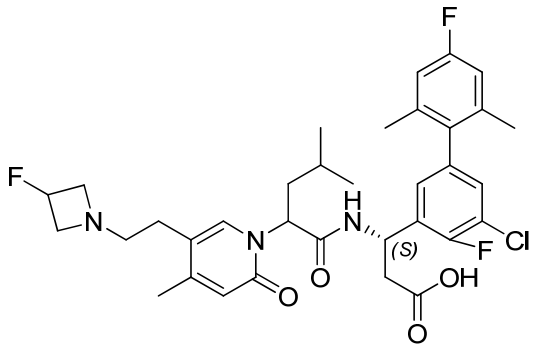
4-44. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CQ-P1 y CQ-P2)



CQ-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

CQ-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 7H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

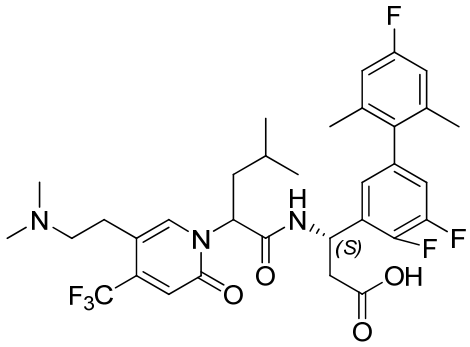
4-45. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CR-P1 y CR-P2)



CR-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

CR-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 4,44 - 4,41 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,39- 3,36 (m, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

4-46. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CS-P1 y CS-P2)

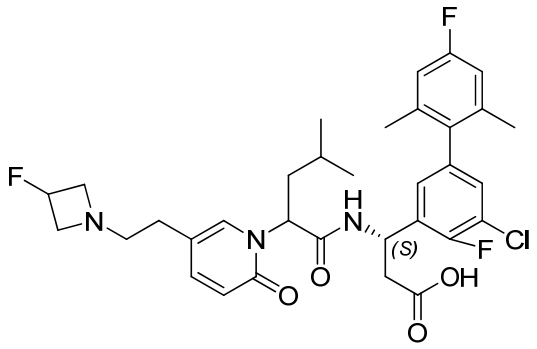


CS-P1 ESI 654,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15– 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

CS-P2 ESI 654,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0

Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, , 1H), 1,45 - 1,31 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

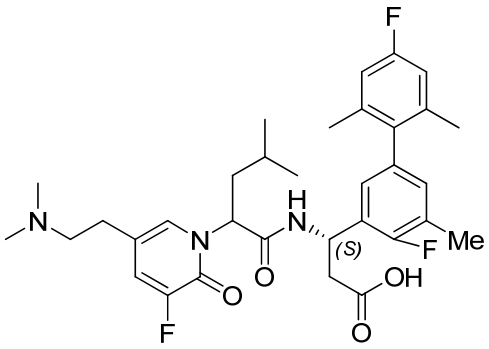
4-47. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CT-P1 y CT-P2)



CT-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

CT-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,71 - 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 59,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 52,7 Hz, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

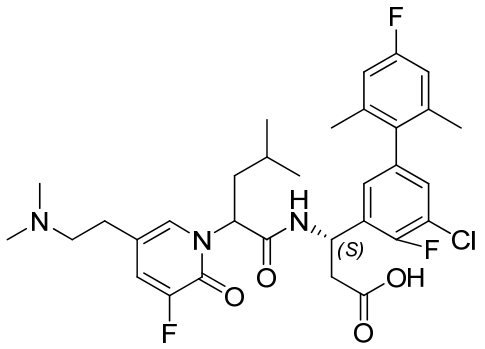
4-48. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CU-P1 y CU-P2)



CU-P1 ESI 600,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CU-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 7H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 7H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,93 - 0,90 (m, 6H).

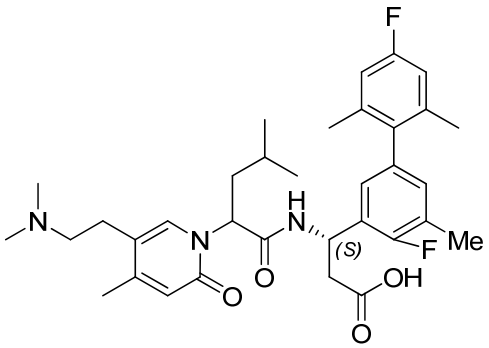
4-49. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CV-P1 y CV-P2)



CV-P1 ESI 620,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m , 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CV-P2 ESI 620,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04– 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 1H), 0,97 - 0,74 (m, 6H).

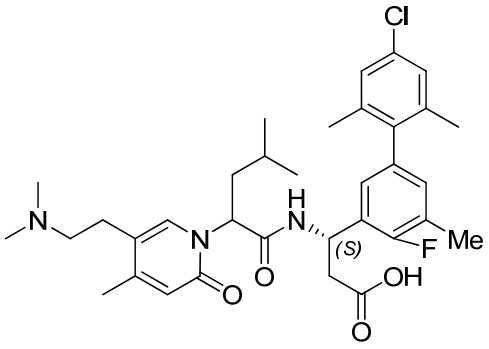
4-50. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CW-P1 y CW-P2)



CW-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

CW-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 6H), 2,05 - 1,89 (m, 7H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 5,2 Hz, 6H).

4-51. ácido (3*S*)-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CX-P1 y CX-P2)

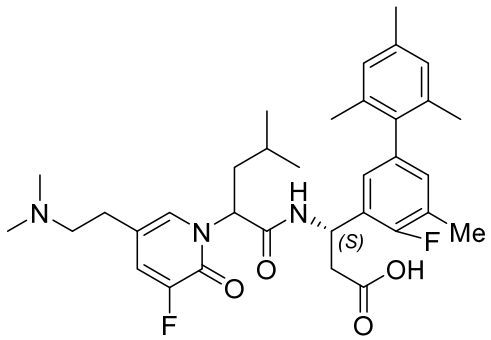


CX-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 13,0 Hz, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

CX-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42

(m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 - 1,90 (m, 7H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,47 - 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

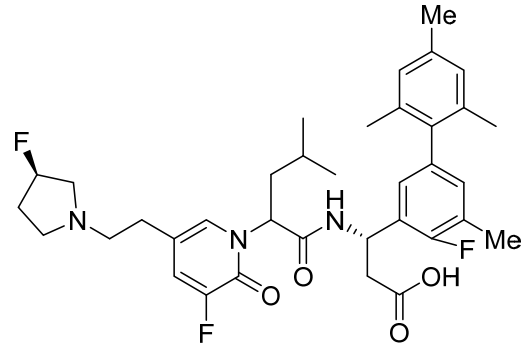
4-52. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos CY-P1 y CY-P2)



CY-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 0,93 (m, *J* = 17,3, 6,6 Hz, 6H).

CY-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,89 (m, *J* = 7,0, 4,6 Hz, 4H), 5,62 (m, *J* = 14,0, 9,4, 5,4 Hz, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, *J* = 14,9, 4,0 Hz, 1H), 2,44 (m, *J* = 14,8, 10,1 Hz, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 6H), 2,05 - 1,91 (m, 7H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 6H).

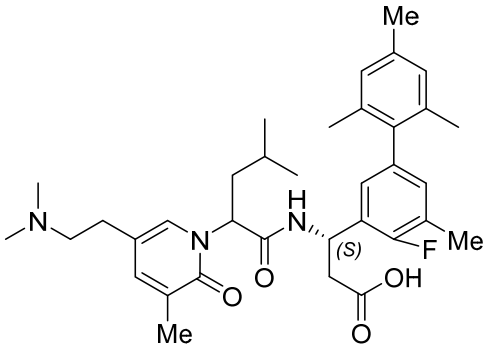
4-53. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos CZ-P1 y CZ-P2)



CZ-P1 ESI 640,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

CZ-P2 ESI 640,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, J = 54,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,19 (m, 6H), 2,07 - 1,88 (m, 7H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,51 - 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

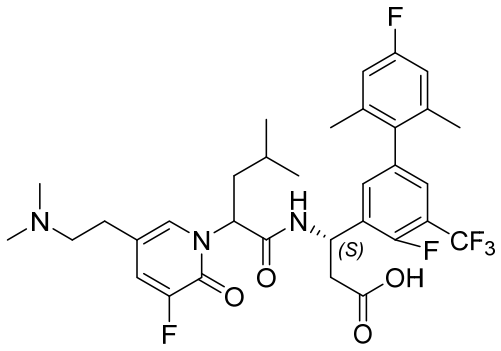
4-54. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DA-P1 y DA-P2)



DA-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35(S, 1H), 7,32(S, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51-2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

DA-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,85 - 2,61 (m, 8H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 11H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 6H).

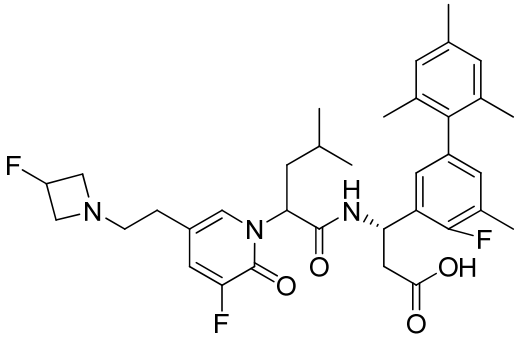
4-55. ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DB-P1 y DB-P2)



DB-P1 ESI 654,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

DB-P2 ESI 654,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 2,74 - 2,54 (m, 1H), 2,55 - 2,34 (m, 1H), 2,15 - 1,93 (m, 6H), 1,93 - 1,72 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

4-56. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DC-P1 y DC-P2)

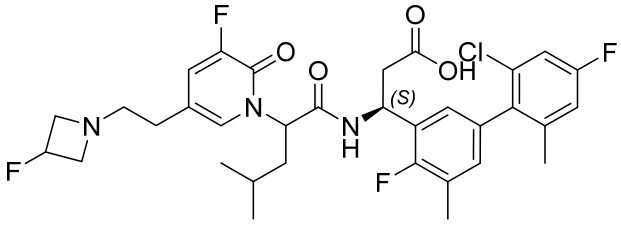


DC-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,00 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 6H).

DC-P2 ESI 626,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 4H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 5,42 – 5,20 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,44 -

3,36 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 6H), 2,01 - 1,91 (m, 7H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,43 -1,36(m, 1H), 0,96 - 0,85 (m, 6H).

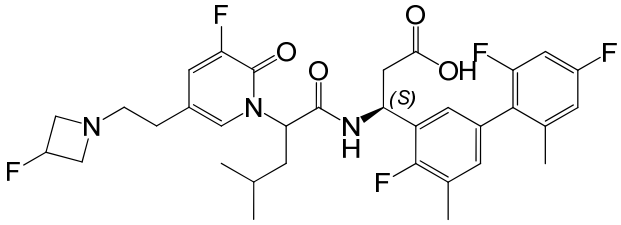
4-57. ácido (3*S*)-3-(2'-cloro-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos DD-P1 y DD-P2)



DD-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 5,32 – 5,09 (m, 1H), 4,15 – 3,65 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,97– 0,93 (m, 6H).

DD-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 - 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 6H).

4-58. ácido (3*S*)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4,4'-trifluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos DE-P1 y DE-P2)

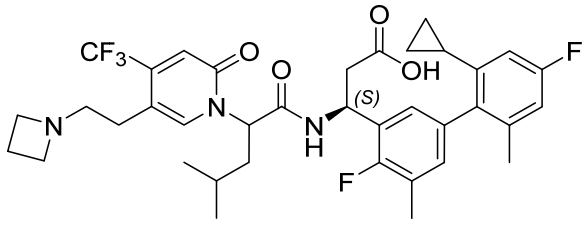


DE-P1 ESI 634,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

DE-P2 ESI 634,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,74 - 5,59 (m, 2H), 5,39 - 5,24 (m, 1H),

4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,10 - 3,88 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,93- 0,91(m, 6H).

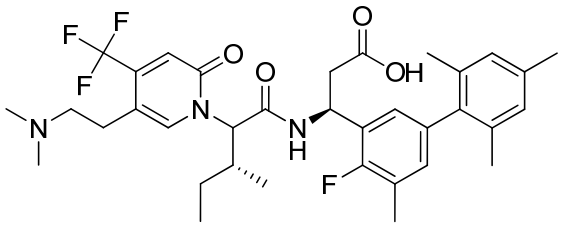
4-59. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciclopropil-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DF-P1 y DF-P2)



DF-P1 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,58 (m, 2H), 2,51 - 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 - 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 0,66 - 0,43 (m, 3H).

DF-P2 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Hz, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,05 - 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (m, *J* = 14,0, 7,3 Hz, 2H), 0,60 (m, *J* = 6,4, 5,0 Hz, 2H).

4-60. ácido (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DG-P1 y DG-P2)

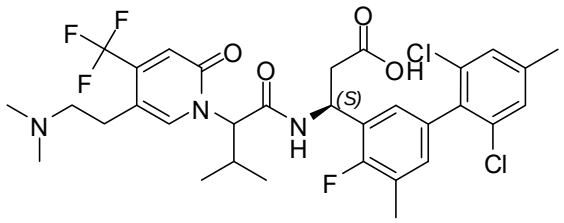


DG-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 – 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 5H), 2,82 –

2,62 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 8H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

DG-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,06 (m, H), 1,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,32 - 0,99 (m, 3H), 0,93 - 0,61 (m, 7H).

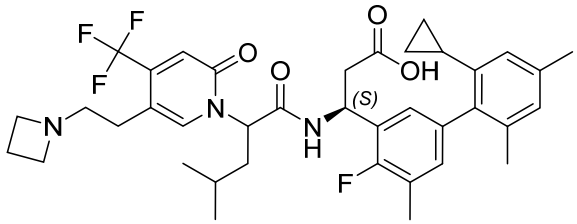
4-61. ácido (3S)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DH-P1 y DH-P2)



DH-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

DH-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

4-62. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DI-P1 y DI-P2)

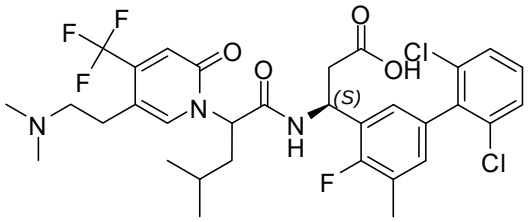


DI-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,72 –

2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

DI-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,55 (m, 2H).

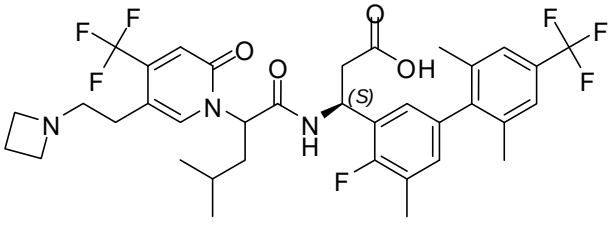
4-63. ácido (3S)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DJ-P1 y DJ-P2)



DJ-P1 ESI 672,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

DJ-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 - 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,86 - 0,84 (m, 6H).

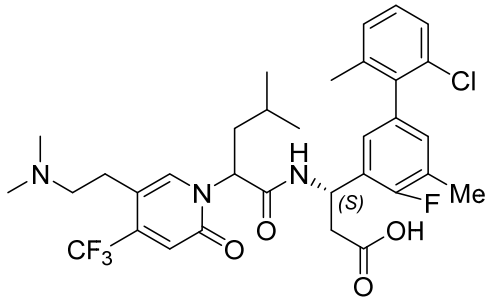
4-64. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DK-P1 y DK-P2)



DK-P1 ESI 712,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

DK-P2 ESI 712,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H).

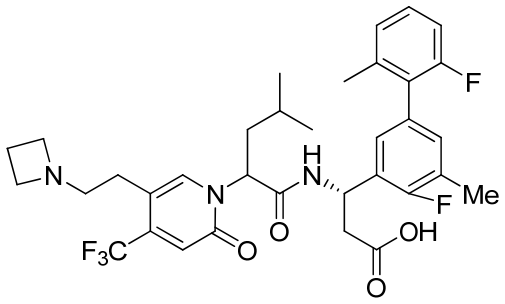
4-65. ácido (3S)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DL-P1 y DL-P2)



DL-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2, 23,4 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Hz, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 - 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Hz, 6H).

DL-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Hz, 6H).

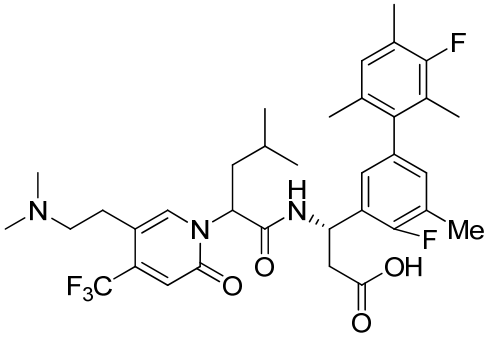
4-66. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DM-P1 y DM-P2)



DM-P1 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 –7,09 (m, 1H), 7,06 –6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

DM-P2 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 –7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 –5,75 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,46 -1,32 (m, 1H), 0,97 -0,91 (m, 6H).

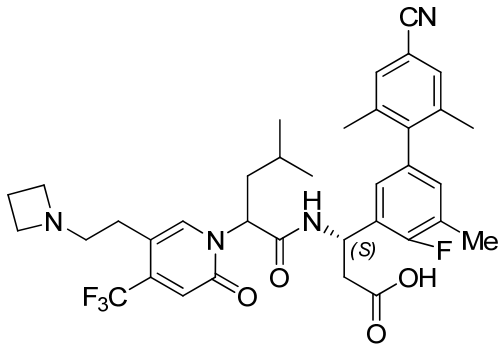
4-67. ácido (3*S*)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DN-P1 y DN-P2)



DN-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

DN-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, *J* = 14,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 - 0,84 (m, 6H).

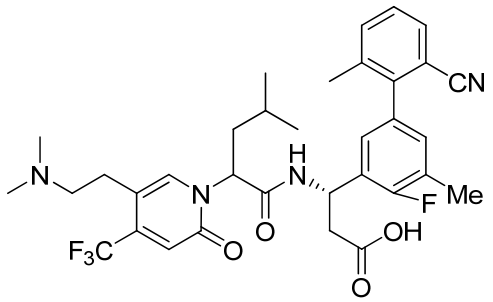
4-68. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos DO-P1 y DO-P2)



DO-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

DO-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 - 1,89 (m, 7H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 0,98 - 0,81 (m, 6H).

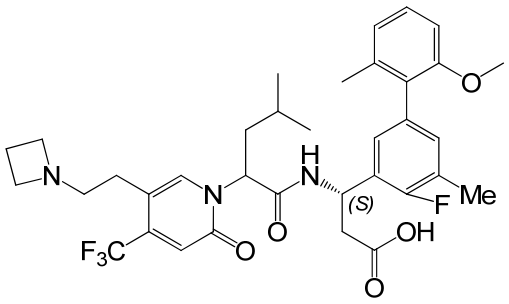
4-69. ácido (3S)-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos DP-P1 y DP-P2)



DP-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DP-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 6H).

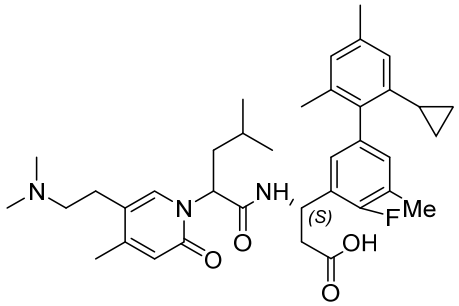
4-70. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DQ-P1 y DQ-P2)



DQ-P1 ESI 660,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

DQ-P2 ESI 660,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97- 2,91 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,62(m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

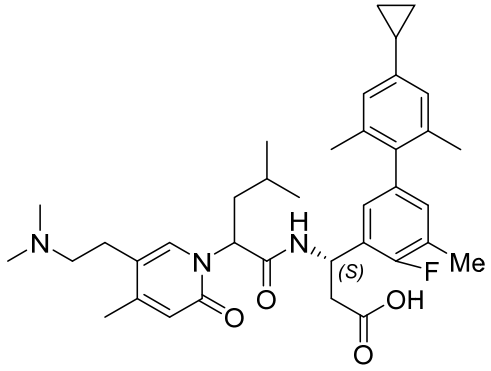
4-71. ácido (3*S*)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DR-P1 y DR-P2)



DR-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Hz,1), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Hz, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

DR-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,65 -5,56 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,246 (m, 9H), 1,99 - 1,92 (m, 4H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 0,92 - 0,85 (m, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H).

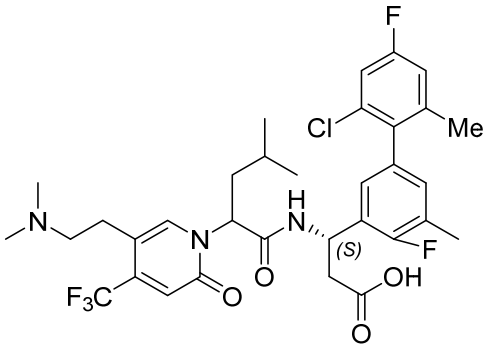
4-72. ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DS-P1 y DS-P2)



DS-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Hz, 6H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13(s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

DS-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43(s, 1H), 7,40(s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 8H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,39 - 1,16 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H).

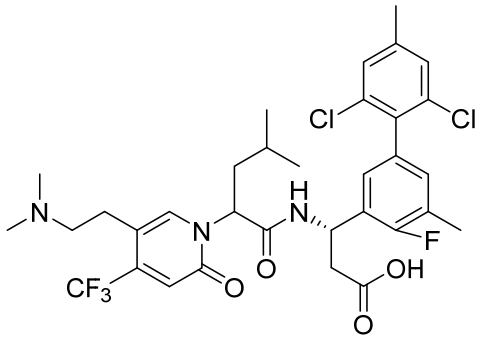
4-73. ácido (3*S*)-3-(2'-cloro-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DT-P1 y DT-P2)



DT-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DT-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,59(m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

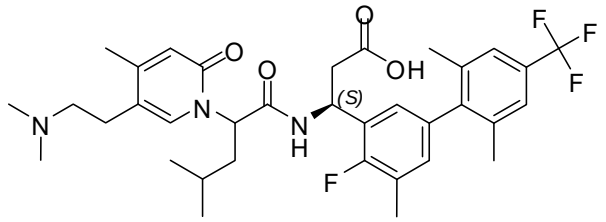
4-74. ácido (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DU-P1 y DU-P2)



DU-P1 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

DU-P2 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 6H).

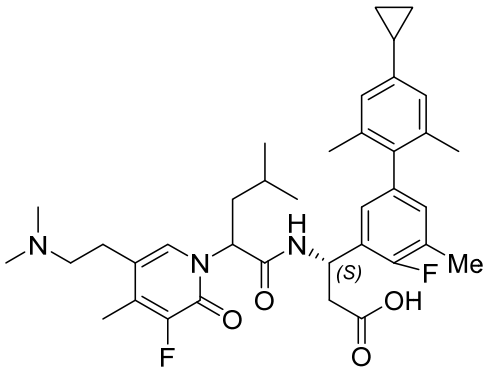
4-75. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DV-P1 y DV-P2)



DV-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

DV-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 - 5,60 (m, 1H), 5,58 - 5,56 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

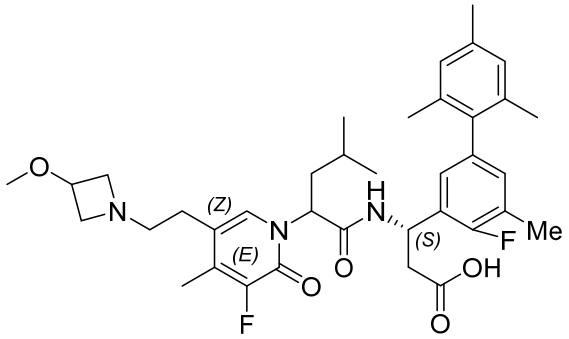
4-76. ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DW-P1 y DW-P2)



DW-P1 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,25-3,10(m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 9H), 1,99-1,88 (m, 5H), 1,46-1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

DW-P2 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 - 5,52 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 - 2,38 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 9H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 - 0,48 (m, 4H).

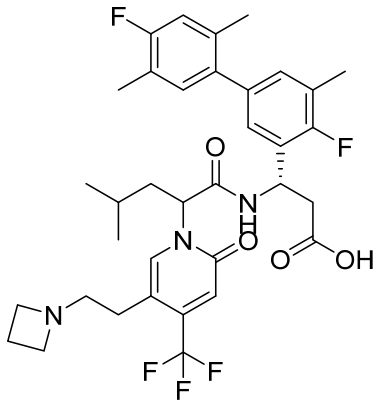
4-77. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos DX-P1 y DX-P2)



DX-P1 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,25-3,16(m, 5H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,18(s, 6H),2,12 (d, *J* = 4,0 Hz , 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29-1,25 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 6H).

DX-P2 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32-3,22(m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 8H), 1,68 - 1,51 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 0,79-0,74 (m, 6H).

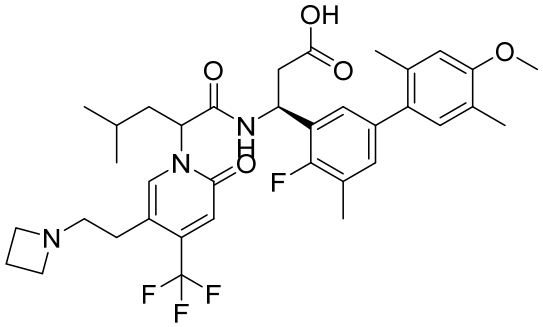
4-78. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,5'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos DY-P1 y DY-P2)



DY-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,42 -2,39(m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 -2,19(m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

DY-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,82 -2,80(m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

4-79. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,5'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos DZ-P1 y DZ-P2)

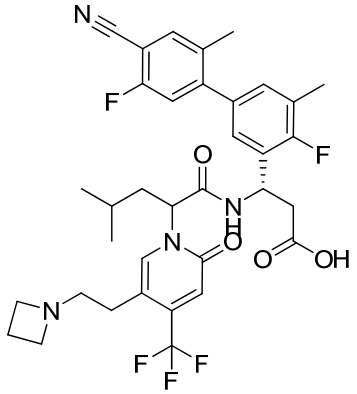


DZ-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,7 Hz,

2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

DZ-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,20 (d, *J* = 19,2 Hz, 6H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

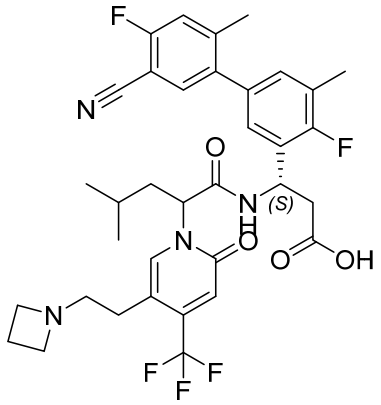
4-80. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4,5'-difluoro-2',5-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos EA-P1 y EA-P2)



EA-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

EA-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 - 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,04 - 2,77 (m, 2H), 2,72 - 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,29 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 6H).

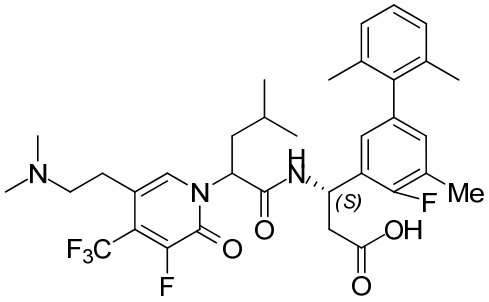
4-81. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5'-ciano-4,4'-difluoro-2',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos EB-P1 y EB-P2)



EB-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

EB-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 6H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

4-82. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos EC-P1 y EC-P2)

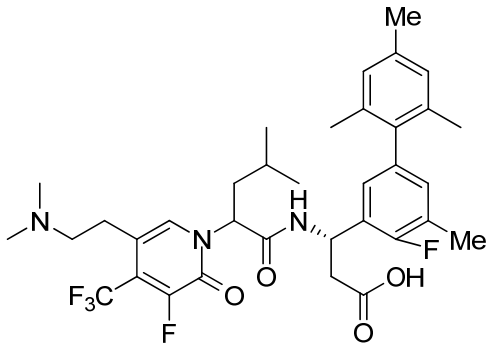


EC-P1 ESI 650,2 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

EC-P2 ESI 650,2 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95

(m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52 -2,48(m, 1H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 7H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

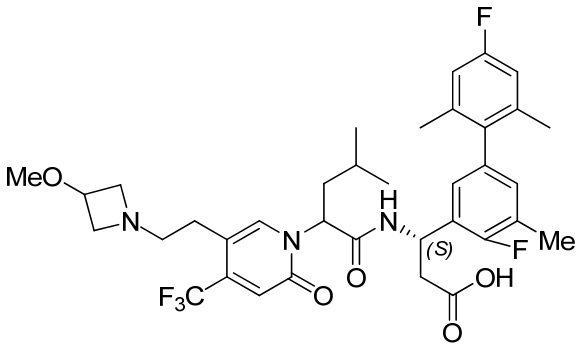
4-83. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos ED-P1 y ED-P2)



ED-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

ED-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (qd, J = 13,0, 6,1 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,49-2,45(m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 6H).

4-84. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos EE-P1 y EE-P2)

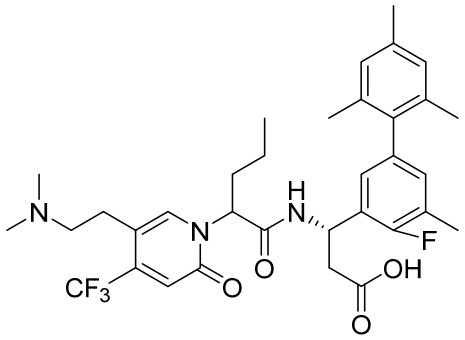


EE-P1 ESI 692,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H),

2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

EE-P2 ESI 692,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,12 - 1,90 (m, 7H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 1H), 0,99 - 0,83 (m, 6H).

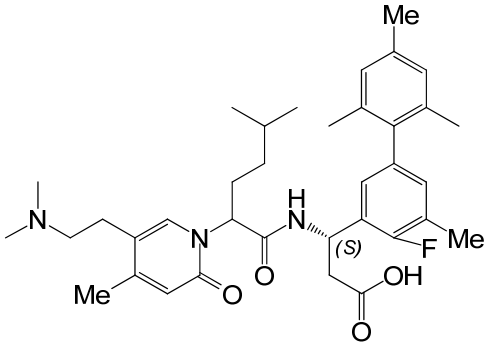
4-85. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos EF-P1 y EF-P2)



EF-P1 ESI 632,2$(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

EF-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 - 1,73 (m, 1H), 1,39 - 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

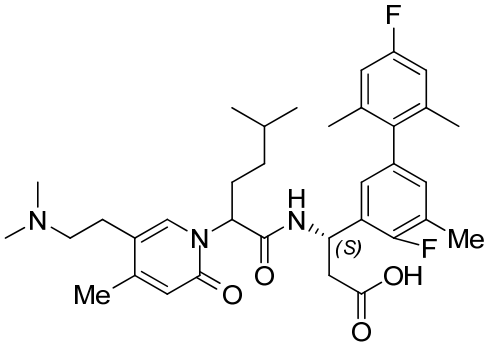
4-86. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos EF2-P1 y EF2-P2)



EF2-P1 ESI 606,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EF2-P2 ESI 606,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 1H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

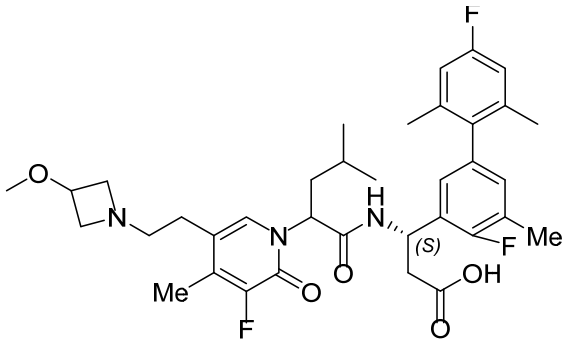
4-87. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EG-P1 y EG-P2)



EG-P1 ESI 610,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EG-P2 ESI 610,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 - 5,62(m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,20 - 1,09 (m, 1H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

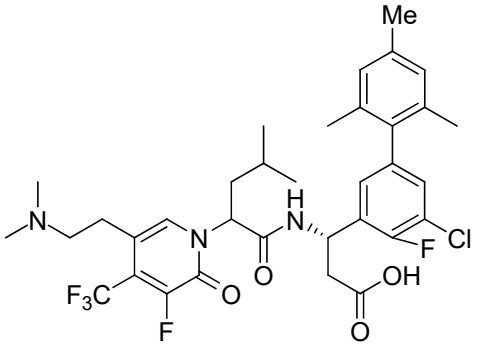
4-88. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EH-P1 y EH-P2)



EH-P1 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

EH-P2 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 5,72 - 5,58 (m, 2H), 4,39 - 4,14 (m, 3H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 5H), 2,93 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 7H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,344 - 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

4-89. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EI-P1 y EI-P2)

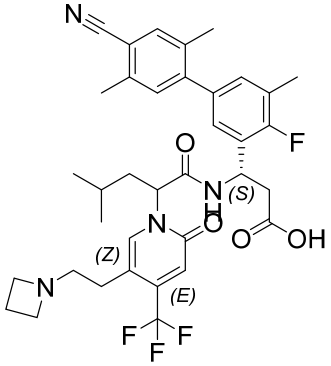


EI-P1 ESI 684,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 7H), 1,74 -1,70(m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

EI-P2 ESI 684,2 $(M+H)^+$.

1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44-1,40 (m, 1H), 0,96 -0,92(m, 6H).

4-90. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,5'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos EJ-P1 y EJ-P2)

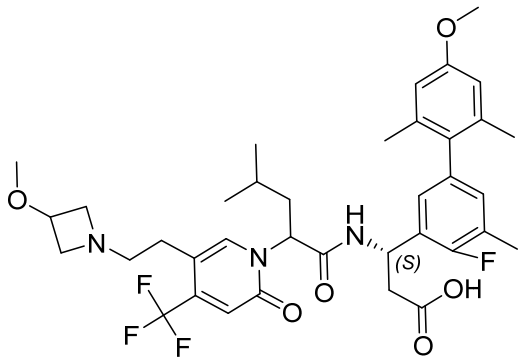


EJ-P1 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 23,0-2,33(m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 6H).

EJ-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz,

4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 - 2,64 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 6H).

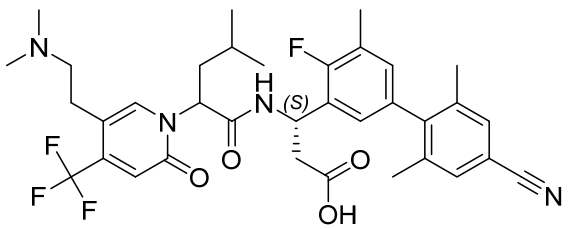
4-91. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EK-P1 y EK-P2)



EK-P1 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31(s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

EK-P2 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72(m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 3H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 5H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 7H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

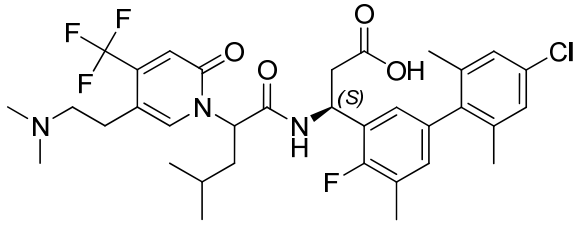
4-92. ácido (3*S*)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EL-P1 y EL-P2)



EL-P1 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

EL-P2 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,14 - 1,86 (m, 7H), 1,79 - 1,62 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 6H).

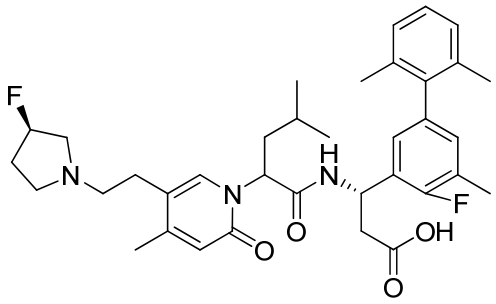
4-93. ácido (3*S*)-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EM-P1 y EM-P2)



EM-P1 ESI 666,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 24,1 Hz, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

EM-P2 ESI 666,3 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 - 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

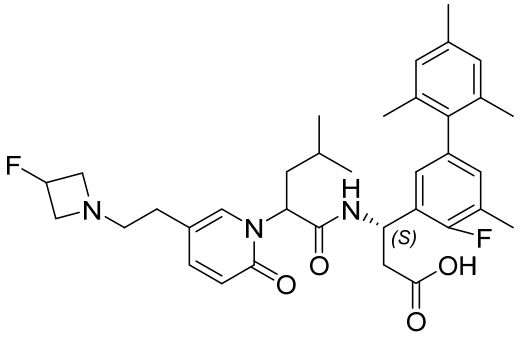
4-94. ácido ((3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EN-P1 y EN-P2)



EN-P1 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

EN-P2 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 - 2,49 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 8H), 2,10 - 1,89 (m, 7H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 1H), 0,95 - 0,85 (m, 6H).

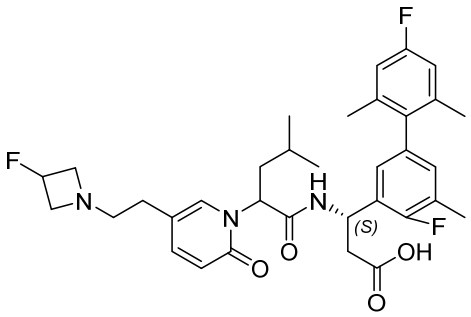
4-95. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EO-P1 y EO-P2)



EO-P1 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Hz, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

EO-P2 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,44 (m, 4H), 2,35 - 2,17 (m, 6H), 2,04 - 1,86 (m, 7H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

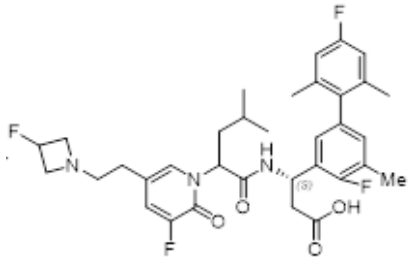
4-96. ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos EP-P1 y EP-P2)



EP-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 6H).

EP-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,14 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,67 - 2,48 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 7H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

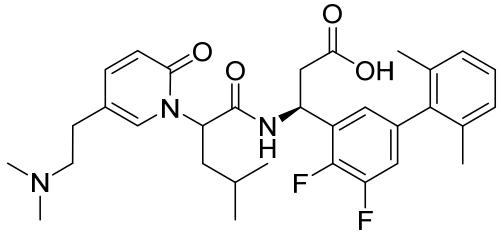
4-97. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos EQ-P1 y EQ-P2)



EQ-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

EQ-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,64 - 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 7H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,83 - 0,78 (m, 6H).

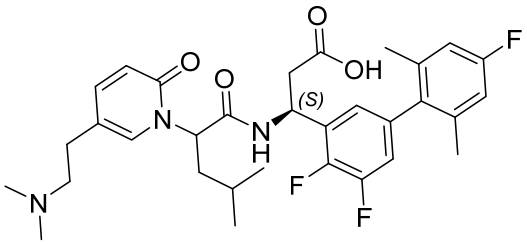
4-98. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos ER-P1 y ER-P2)



ER-P1 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

ER-P2 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,66 - 5,52 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 7H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 7H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,93 - 0,88 (m, 6H).

4-99. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos ES-P1 y ES-P2)

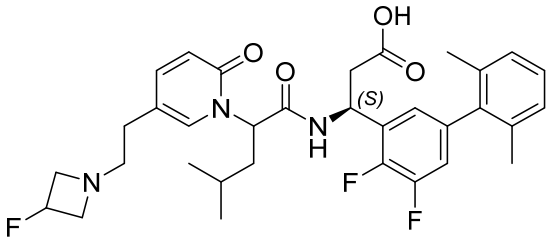


ES-P1 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,56 (s,

1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

ES-P2 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 7H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 7H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 6H).

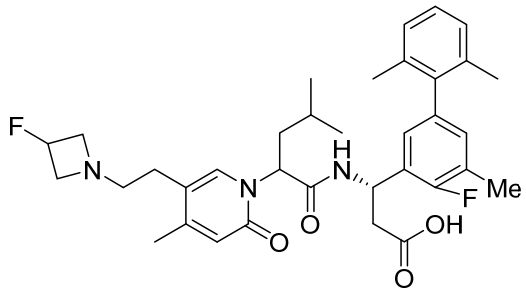
4-100. ácido (3*S*)-3-(4,5-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos ET-P1 y ET-P2)



ET-P1 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,31 - 5,14 (m, 1H), 4,17 - 3,96 (m, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 4H), 2,03 - 1,89 (m, 8H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 6H).

ET-P2 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

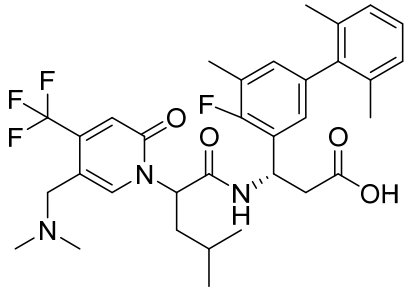
4-101. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EU-P1 y EU-P2)



EU-P1 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

EU-P2 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 57,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 3,96 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,63(m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 - 1,85 (m, 7H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

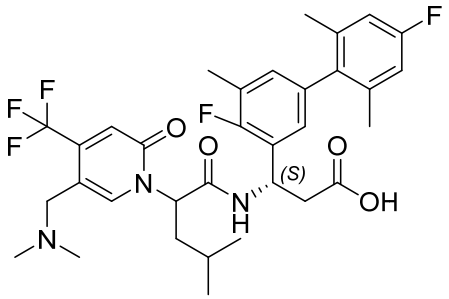
4-102. ácido (3*S*)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos EV-P1 y EV-P2)



EV-P1 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

EV-P2 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 7H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 0,93 - 0,82 (m, 6H).

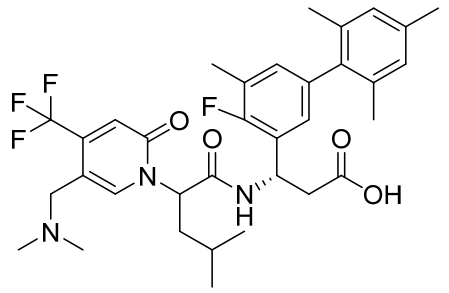
4-103. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EW-P1 y EW-P2)



EW-P1 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

EW-P2 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 0,95 - 0,80 (m, 6H).

4-104. ácido (3*S*)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos EX-P1 y EX-P2)

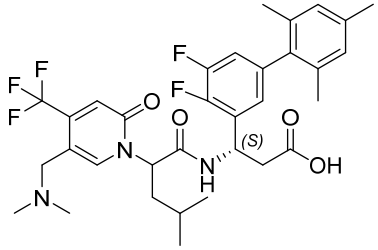


EX-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

EX-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,81 –

2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Hz, 7H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

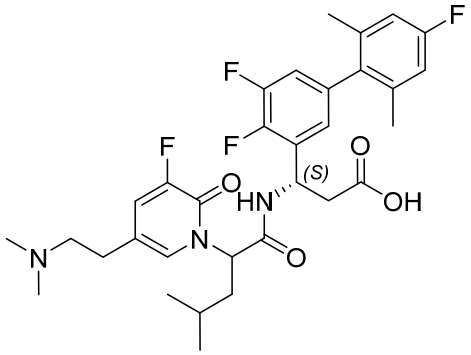
4-105. ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos EY-P1 y EY-P2)



EY-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

EY-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 0,91 - 0,86 (m, 6H).

4-106. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos EZ-P1 y EZ-P2)

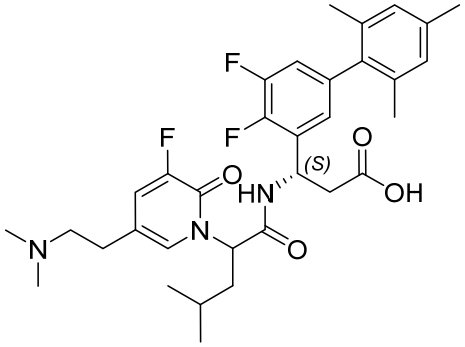


EZ-P1 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).

EZ-P2 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H),

3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 6H).

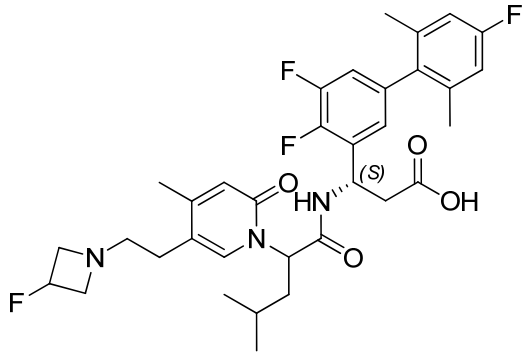
4-107. ácido (3S)-3-(4,5-difluoro-2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos FA-P1 y FA-P2)



FA-P1 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 6H).

FA-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 7H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 7H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,81-0,79 (m, 6H).

4-108. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos FB-P1 y FB-P2)

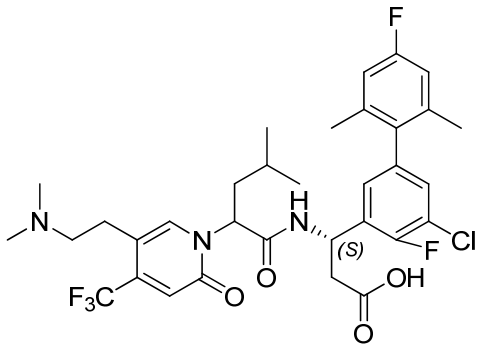


FB-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 –

3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

FB-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 6H).

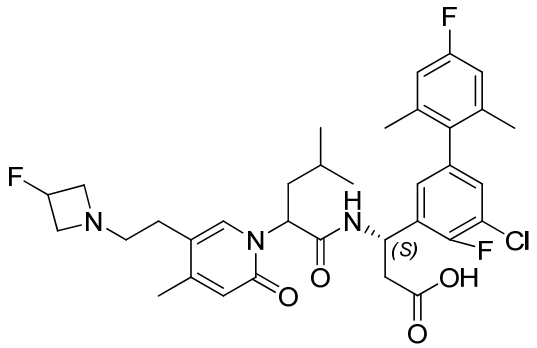
4-109. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FC-P1 y FC-P2)



FC-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FC-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 7H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

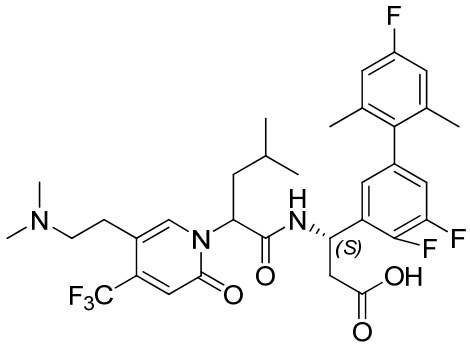
4-110. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FD-P1 y FD-P2)



FD-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

FD-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 4,44 - 4,41 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,39- 3,36 (m, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

4-111. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4',5-trifluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FE-P1 y FE-P2)

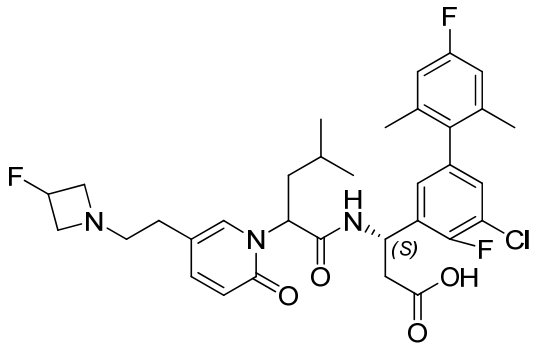


FE-P1 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15– 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

FE-P2 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0

Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, , 1H), 1,45 - 1,31 (m, 1H), 0,91 - 0,89 (m, 6H).

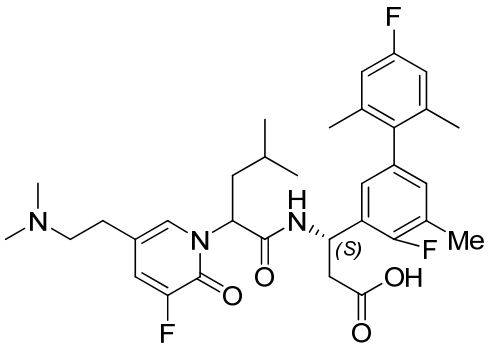
4-112. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FF-P1 y FF-P2)



FF-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

FF-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,71 - 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 59,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 52,7 Hz, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

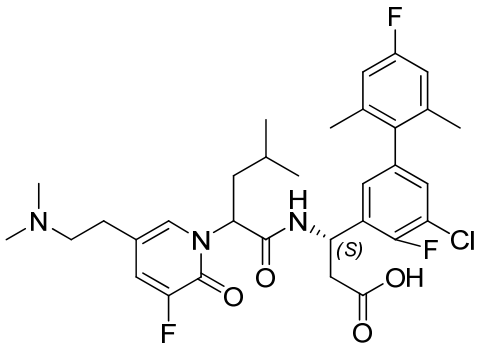
4-113. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FG-P1 y FG-P2)



FG-P1 ESI 600,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FG-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 7H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 7H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,93 - 0,90 (m, 6H).

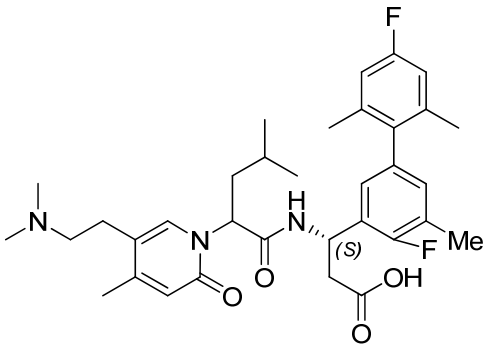
4-114. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4,4'-difluoro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FH-P1 y FH-P2)



FH-P1 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m , 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FH-P2 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04– 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 6H), 1,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,41 - 1,36 (m, 1H), 0,97 - 0,74 (m, 6H).

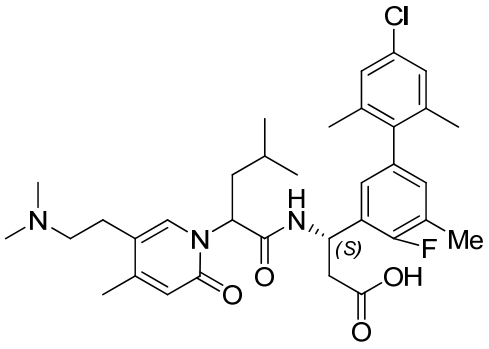
4-115. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FI-P1 y FI-P2)



FI-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

FI-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 6H), 2,05 - 1,89 (m, 7H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 5,2 Hz, 6H).

4-116. ácido (3*S*)-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FJ-P1 y FJ-P2)

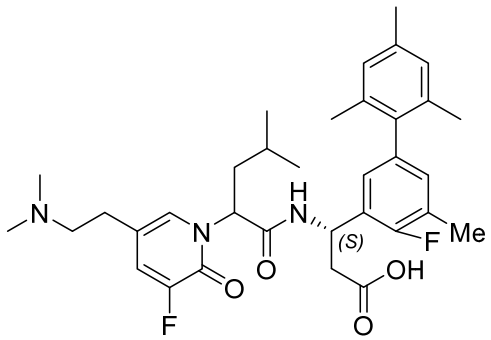


FJ-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 13,0 Hz, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

FJ-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42

(m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 - 1,90 (m, 7H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,47 - 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

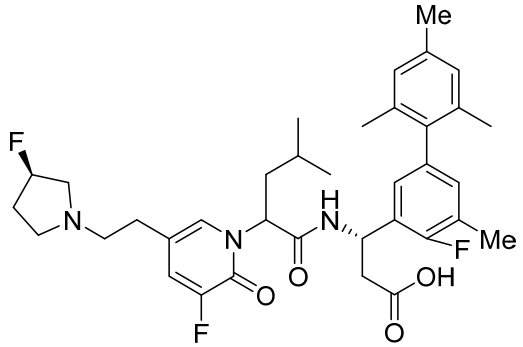
4-117. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FK-P1 y FK-P2)



FK-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 0,93 (m, *J* = 17,3, 6,6 Hz, 6H).

FK-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,89 (m, *J* = 7,0, 4,6 Hz, 4H), 5,62 (m, *J* = 14,0, 9,4, 5,4 Hz, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, *J* = 14,9, 4,0 Hz, 1H), 2,44 (m, *J* = 14,8, 10,1 Hz, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 6H), 2,05 - 1,91 (m, 7H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 6H).

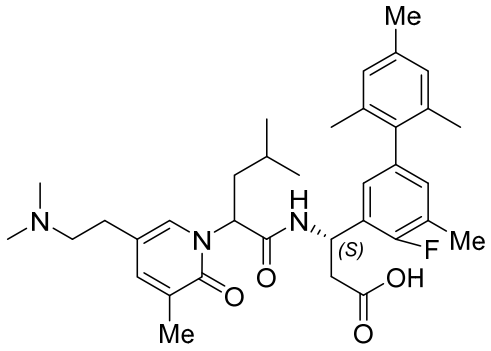
4-118. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FL-P1 y FL-P2)



FL-P1 ESI 640,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

FL-P2 ESI 640,2 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, J = 54,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,19 (m, 6H), 2,07 - 1,88 (m, 7H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,51 - 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

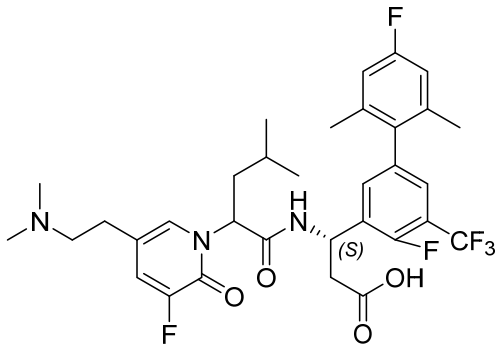
4-119. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FM-P1 y FM-P2)



FM-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35(S, 1H), 7,32(S, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51-2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

FM-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,85 - 2,61 (m, 8H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 - 1,67 (m, 11H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 0,82-0,77 (m, 6H).

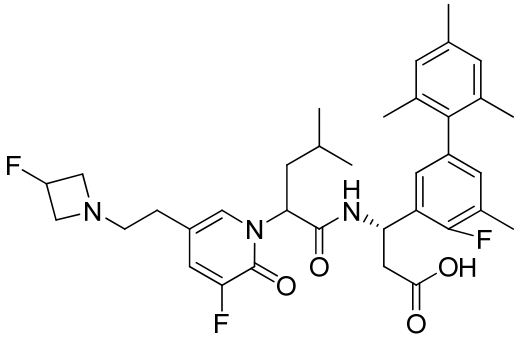
4-120. ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',6'-dimetil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FN-P1 y FN-P2)



FN-P1 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

FN-P2 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 2,74 - 2,54 (m, 1H), 2,55 - 2,34 (m, 1H), 2,15 - 1,93 (m, 6H), 1,93 - 1,72 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

4-121. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FO-P1 y FO-P2)

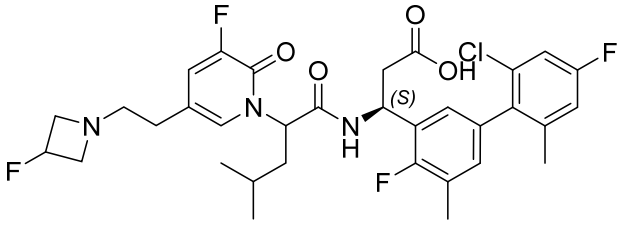


FO-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,00 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 6H).

FO-P2 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 4H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 5,42 – 5,20 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,44 -

3,36 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 6H), 2,01 - 1,91 (m, 7H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,43 -1,36(m, 1H), 0,96 - 0,85 (m, 6H).

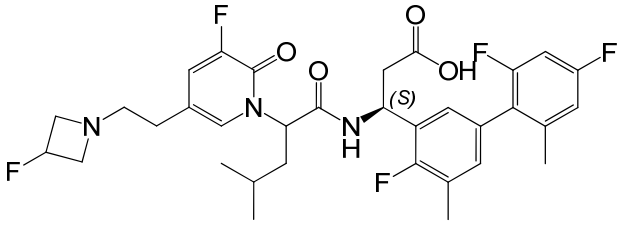
4-122. ácido (3*S*)-3-(2'-cloro-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos FP-P1 y FP-P2)



FP-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 5,32 – 5,09 (m, 1H), 4,15 – 3,65 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,97– 0,93 (m, 6H).

FP-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 - 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 6H).

4-123. ácido (3*S*)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4,4'-trifluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos FQ-P1 y FQ-P2)

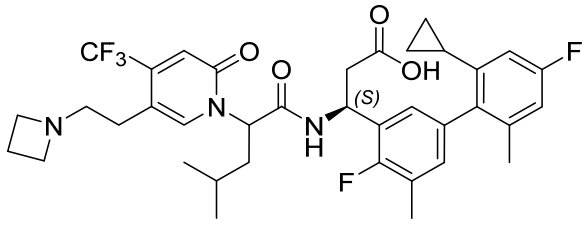


FQ-P1 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FQ-P2 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,74 - 5,59 (m, 2H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,42 -

4,32 (m, 2H), 4,10 - 3,88 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,93- 0,91(m, 6H).

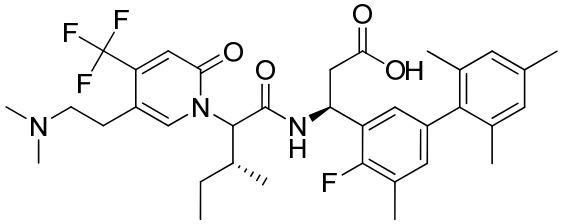
4-124. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciclopropil-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FR-P1 y FR-P2)



FR-P1 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Hz, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 – 2,58 (m, 2H), 2,51 – 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 – 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 3H).

FR-P2 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Hz, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,05 - 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,74 (m, *J* = 14,0, 7,3 Hz, 2H), 0,60 (m, *J* = 6,4, 5,0 Hz, 2H).

4-125. ácido (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FS-P1 y FS-P2)

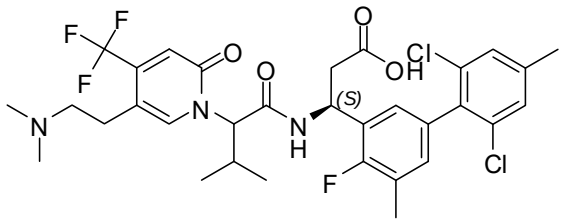


FS-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 - 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,05 - 2,83 (m, 5H), 2,82 -

2,62 (m, 6H), 2,40 - 2,18 (m, 8H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 - 1,21 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

FS-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, H), 1,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,32 – 0,99 (m, 3H), 0,93 – 0,61 (m, 7H).

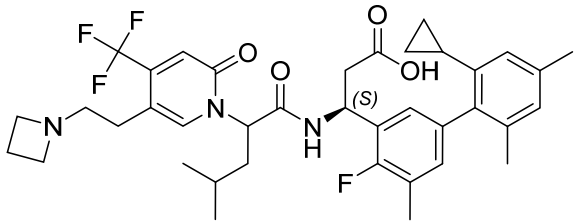
4-126. ácido (3S)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FT-P1 y FT-P2)



FT-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FT-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

4-127. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FU-P1 y FU-P2)

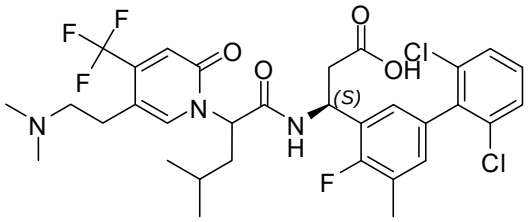


FU-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,72 –

2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

FU-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,55 (m, 2H).

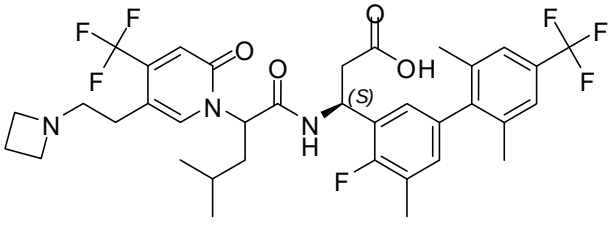
4-128. ácido (3S)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-5-metilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FV-P1 y FV-P2)



FV-P1 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FV-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 - 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,86 - 0,84 (m, 6H).

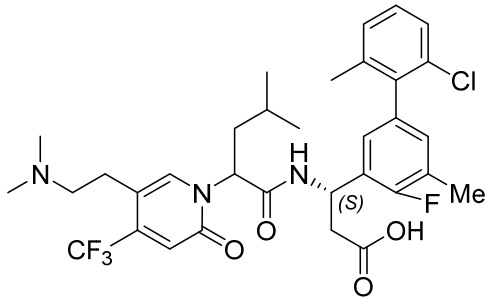
4-129. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FW-P1 y FW-P2)



FW-P1 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

FW-P2 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H).

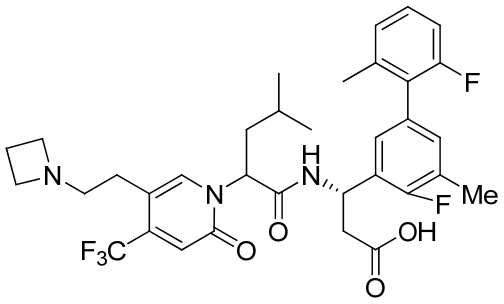
4-130. ácido (3S)-3-(2'-cloro-4-fluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FX-P1 y FX-P2)



FX-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2, 23,4 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Hz, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 - 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Hz, 6H).

FX-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Hz, 6H).

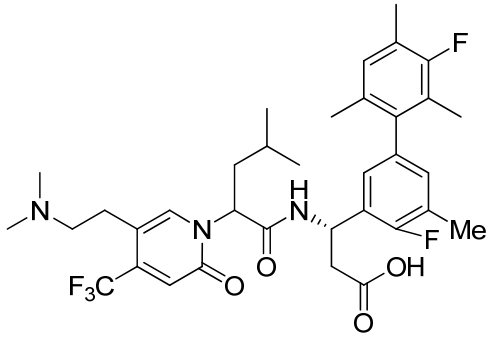
4-131. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(2',4-difluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos FY-P1 y FY-P2)



FY-P1 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,06 –6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FY-P2 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 –7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 –5,75 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,46 -1,32 (m, 1H), 0,97 -0,91 (m, 6H).

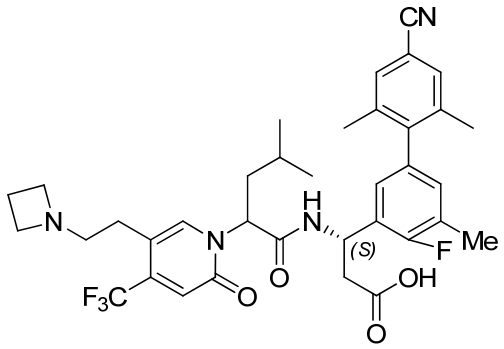
4-132. ácido (3*S*)-3-(3',4-difluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos FZ-P1 y FZ-P2)



FZ-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

FZ-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, *J* = 14,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 - 0,84 (m, 6H).

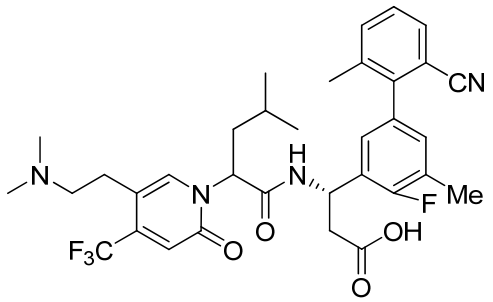
4-133. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GA-P1 y GA-P2)



GA-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

GA-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 - 1,89 (m, 7H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 0,98 - 0,81 (m, 6H).

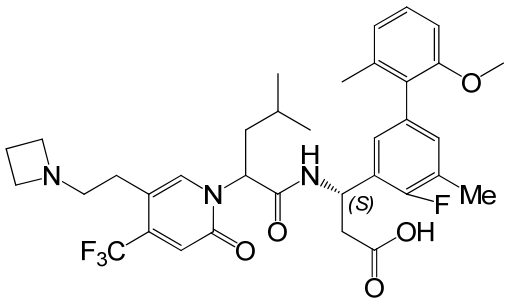
4-134. ácido (3S)-3-(2'-ciano-4-fluoro-5,6'-dimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos GB-P1 y GB-P2)



GB-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GB-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 6H).

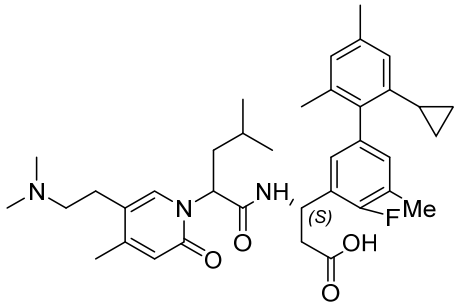
4-135. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2'-metoxi-5,6'-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GC-P1 y GC-P2)



GC-P1 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

GC-P2 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97- 2,91 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,62(m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

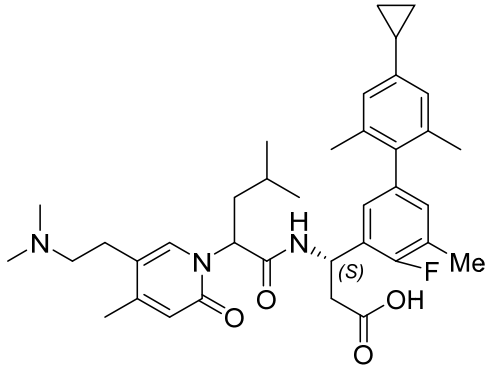
4-136. ácido (3*S*)-3-(2'-ciclopropil-4-fluoro-4',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos GD-P1 y GD-P2)



GD-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Hz,1), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Hz, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

GD-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,65 -5,56 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,246 (m, 9H), 1,99 - 1,92 (m, 4H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 0,92 - 0,85 (m, 6H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,58 - 0,51 (m, 2H).

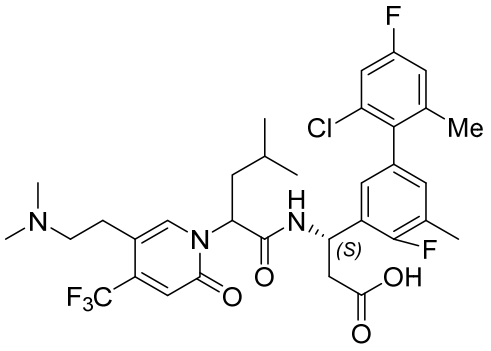
4-137. ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GE-P1 y GE-P2)



GE-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Hz, 6H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13(s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

GE-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,43(s, 1H), 7,40(s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 8H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 9H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,39 - 1,16 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H).

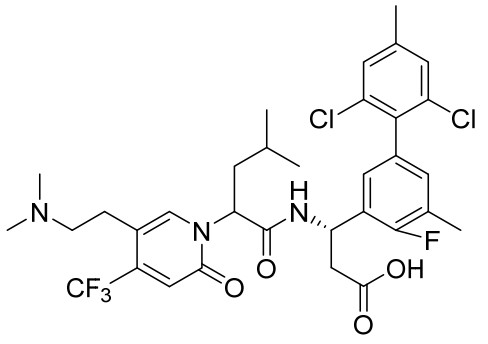
4-138. ácido (3*S*)-3-(2'-cloro-4,4'-difluoro-5,6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GF-P1 y GF-P2)



GF-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GF-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,59(m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

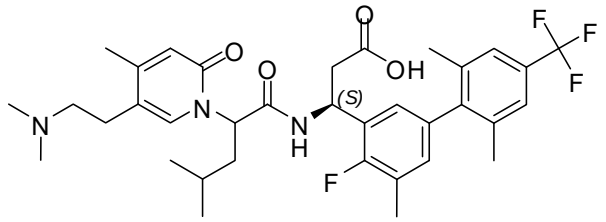
4-139. ácido (3*S*)-3-(2',6'-dicloro-4-fluoro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GG-P1 y GG-P2)



GG-P1 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

GG-P2 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 6H).

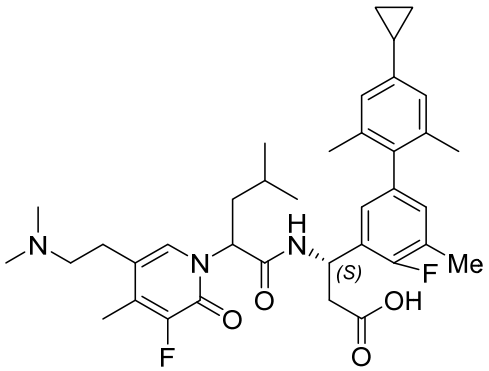
4-140. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GH-P1 y GH-P2)



GH-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

GH-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 - 5,60 (m, 1H), 5,58 - 5,56 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

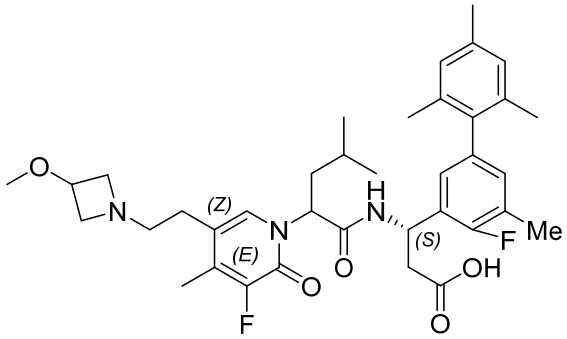
4-141. ácido (3S)-3-(4'-ciclopropil-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GI-P1 y GI-P2)



GI-P1 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,25-3,10(m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 9H), 1,99-1,88 (m, 5H), 1,46-1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

GI-P2 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 - 5,52 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 - 2,38 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 9H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,70 - 0,48 (m, 4H).

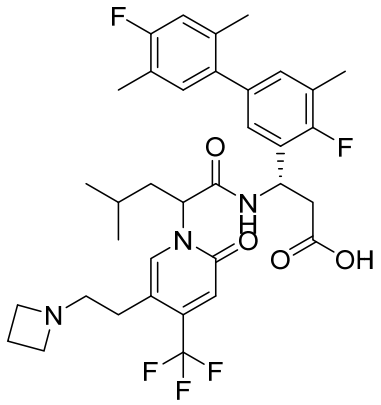
4-142. ácido (3S)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GJ-P1 y GJ-P2)



GJ-P1 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,14-3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,25-3,16(m, 5H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,18(s, 6H),2,12 (d, *J* = 4,0 Hz , 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29-1,25 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 6H).

GJ-P2 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32-3,22(m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 8H), 1,68 - 1,51 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 0,79-0,74 (m, 6H).

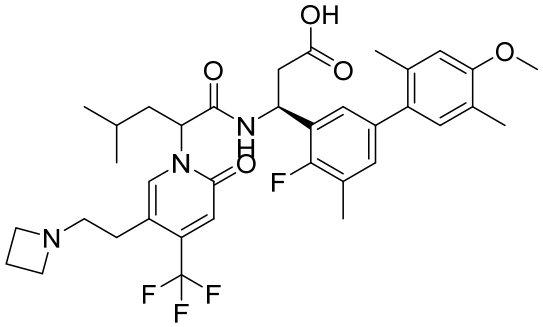
4-143. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4,4'-difluoro-2',5,5'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GK-P1 y GK-P2)



GK-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,42 -2,39(m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 -2,19(m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,96-0,90 (m, 6H).

GK-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,82 -2,80(m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

4-144. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,5'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GL-P1 y GL-P2)

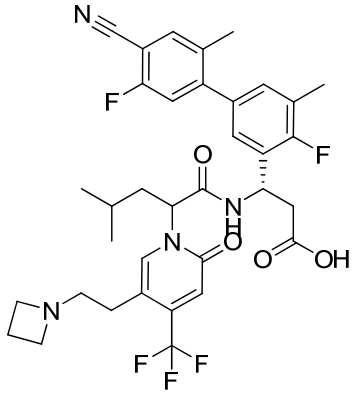


GL-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,7 Hz,

2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

GL-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,20 (d, *J* = 19,2 Hz, 6H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H).

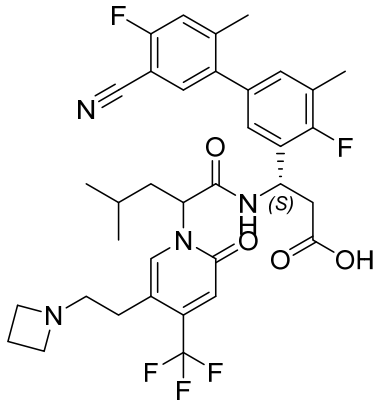
4-145. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4,5'-difluoro-2',5-dimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GM-P1 y GM-P2)



GM-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

GM-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 - 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,04 - 2,77 (m, 2H), 2,72 - 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,29 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 6H).

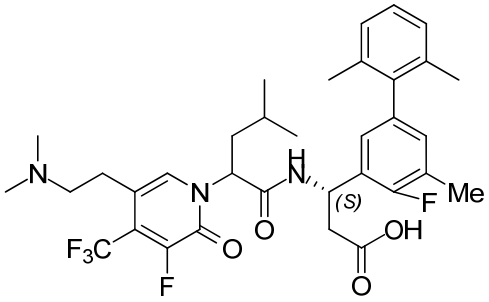
4-146. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)-3-(5'-ciano-4,4'-difluoro-2',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GN-P1 y GN-P2)



GN-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H).

GN-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 6H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

4-147. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GO-P1 y GO-P2)

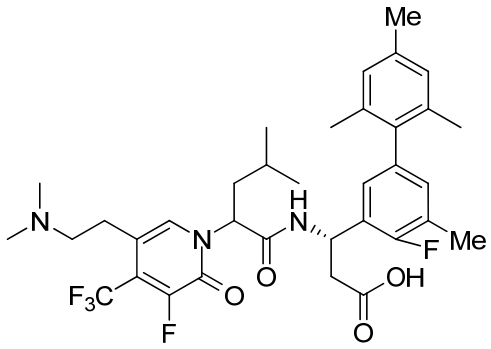


GO-P1 ESI 650,2 (M+H)+. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74-2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 6H).

GO-P2 ESI 650,2 (M+H)+. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95

(m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52 -2,48(m, 1H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 7H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

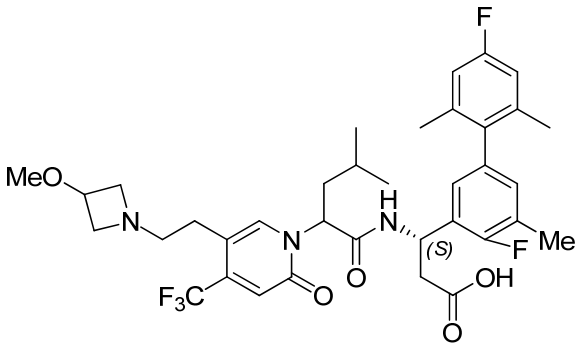
4-148. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GP-P1 y GP-P2)



GP-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

GP-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72-5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,22 (qd, J = 13,0, 6,1 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,49-2,45(m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 6H).

4-149. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos GQ-P1 y GQ-P2)

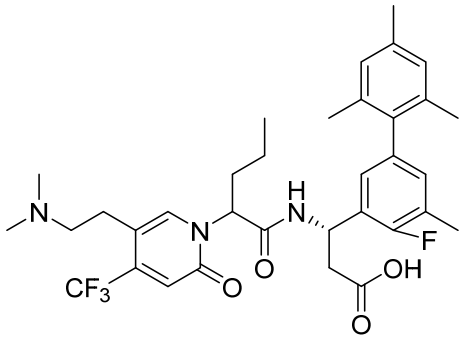


GQ-P1 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H),

2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

GQ-P2 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,12 - 1,90 (m, 7H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 1H), 0,99 - 0,83 (m, 6H).

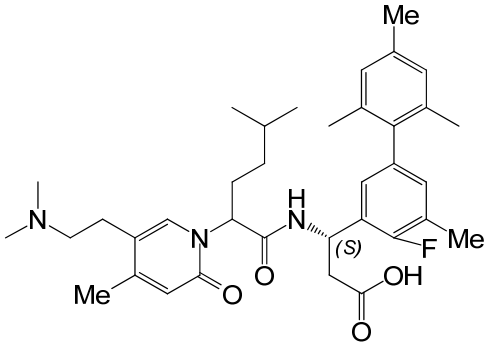
4-150. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)pentanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GR-P1 y GR-P2)



GR-P1 ESI 632,2$(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

GR-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, J = 9,7 Hz, 6H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 - 1,73 (m, 1H), 1,39 - 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

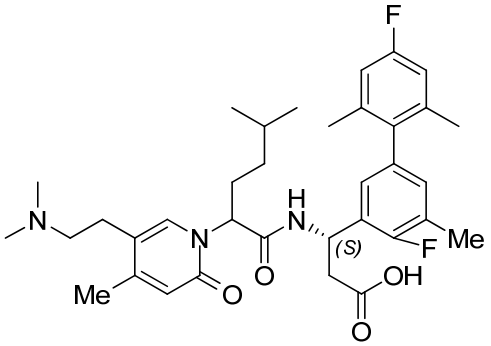
4-151. ácido (3*S*)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametilbifenil-3-il)propanoico (compuestos diasteroméricos GS-P1 y GS-P2)



GS-P1 ESI 606,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GS-P2 ESI 606,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 1H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

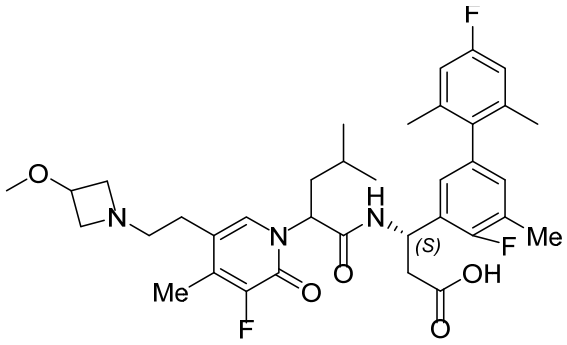
4-152. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metilhexanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GT-P1 y GT-P2)



GT-P1 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GT-P2 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 - 5,62(m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,20 - 1,09 (m, 1H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

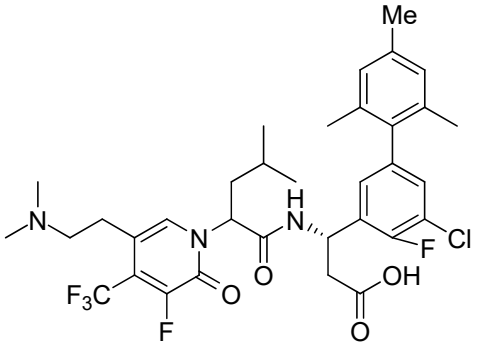
4-153. ácido (3*S*)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(3-fluoro-5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GU-P1 y GU-P2)



GU-P1 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

GU-P2 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 5,72 - 5,58 (m, 2H), 4,39 - 4,14 (m, 3H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 5H), 2,93 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 7H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,344 - 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

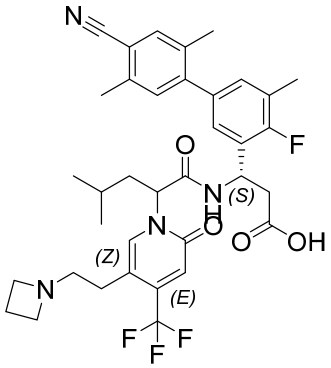
4-154. ácido (3*S*)-3-(5-cloro-4-fluoro-2',4',6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-3-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GV-P1 y GV-P2)



GV-P1 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 7H), 1,74 -1,70(m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

GV-P2 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44-1,40 (m, 1H), 0,96 -0,92(m, 6H).

4-155. ácido (3S)-3-(2-(5-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,5'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)propanoico (compuestos diastereoméricos GW-P1 y GW-P2)

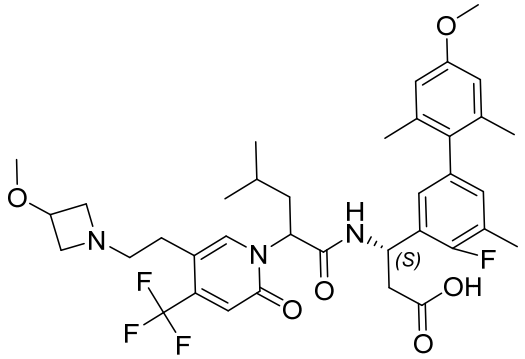


GW-P1 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 23,0-2,33(m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 6H).

GW-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 - 2,64 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, *J* =

1,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 6H).

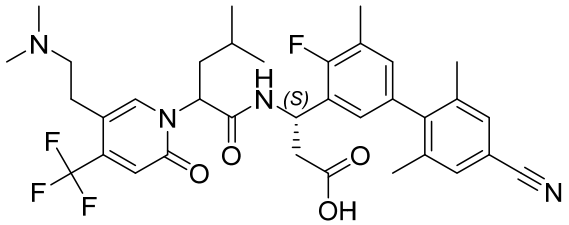
4-156. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-4'-metoxi-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GX-P1 y GX-P2)



GX-P1 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31(s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

GX-P2 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72(m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 3H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 5H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 7H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 0,92 - 0,89 (m, 6H).

4,157. ácido (3*S*)-3-(4'-ciano-4-fluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GY-P1 y GY-P2)

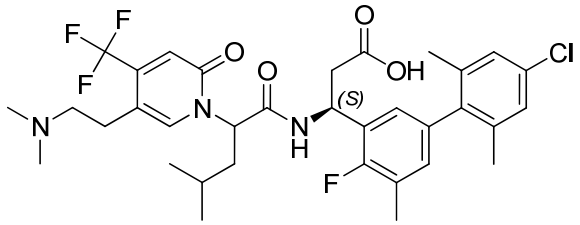


GY-P1 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m,

8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

GY-P2 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,14 - 1,86 (m, 7H), 1,79 - 1,62 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 6H).

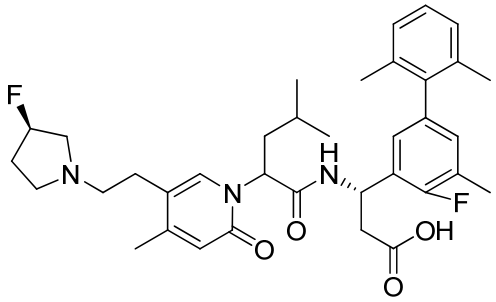
4-158. ácido (3*S*)-3-(4'-cloro-4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos GZ-P1 y GZ-P2)



GZ-P1 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 24,1 Hz, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

GZ-P2 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 - 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

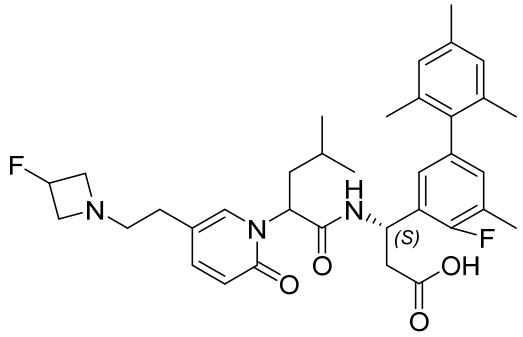
4-159. ácido ((3*S*)-3-(4-fluoro-2',5,6'-trimetilbifenil-3-il)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diastereoméricos HA-P1 y HA-P2)



HA-P1 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

HA-P2 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 - 2,49 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 8H), 2,10 - 1,89 (m, 7H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 1H), 0,95 - 0,85 (m, 6H).

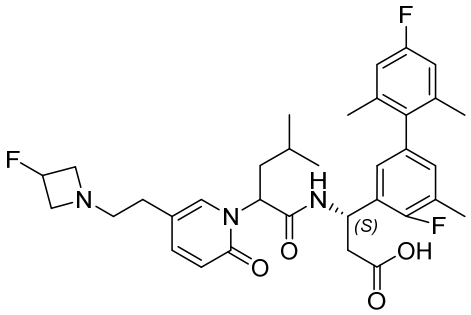
4-160. ácido (3*S*)-3-(4-fluoro-2',4',5,6'-tetrametil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos HB-P1 y HB-P2)



HB-P1 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Hz, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

HB-P2 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,44 (m, 4H), 2,35 - 2,17 (m, 6H), 2,04 - 1,86 (m, 7H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

4-161. ácido (3S)-3-(4,4'-difluoro-2',5,6'-trimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-(5-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpentanamido)propanoico (compuestos diasteroméricos HC-P1 y HC-P2)



HC-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 6H).

HC-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,14 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,67 - 2,48 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 7H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Introducción a los ensayos *in vitro* que se describen en los Ejemplos 5-7

Se utilizaron tres ensayos *in vitro* para examinar el proceso mecanístico de $\alpha_4\beta_7$ utilizado por las células: 1) afinidad ligando:receptor, 2) avidez de esas interacciones por la superficie celular, y 3) desempeño de dichas interacciones bajo una fuerza de imposición. En el Ejemplo 5 se usa un ensayo de polarización de fluorescencia (FP) para medir la actividad del compuesto mediante la competencia de unión con el péptido marcado con fluoresceína. En el Ejemplo 6, se mide la potencia de los compuestos contra $\alpha_4\beta_7$ en el ensayo de unión a ligando basado en células (LBA), usando células RPMI 8866 incubadas con las muestras de compuesto por competición contra el ligando MAdCAM-1 soluble. En el Ejemplo 7, se evalúa la actividad de los compuestos en un ensayo de adherencia celular que prueba el mecanismo de lo que ocurre *in vivo* cuando las células en tránsito utilizan $\alpha_4\beta_7$ para adherirse a las HEV del intestino que expresan MAdCAM-1 durante el proceso de extravasación. En el ensayo de adherencia celular del Ejemplo 7, se recubre un plástico con MAdCAM1-(Fc) y se deja que las células que expresan $\alpha_4\beta_7$ (RPMI-8866) se adhieran a la superficie recubierta en presencia de los compuestos de prueba. Luego se aplica a las células la

fuerza del lavado con regulador de pH, probando así la fuerza de esa adherencia. Se eliminan las células sueltas y se cuantifican las restantes células adherentes.

Ejemplo 5: Ensayos de polarización por fluorescencia de compuestos para la unión de α4β7

Se usaron ensayos de polarización de fluorescencia (FP) para medir la actividad del compuesto por competición de la unión con el péptido CRSDTLCGE {Lys (FITC)} marcado con fluoresceína. En el ensayo, se incubaron 6,5 nM de integrina $\alpha_4\beta_7$ con el compuesto de prueba en cloruro de manganeso 2 mM, cloruro de calcio 0,1 mM, regulador de pH de HEPES 20 mM a pH 7,3, cloruro de sodio 150 mM, Triton X-100 al 0,01%, DMSO al 2%, y 3 nM del péptido marcado con fluoresceína. Los ensayos se corrieron en placas de 384 pocillos, se preincubó la proteína integrina con los compuestos de prueba durante 15 minutos a 22 ºC antes de añadir el péptido marcado con fluoresceína. Después de agregar el péptido marcado con fluoresceína, el ensayo se incubó a 22 ºC durante 1 hora y se midió la polarización de la fluorescencia. Los valores de IC_{50} se determinaron mediante un ajuste de curva mediante regresión no lineal de cuatro parámetros.

Se realizó una medición de la potencia de inhibición de $\alpha_4\beta_7$ para compuestos que incluyen ciertos compuestos de la Figura 1, la Figura 3 y la Figura 4 usando el ensayo de FP del Ejemplo 5. En la Figura 1, el valor IC_{50} que se obtuvo usando el ensayo de FP del Ejemplo 5 se da como un rango de valores numéricos (A: <5,55 nM; B: 5,55-500 nM; C:> 500 nM en la Figura 1). En la Figura 3 y la Figura 4, el valor de IC_{50} que se obtuvo usando el ensayo de FP del Ejemplo 5 se da como un rango numérico (A: <5 nM; B: 5-500 nM; C:> 500 nM en la Figura 3 y la Figura 4).

También se realizó una medición de la potencia de inhibición de $\alpha_4\beta_7$ usando el ensayo de FP del Ejemplo 5 para los compuestos de la Tabla 3A, la Tabla 3B y la Tabla 4 (comparativa) que se dan luego de eso, donde los resultados se dan como rangos numéricos del valor IC_{50} que se obtuvo como resultado (A: ≤10 nM, B:> 10-500 nM; C:> 500 nM en la Tabla 3A, la Tabla 3B y la Tabla 4).

Ejemplo 6: ensayos de unión a ligandos

Para medir la potencia de los compuestos contra $\alpha_4\beta_7$ en el ensayo de unión a ligando basado en células (LBA), se incubaron células RPMI 8866 con las muestras del compuesto en un volumen de 10 µl a la temperatura ambiente durante 15 minutos en regulador de pH que contenía 50 mM de HEPES a pH 7,3, cloruro de sodio 150 mM, albúmina de suero bovino al 1%, cloruro de manganeso 3 mM, cloruro de calcio 0,15 mM, glucosa 15 mM, dimetilsulfóxido al 1,5% y colorante de viabilidad fijable e780 al 0,025%. Se añadieron a las células 5 ul de MAdCAM-1-Fc 33 nM marcado con fluorescencia con Dylight 650 en HEPES 50 mM pH 7,3, cloruro de sodio 150 mM y albúmina de suero bovino al 1%. Se incubaron las muestras durante 45 minutos a la

temperatura ambiente, se fijaron con formaldehído al 0,8% durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se lavaron con Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y albúmina de suero bovino al 1%. Se midió la intensidad de la fluorescencia de cada célula por citometría de flujo. Las células muertas se excluyeron de un análisis adicional en base a la tinción con el colorante de viabilidad fijable 780. Para cada muestra se determinó la intensidad de fluorescencia media para Dylight 650 y se analizaron las curvas de concentración-respuesta para los valores de CI50 utilizando un análisis de regresión no lineal de 4 parámetros.

Se realizó una medición del ensayo de unión a ligando de $\alpha_4\beta_7$ con el ensayo de unión a ligando del Ejemplo 6 para los compuestos que se muestran en la Figura 1, la Figura 3 y la Figura 4. En la Figura 1, la Figura 3 y la Figura 4, el valor de IC_{50} que se obtuvo utilizando el ensayo LB del Ejemplo 6 se da en forma de un intervalo numérico (A: <5 nM; B: 5-500 nM; C:> 500 nM en las Figuras 1, 3 y 4).

También se realizó una medición del ensayo de unión a ligando de$_4\beta_7$ usando el ensayo de unión a ligando del Ejemplo 6 para los compuestos de la Tabla 3A, la Tabla 3B y la Tabla 4 (comparativa) que se dan más adelante, donde el valor de IC_{50} que se obtuvo como resultado se da como rango numérico (A: ≤ 10 nM; B:> 10-500 nM; C:> 500 nM en la Tabla 3A, la Tabla 3B y la Tabla 4).

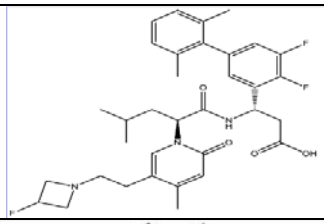
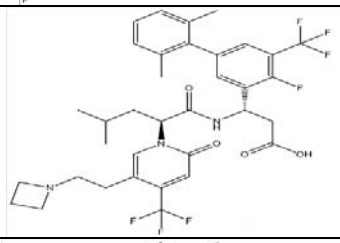
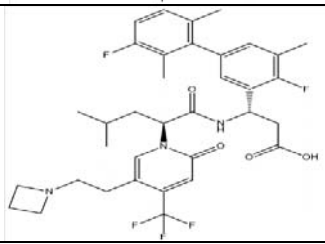
Ejemplo 7: Ensayo de adherencia celular

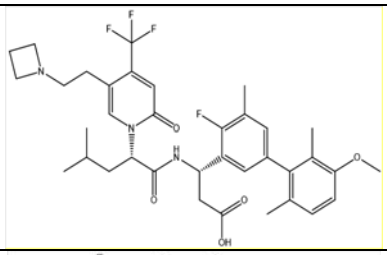
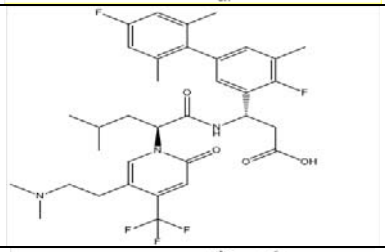
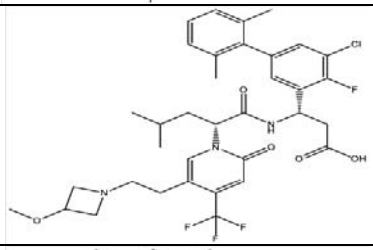
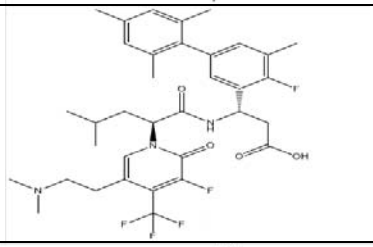
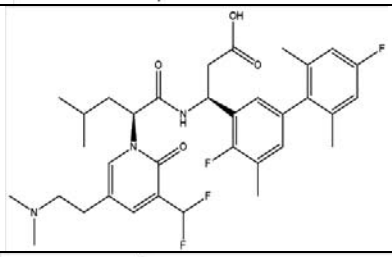
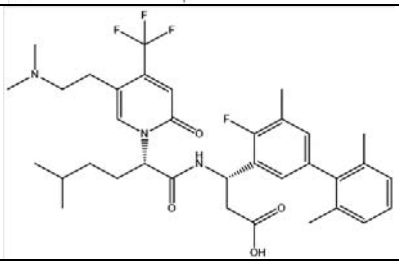
El ejemplo 7 describe un ensayo de adherencia celular. La medición de la adherencia celular de $\alpha_4\beta_7$ del ensayo del Ejemplo 7 se obtuvo a partir de los compuestos de la Tabla 3A y la Tabla 3B que se dan más adelante, así como para los compuestos comparativos de la Tabla 4, y los resultados se presentan como rangos numéricos del valor de IC_{50} que se obtuvo como resultado (A: <5 nM; B: 5 a <10 nM; C10-50 nM; D:> 50 nM; E:> 100 nM y F> 500 nM para la Tabla 3A, la Tabla 3B y la Tabla 4).

A cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se le agregan 100 µg de MAdCAM humana recombinante en 100 µl de PBS y se incuba durante toda la noche a 4 °C. Después de la incubación, se elimina la MAdCAM por aspiración y se agregan 200 ul de PBS + BSA al 1% para bloquear la placa durante 2 horas a 37 ºC y CO_2 al 5%. Durante esta incubación, se preparan curvas de dilución del compuesto en DMSO al 100% en placas de 96 pocillos con fondo en V. luego de eso, se transfieren 1,75 ul de compuestos diluidos a una nueva placa de 96 pocillos con fondo en U que contiene 20 ul de medio de ensayo (DMEM libre de fosfato + HEPES 25 mM + BSA al 1%). A esto se le agregan 155 ul adicionales de medio de ensayo que se mezcla pipeteando repetidas veces. Esta mezcla se deja incubar durante 15 minutos a 37 °C y 5% de CO_2. Después de la

incubación, se agregan 175 ul de medio de ensayo que contiene 2 E6/mL de células RPMI8866 a los pocillos que contienen el compuesto sin mezclar y la placa se deja incubar durante otros 15 minutos a 37 ºC y 5% de CO_2. Durante esta incubación, las placas revestidas con MAdCAM se retiran de la incubadora y se lavan dos veces con 200 µl de PBS + BSA al 0,1%. Después de incubar las células con el compuesto durante 15 minutos, se mezclan pipeteando repetidas veces y se transfieren por triplicado 100 µl de la mezcla a las placas revestidas con MAdCAM lavadas. Esta placa se incuba luego a 37 °C y 5% de CO_2 durante 1 hora. Después de la incubación, las placas se lavan dos veces con 200 ul y una vez con 50 ul de RPMI libre de fenol + BSA al 1%. Se agregan 50 ul finales de RPMI sin fenol + BSA al 1% a los pocillos después del último lavado. Luego de eso, a los pocillos se les agregan 50 ul de CellTiter-Glo de Promega. La placa se incuba en un agitador durante 2 minutos a 200 RPM seguido de otros 8 minutos sin agitar antes de leer la luminiscencia en un lector de placas Biotek Citation 5. Los datos brutos se convierten en % de inhibición en comparación con la parte inferior de la curva y se analizan usando una curva no lineal de 4 parámetros en Prism para determinar IC50 e IC90.

Tabla 3A. Compuestos de ejemplo seleccionados.

Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-1 (D-P2)	A	A	A
	3-4 (G-P2)	A	A	A
	3-27 (AF-P2)	A	A	A

Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-28 (AG-P2)	A	A	A
	3-32 (AK-P2)	A	A	A
	3-18 (W-P2)	A	A	A
	3-24 (AC-P2)	A	A	A
	3-6 (I-P2)	A	A	A
	3-7 (J-P2)	A	A	A

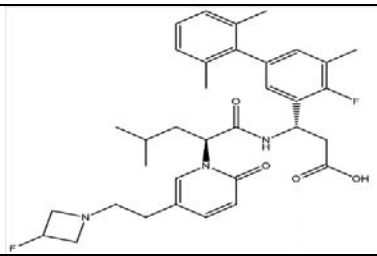
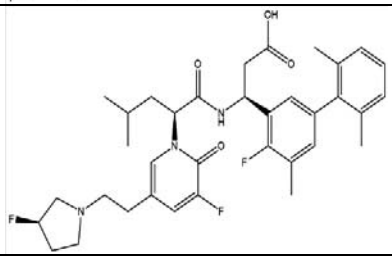
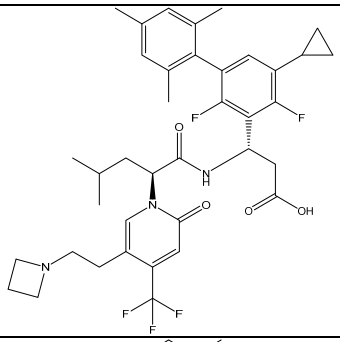
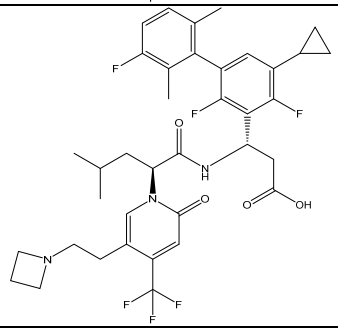
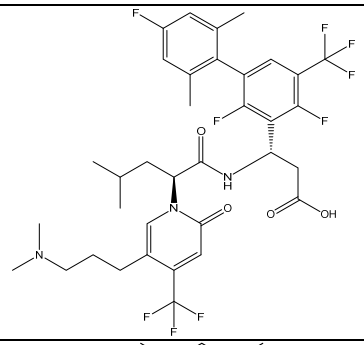
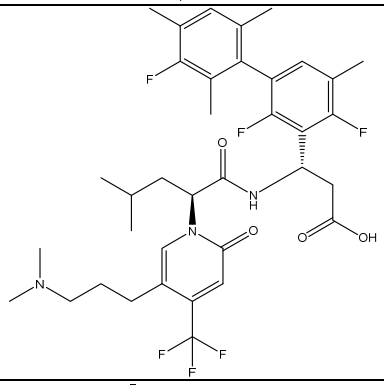
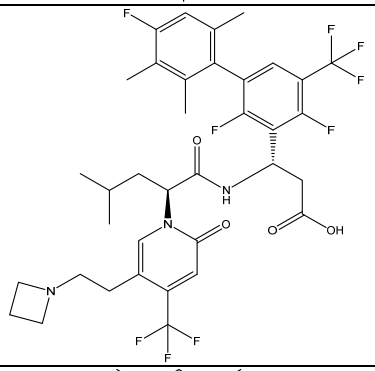
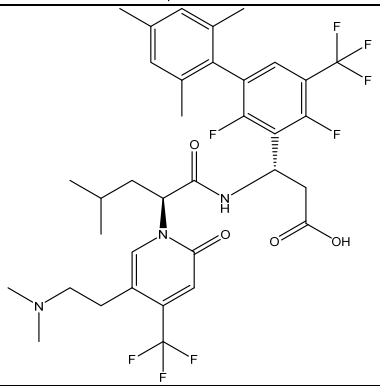
Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-43 (AV-P2)	A	A	A
	3-42 (AU-P2)	A	A	A

Tabla 3B. Compuestos de ejemplo seleccionados.

Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-57 (HM-P2)	A	A	A
	3-52 (HH-P2)	A	A	B

Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-67 (HW-P2)	A	A	A
	3-93 (IW-P2)	A	B	B
	3-142 (KT-P2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P2)	A	B	A

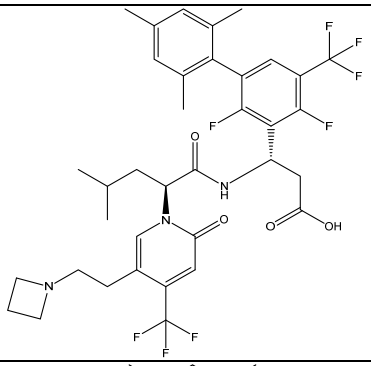
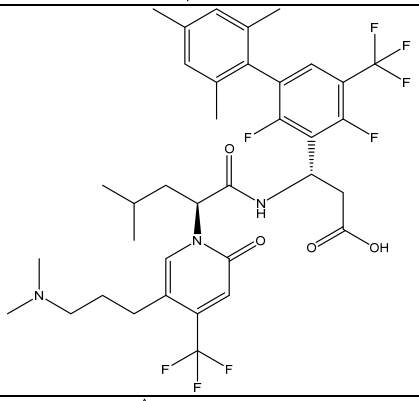
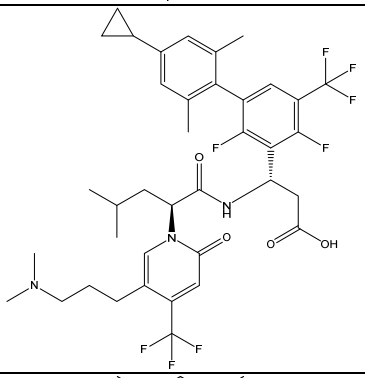
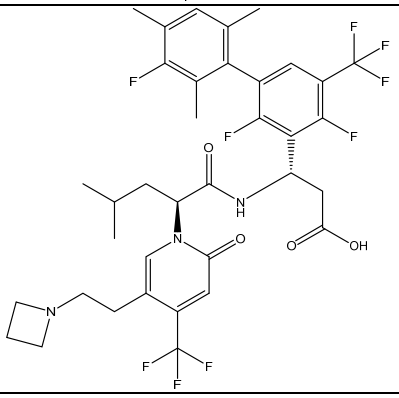
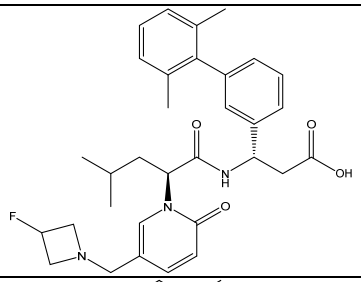
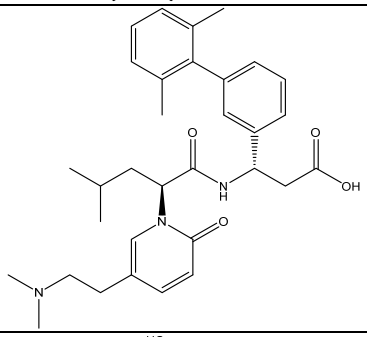
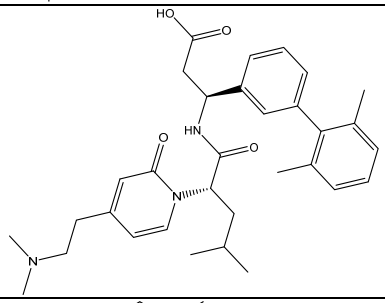
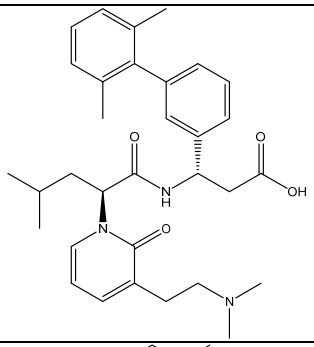
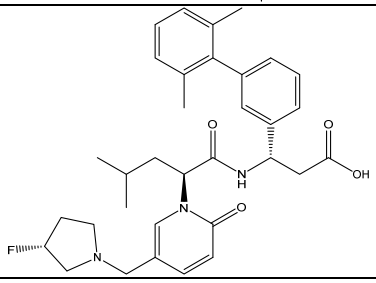
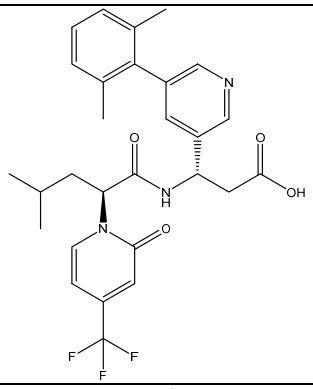
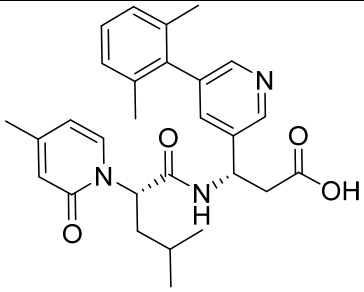
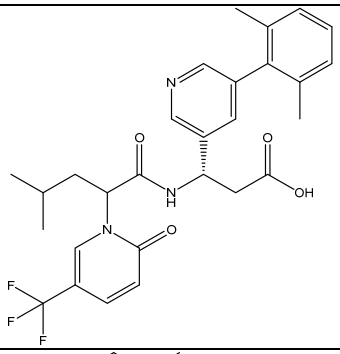
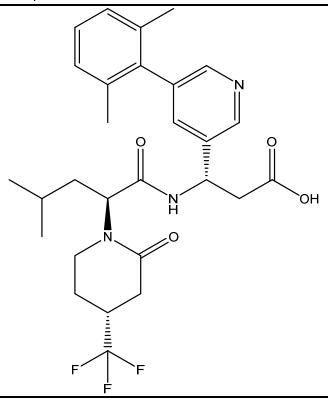
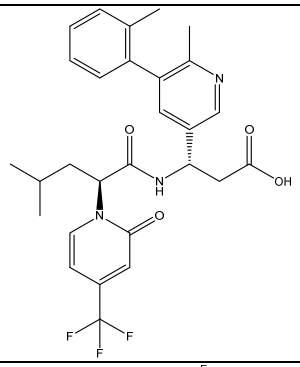
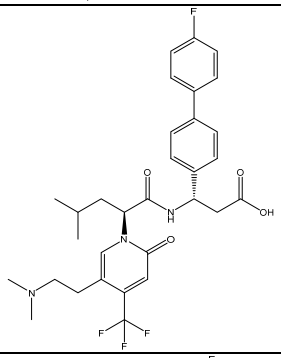
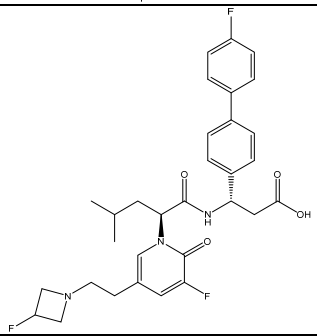
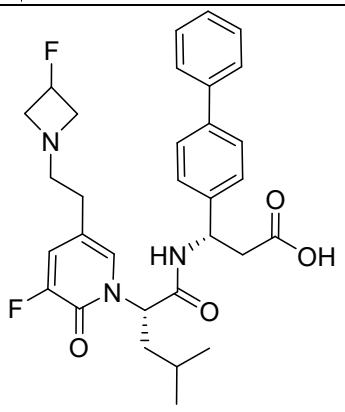
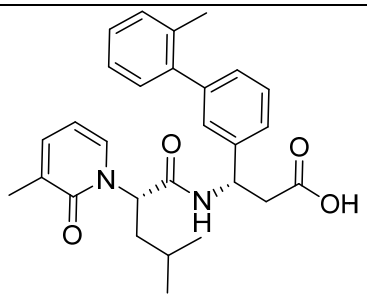
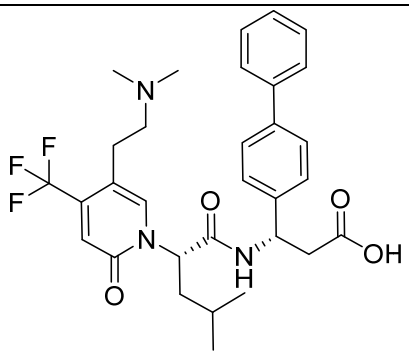
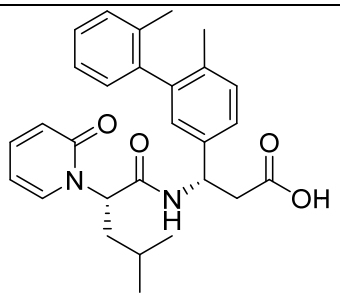
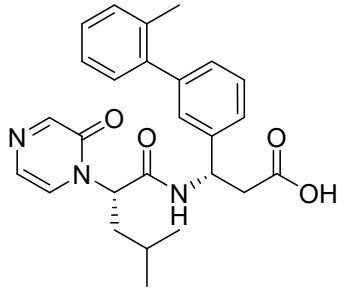
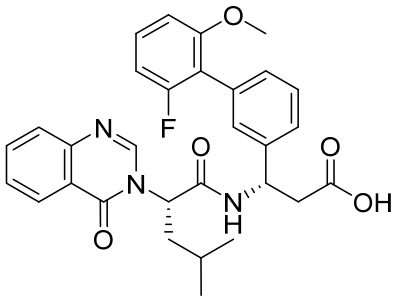
Compuesto	Ejemplo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

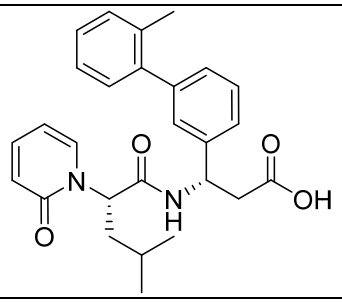
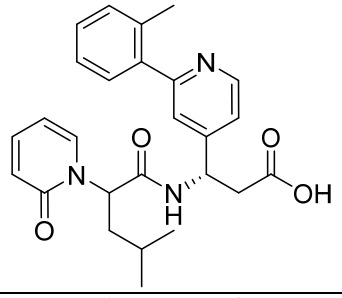
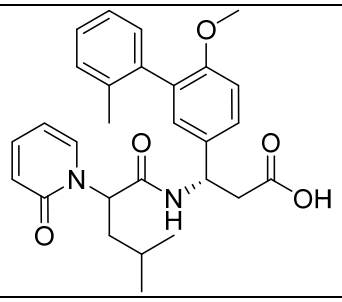
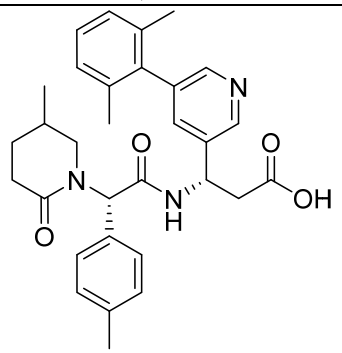
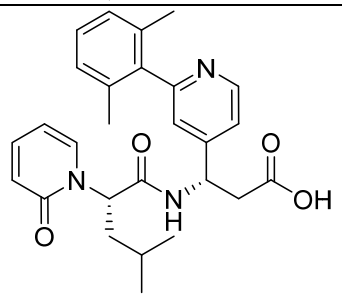
Tabla 4. Compuestos comparativos

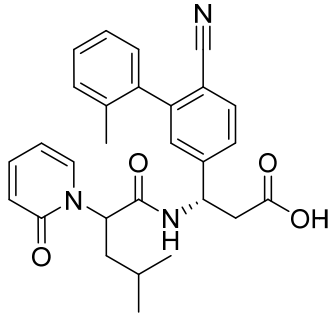
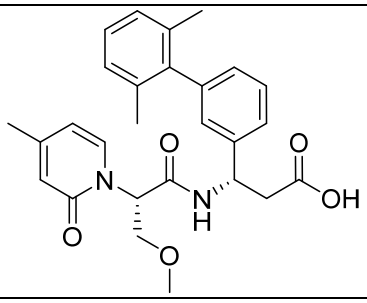
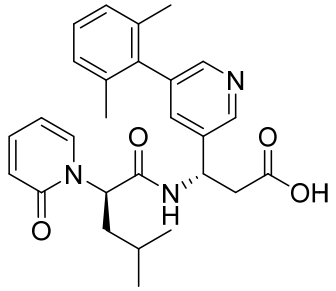
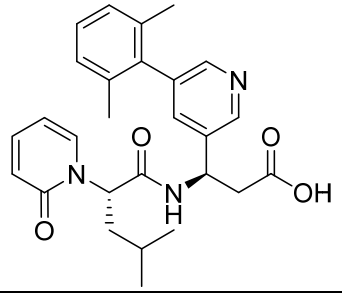
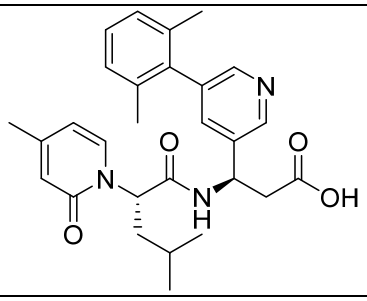
No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-1		A	A	D
C-2		A	A	B
C-3		A	A	C
C-4		A	B	E
C-5		A	A	C

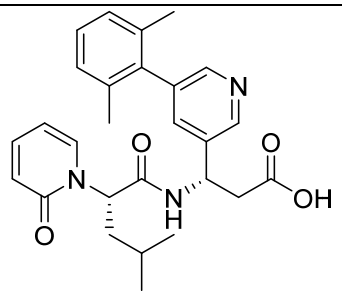
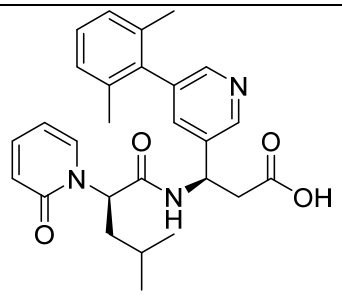
No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-6		A	A	C
C-7		A	A	C
C-8		A		D
C-9		A	B	D

No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-10			B	E
C-11		A	B	F
C-12		A	B	F
C-13		A	B	F

No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-14		A	B	F
C-15		B	B	F
C-16		B		F
C-17		B		F
C-18		B		F

No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-19		B		F
C-20		B		F
C-21		B		F
C-22		A	B	F
C-23		B		F

No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-24		A		F
C-25		B	B	F
C-26		B		
C-27		C		
C-28		B	B	

No.	Compuesto comparativo	Ensayo FP (Ejemplo 5)	Ensayo LB (Ejemplo 6)	Ensayo CA (Ejemplo 7)
C-29		A		E
C-30		C		

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las patentes de EEUU y las publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. y las patentes PCT que se citan en la presente se incorporan aquí por referencia.

EQUIVALENTES

Aquellos con experiencia en el arte reconocerán, o podrán determinar sin utilizar más que la experimentación de rutina, que las formas de realización específicas de la invención que se describen aquí pueden tener muchos equivalentes. La intención es que dichos equivalentes sean abarcados por las siguientes reivindicaciones.